



Phénotypes dans la sclérodermie systémique : une analyse par clusters

Stefan Nowak

► To cite this version:

Stefan Nowak. Phénotypes dans la sclérodermie systémique : une analyse par clusters. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03019794

HAL Id: dumas-03019794

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019794>

Submitted on 23 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Stefan NOWAK

Le 13 décembre 2018

TITRE

**Phénotypes dans la sclérodermie systémique :
une analyse par clusters**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Arnaud BOURDIN

JURY

Président : M. le Professeur Morel

Assesseurs :

M. le Professeur Bourdin

M. le Professeur Hayot

M. le Docteur Boissin

Membre invité : M. le Professeur Molinari

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Stefan NOWAK

Le 13 décembre 2018

TITRE

**Phénotypes dans la sclérodermie systémique :
une analyse par clusters**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Arnaud BOURDIN

JURY

Président : M. le Professeur Morel

Assesseurs :

M. le Professeur Bourdin

M. le Professeur Hayot

M. le Docteur Boissin

Membre invité : M. le Professeur Molinari

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	DIMEGLIO Alain	MEYNADIER Jean
ALRIC Robert	DU CAILAR Jacques	MICHEL François-Bernard
ARNAUD Bernard	DUBOIS Jean Bernard	MICHEL Henri
ASTRUC Jacques	DUMAS Robert	MION Charles
AUSSILLOUX Charles	DUMAZER Romain	MION Henri
AVEROUS Michel	ECHENNE Bernard	MIRO Luis
AYRAL Guy	FABRE Serge	NAVARRO Maurice
BAILLAT Xavier	FREREBEAU Philippe	NAVRATIL Henri
BALDET Pierre	GALIFER René Benoît	OTHONIEL Jacques
BALDY-MOULINIER Michel	GODLEWSKI Guilhem	PAGES Michel
BALMES Jean-Louis	GRASSET Daniel	PEGURET Claude
BALMES Pierre	GROLLEAU-RAOUX Robert	POUGET Régis
BANSARD Nicole	GUILHOU Jean-Jacques	PUECH Paul
BAYLET René	HERTAULT Jean	PUJOL Henri
BILLIARD Michel	HUMEAU Claude	PUJOL Rémy
BLARD Jean-Marie	JAFFIOL Claude	RABISCHONG Pierre
BLAYAC Jean Pierre	JANBON Charles	RAMUZ Michel
BLOTMAN Francis	JANBON François	RIEU Daniel
BONNEL François	JARRY Daniel	RIOUX Jean-Antoine

BOUDET Charles	JOYEUX Henri	ROCHEFORT Henri
BOURGEOIS Jean-Marie	LAFFARGUE François	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BRUEL Jean Michel	LALLEMANT Jean Gabriel	SAINT AUBERT Bernard
BUREAU Jean-Paul	LAMARQUE Jean-Louis	SANCHO-GARNIER Hélène
BRUNEL Michel	LAPEYRIE Henri	SANY Jacques
CALLIS Albert	LESBROS Daniel	SENAC Jean-Paul
CANAUD Bernard	LOPEZ François Michel	SERRE Arlette
CASTELNAU Didier	LORIOT Jean	SIMON Lucien
CHAPTAL Paul-André	LOUBATIERES Marie	SOLASSOL Claude
CIURANA Albert-Jean	Madeleine	THEVENET André
CLOT Jacques	MAGNAN DE BORNIER Bernard	VIDAL Jacques
D'ATHIS Françoise	MARY Henri	VISIER Jean Pierre
DEMAILLE Jacques	MATHIEU-DAUDE Pierre	
DESCOMPS Bernard		

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	PRAT Dominique
BLANC François	PRATLONG Francine
BOULENGER Jean-Philippe	PREFAUT Christian
BOURREL Gérard	PUJOL Rémy
BRINGER Jacques	ROSSI Michel
CLAUSTRES Mireille	SULTAN Charles
DAURES Jean-Pierre	TOUCHON Jacques
DAUZAT Michel	VOISIN Michel
DEDET Jean-Pierre	ZANCA Michel
ELEDJAM Jean-Jacques	
GUERRIER Bernard	
JOURDAN Jacques	
MAURY Michèle	
MILLAT Bertrand	
MARES Pierre	
MONNIER Louis	

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie

BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale

CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation

COMBE Bernard - Rhumatologie

COSTA Pierre - Urologie

COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile

COUBES Philippe - Neurochirurgie

CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire

DAVY Jean Marc - Cardiologie

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation

DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales

DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale

DUFFAU Hugues - Neurochirurgie

DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

ELIAOU Jean François - Immunologie

FABRE Jean Michel - Chirurgie générale

GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie

HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation

JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation

JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence

JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire

LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention

LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation

LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire

MERCIER Jacques - Physiologie

MESSNER Patrick - Cardiologie

MOURAD Georges-Néphrologie

PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation

RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales

RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation

ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie

SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion

TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale

UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie

VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion

AVIGNON Antoine-Nutrition

AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie

BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale

BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric-Chirurgie digestive

BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAMBONIE Gilles -Pédiatrie

CAMU William-Neurologie

CANOVAS François-Anatomie

CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion

CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique

COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation

CORBEAU Pierre-Immunologie

COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques

COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie

CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale

DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation

DAUVILLIERS Yves-Physiologie

DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie

DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie

DROUPY Stéphane -Urologie

DUCROS Anne-Neurologie -

FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence

KOENIG Michel-Génétique moléculaire

LABAUGE Pierre- Neurologie

LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation

LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie

LECLERCQ Florence-Cardiologie

LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation

COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale

COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation

DAIEN Vincent-Ophtalmologie

DE VOS John-Cytologie et histologie

DORANDEU Anne-Médecine légale -

DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation

FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie

GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie

GENEVIEVE David-Génétique

GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -

GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale

HAYOT Maurice-Physiologie

HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence

KALFA Nicolas-Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique

LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie

LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie

LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales

LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

LUKAS Cédric-Rhumatologie

MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique

MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale

MORANNE Olivier-Néphrologie

MOREL Jacques -Rhumatologie

NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

NOCCA David-Chirurgie digestive

PANARO Fabrizio-Chirurgie générale

PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie

PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie

POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PRUDHOMME Michel-Anatomie

RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques

RIVIER François-Pédiatrie

ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques

ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion

ROUBILLE François-Cardiologie

SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation

SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie

SIRVENT Nicolas-Pédiatrie

SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire

SULTAN Ariane-Nutrition

THOUVENOT Éric-Neurologie

THURET Rodolphe-Urologie

VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie

VILLAIN Max-Ophtalmologie

VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

VINCENT Thierry-Immunologie

WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1re classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2ème classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1re classe :

LAMBERT Philippe

2ème classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie)

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

STOEBNER Pierre -Dermato-vénéréologie

MCU-PH de 1^{re} classe

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LE QUINTREC Moglie-Néphrologie

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire

PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction

RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie

STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie

TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie

BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie

GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire

GOUZI Farès-Physiologie

JEZIORSKI Éric-Pédiatrie

KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire

LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail

MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales

MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie

THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

COSTA David

FOLCO-LOGNOS Béatrice

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

GARCIA Marc

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SEGURET Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences

BERNEX Florence - Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé

CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire

DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé

LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques

MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences

MOUTOT Gilles - Philosophie

PASSERIEUX Emilie - Physiologie

RAMIREZ Jean-Marie - Histologie

TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

Praticiens hospitaliers universitaires

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie

BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

FAILLIE Jean-Luc-

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique

HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie

HERRERO Astrid-Chirurgie générale

PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

À Monsieur le Professeur Jacques MOREL :

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et de présider le jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Arnaud BOURDIN :

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, d'avoir toujours été rassurant et d'une incroyable disponibilité. Outre les nombreuses connaissances que vous m'avez enseignées, vous avez modifié ma façon de penser, de réfléchir et d'appréhender la médecine. Merci pour cette transmission et pour la manière avec laquelle vous l'avez faite. C'est une chance que d'évoluer à vos côtés.

À Monsieur le Professeur Maurice HAYOT :

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous et je me réjouis à l'idée de pouvoir réintégrer votre équipe prochainement. Avec tout mon respect.

À Monsieur le Docteur Clément BOISSIN :

Si près et pourtant si loin, tu es l'exemple à suivre. Merci pour les connaissances que tu m'as transmises, pour la confiance que tu m'as accordée et pour avoir été, dans les moments plus difficiles, une oreille attentive. Je te dois beaucoup.

À Monsieur le Professeur Nicolas MOLINARI :

Cette thèse n'aurait pu se faire sans vous. Merci pour votre implication dans ce travail et pour votre disponibilité. Trouvez ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Aux pneumologues des différents services dans lesquels j'ai travaillé, qui m'ont formé avec patience et bienveillance : Jean-Pierre Mallet, Marine Salama, Fares Gouzi, Abdul Munim Shbat, Khuder Alagha, Anne-Sophie Gamez, Alina Jarjour Cucu, Raphael Chiron, Vincent Ducrocq et Patrice Ray.

À ma famille et mes ami(e)s :

À mes parents et ma belle-mère, qui êtes derrière l'homme que je suis, qui m'ont appris la vie et montré le beau.

À mon père Philippe : complice et modèle. Merci d'avoir toujours su trouver les mots justes.

À ma mère Florence : ma première supportrice, merci pour tous tes encouragements. La possibilité qui m'est offerte de te rendre heureuse et fière me remplit de joie, toi qui nous as tout donné.

À ma belle-mère Jocelyne : tu es une deuxième mère pour moi. Sous cette carapace, toi aussi tu es chouchou.

À mon grand-père Jean-Baptiste : d'une grande culture sans avoir eu la possibilité d'étudier, merci de m'avoir transmis l'envie d'apprendre. A ma grand-mère Mireille et à Nana : pour leur bienveillance.

À mes oncles Olivier, Franck, Pascal et à ma tante Nathalie : les années passent mais le lien persiste. Merci pour ces vacances au ski qui sont de superbes souvenirs.

À mon frère Guillaume : le regard nous suffirait. Pour toi aussi un cycle se termine, c'est le moment de t'amuser un peu.

À ma sœur Julie : attentionnée, généreuse, travailleuse, tu nous rends tous très fiers.

À Lauriane : tu dois être aussi soulagée que moi que ce travail se termine.. Un immense merci pour ta relecture, la mise en page, et surtout pour ton soutien de tous les instants. Vivre à tes côtés me pousse à devenir meilleur.

À mes fraires lyonnais, la villa 1 et mes amis Montpelliérains que j'ai la chance d'avoir nombreux, sans qui toutes ces années n'auraient pas eu la même saveur. Merci pour les rires, les pyj, les discussions jusqu'à pas d'heure, les soirées, les excès, les moments de tendresse, d'écoute et de soutien. Ce n'est qu'un début. Sachez que je suis là pour vous comme vous l'avez été pour moi.

À mes co-internes : des plus jeunes aux plus anciens, pour cette superbe ambiance entre nous. Pour celles et ceux de la première heure, ces amitiés forgées au travail et en dehors sont uniques et essentielles à mes yeux.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
ETAT DES CONNAISSANCES	2
1. Description générale	2
1.1. Critères diagnostiques et classifications	2
1.2. Epidémiologie	4
1.3. Physiopathologie	5
1.4 Phénotypes actuels	14
1.5 Evolution et pronostic	18
2. Les atteintes systémiques de la sclérodermie	20
2.1. Les manifestations respiratoires	20
2.2. Autres manifestations systémiques	34
MATERIEL ET METHODE	38
1. Recueil des données	38
2. Traitement statistique des données	39
RESULTATS	40
1. Caractéristiques globales	40
2. Analyse des clusters	41
3. Analyse de survie	50
DISCUSSION	51
CONCLUSION	55
BIBLIOGRAPHIE	56
SERMENT D'HIPPOCRATE	64
PERMIS D'IMPRIMER	65
RESUME	66

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la ScS selon l’American College of Rheumatology (ACR) [1].....	2
Tableau 2 : Critères de classification des formes débutantes de sclérodémie systémique	3
Tableau 3 : Critères de classification ACR/EULAR 2013 de la sclérodémie systémique (traduction HAS 2017).....	4
Tableau 4 : Classification des hypertensions pulmonaires selon Galie et coll. [62].....	27
Tableau 5 : Score de sévérité de l’atteinte cardiaque selon Medgsder et coll. [87].....	34
Tableau 6 : caractéristiques principales des clusters	43
Tableau 7 : Auto-anticorps associés.....	46
Tableau 8 : Hypertension pulmonaire.....	47
Tableau 9 : Pneumopathies interstitielles diffuses	47
Tableau 10 : Symptomatologie extra-respiratoire	48
Tableau 11 : EFR	48
Tableau 12 : Cardiopathies.....	49
Tableau 13 : Expositions professionnelles	49

Liste des figures

Figure 1 : Lésions aux différentes étapes de la sclérodémie [14].....	6
Figure 2 : Les origines cellulaires des fibroblastes activés de la sclérodémie [16]	8
Figure 3 : Activation fibroblastique dans la sclérodémie [14]	9
Figure 4 : Implication du lymphocyte B dans la SSc [17]	10
Figure 5 : Associations génétiques décrites dans les différents phénotypes de la sclérodémie [25]	12
Figure 6 : Schéma des principaux facteurs participant au développement de la sclérodémie [27].....	13
Figure 7 : Principaux anticorps retrouvés dans la sclérodémie systémique [14]	15
Figure 8 : Type de PID [45]	22
Figure 9 : Définition de l'extension des PID [58]	24
Figure 10 : Courbes de survie des HTAP-ScS et HTAP idiopathique selon [71].....	30
Figure 11 : Courbes de survie en fonction des critères radiologiques de MVO [78]	31
Figure 12 : Courbes de survie des HTP-ScS-PID versus HTAP-ScS	32
Figure 13 : dendrogramme et clusters associés.....	41
Figure 14 : poids des variables utilisées dans la construction des clusters.....	42
Figure 15 : Courbes de survie estimées / nombre de mois depuis le diagnostic.....	50

Liste des abréviations

AAN	Anticorps anti-nucléaires
Ac	Anticorps
a-SMA	alpha smooth muscle actin
BAFF	B cell activating factor belonging to the TNF family
CO	Monoxyde de carbone
CPT	Capacité pulmonaire totale
CVF	Capacité vitale forcée
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
DAD	Domage alvéolaire diffus
dcScS	Sclérodermie systémique cutanée diffuse
DLCO	Capacité de transfert du dioxyde de carbone
EFR	Epreuves fonctionnelles respiratoires
ETT	Echographie trans-thoracique
FGF	Fibroblast growth factor
HLA	Human leukocyte antigen
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	Hypertension pulmonaire
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
lcScS	Sclérodermie systémique cutanée limitée
MEC	Matrice extra-cellulaire
MVO	Maladie veino-occlusive
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PIL	Pneumopathie interstitielle lymphoïde
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
ScS	Sclérodermie systémique
TGF B	Transforming growth factor

INTRODUCTION

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare. La physiopathologie est complexe, multifactorielle et caractérisée par une vasculopathie ainsi qu'une atteinte fibrosante tissulaire.

Il existe actuellement deux formes principales de la maladie, définies selon leur extension cutanée: une forme cutanée diffuse (dcScS) qui s'étend vers la région proximale des membres et/ou du tronc, et une forme cutanée limitée (lcScS) où la sclérose cutanée ne touche que les extrémités des membres (sans aller au-delà des coudes et des genoux).

Le pronostic dépend des complications viscérales, fréquentes dans cette maladie et dont les atteintes pulmonaires représentent plus de la moitié des causes de mortalité.

Les phénotypes actuels de la sclérodermie systémique sont déterminés par l'extension cutanée et le statut immunologique. Cette caractérisation est cependant mise en défaut car les phénotypes se chevauchent.

L'objectif de ce travail est d'identifier et de caractériser des phénotypes de la sclérodermie systémique en constituant des groupes de patients homogènes au regard des complications viscérales de la maladie.

Une approche bibliographique nous permettra de comprendre les mécanismes physiopathologiques conduisant au développement de la maladie et de répertorier les paramètres impactant le développement des complications systémiques et plus particulièrement pulmonaires. Cette étape préliminaire servira de support à la sélection des paramètres qui nous permettront de regrouper les patients.

Grâce à la réalisation d'une analyse statistique par classification ascendante hiérarchique, nous tenterons d'établir des clusters dans cette maladie. Les résultats obtenus seront étudiés et confrontés à la lumière des connaissances développées dans l'analyse bibliographique.

ETAT DES CONNAISSANCES

1. Description générale

1.1. Critères diagnostiques et classifications

La première classification de la sclérodermie systémique est publiée en 1980 [1]. Elle définit un critère majeur et trois critères mineurs (tableau 1). Ainsi, la présence du critère majeur ou de deux critères mineurs permettent de confirmer le diagnostic.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la ScS selon l'American College of Rheumatology (ACR) [1]

Critère majeur (1)	Sclérose cutanée proximale (remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo et/ou métatarso-phalangiennes)
Critères mineurs (3)	Sclérodactylie Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale Fibrose pulmonaire des bases

Cette classification a connu des évolutions :

- en 1988, Le Roy *et coll.* [2] individualisent deux formes de la maladie, basées sur le degré d'extension cutanée mais également sur le plan biologique et pronostic. L'atteinte cutanée est considérée comme diffuse lorsque la sclérose remonte au-dessus des coudes et/ou genoux. Dans le cas contraire, elle est définie comme limitée.

- en 2001, Le Roy et Medsger [3] suggèrent l'importance des données immunologiques et intègrent une nouvelle forme de sclérodermie systémique sans atteinte cutanée dite sclérodermie systémique limitée. Cette publication vise à identifier les formes précoces de la maladie, non reconnues par la

classification publiée deux décennies auparavant, à l'aide de la capillaroscopie et de la présence d'anticorps spécifiques de la ScS (tableau 2).

Tableau 2 : Critères de classification des formes débutantes de sclérodermie systémique

Sclérodermie systémique limitée [3]	Phénomène de Raynaud documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen avec : - soit une anomalie capillaroscopie (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires) - soit la présence d'anticorps spécifiques de la sclérodermie systémique (anti-centromère, anti-topoisomérase I, anti-fibrillarine, anti-PM-Scl, anti-fibrine ou anti-ARN polymérase I ou III à un titre $\geq 1/100$) <u>absence d'atteinte viscérale pour cette forme</u>
Sclérodermie systémique cutanée limitée [3]	En plus des critères précédents : Infiltration cutanée distale (cou et face compris)
Sclérodermie <i>sine scleroderma</i> [4]	Sclérodermie systémique limitée avec atteinte viscérale : Hypotonie œsophagienne distale, atteinte intestin grêle, pneumopathie interstitielle diffuse, hypertension artérielle pulmonaire, atteinte cardiaque, crise rénale sclérodermique.

Afin de pallier au manque de sensibilité de la classification de référence de l'ACR 1980 pour les formes systémiques limitées et systémiques cutanées limitées, de nouveaux critères diagnostiques

ont été proposés en 2013 par l'ACR et l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) [5]. Cette classification utilise les données immunologiques, capillaroscopiques et intègre des données cliniques comme la présence d'un syndrome de Raynaud et de télangiectasie. Elle est plus sensible pour les cas comprenant une atteinte d'organe ou une atteinte cutanée limitée (tableau 3). Un score ≥ 9 points permet de retenir le diagnostic de sclérodémie systémique (tableau 3).

Tableau 3 : Critères de classification ACR/EULAR 2013 de la sclérodémie systémique (traduction HAS 2017)

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifique de la ScS	Anti-topoisomérase I Anticorps anti-centromères Anti-ARN polymérase de type III	3

1.2. Épidémiologie

Les études de prévalence et d'incidence sont dépendantes de la classification choisie pour définir la maladie. Comme il s'agit d'une maladie rare, ces études sont fondées sur des extrapolations à partir d'un nombre de cas limité.

La prévalence est globalement similaire entre l'Europe, les États-Unis d'Amérique, l'Australie et l'Argentine, variant de 150 à 300 cas par million d'habitants avec un taux inférieur dans les pays scandinaves, au Japon, au Royaume-Uni ainsi qu'à Taiwan et en Inde [6]. En France, une étude réalisée en 2004 à partir de 119 cas estime la prévalence dans le département de Seine-Saint-Denis à 158 cas par million d'habitants [7].

Ces variations de prévalence suggèrent l'influence de facteurs prédisposants.

1.3. Physiopathologie

Dans leur grande majorité, les maladies auto-immunes sont multifactorielles, ce qui rend difficile d'en déterminer l'origine exacte. La sclérodermie ne déroge pas à la règle et est à la frontière d'interactions environnementales sur un terrain de susceptibilité génétique. Elle partage des conditions similaires aux autres pathologies auto-immunes avec une activation du système immunitaire inné et adaptatif.

1.3.1. Facteurs environnementaux

Des facteurs environnementaux comme l'exposition (souvent professionnelle) aux cristaux de silice et à certains solvants organiques comme le trichloréthylène et les cétones favorisent le développement de la maladie [8-10].

L'impact de l'exposition aux cristaux de silice a été évalué récemment par une méta-analyse publiée en 2017 [10] portant sur 15 études cas-témoins avec un odds ratio (OR) global de 2.81 (95% CI 1.86–4.23; $p < 0.001$) et 4 études de cohorte avec un risque relatif (RR) global de 17.52 (95% CI 5.98–51.37; $p < 0.001$).

L'exposition aux solvants organiques portant sur 13 études cas-témoins retrouve un OR global 2.00 [95%CI 1.32–3.02; $p = 0.001$] [10].

L'imputabilité des implants mammaires, infirmée par le passé [8], est également étudiée dans cette méta-analyse regroupant 4 études cas-témoins avec un OR global significativement augmenté à 1.68 (95% CI 1.65–1.71; $p < 0.001$). Les 6 études de cohorte retrouvent cependant un RR global non statistiquement significatif à 2.13 (95% CI 0.86–5.27; $p = 0.10$) [10].

La sclérodermie est aujourd'hui reconnue comme maladie professionnelle en cas d'exposition à la silice pendant une durée minimale de 10 ans (cf. tableau des maladies professionnelles n°25).

Le tabac n'est pas un facteur de risque de développer la maladie [12].

Aucune exposition médicamenteuse ne favorise le développement de la maladie [8].

1.3.2. Dysfonction endothéliale

Les manifestations vasculaires sont associées à l'aspect immuno-inflammatoire de la maladie, par activation des cellules endothéliales qui entraîne une vasculopathie proliférative par extravasation des cellules inflammatoires [13]. Des cytokines pro-inflammatoires favorisent ainsi le recrutement des cellules inflammatoires dans les territoires périvasculaires par altération de la barrière physiologique formée par les cellules endothéliales en stimulant leur apoptose. Cette extravasation conduit à une microangiopathie thrombotique (activation plaquettaire) et fibrosante. L'entretien de cette inflammation (et des altérations microvasculaires qu'elle entraîne) conduit à un remodelage persistant du tissu conjonctif, allant de la prolifération de l'intima jusqu'à la fibrose adventitielle [13].

L'espace périvasculaire est ainsi le site préférentiel des lésions précoces dans la ScS. Cet espace comprend des cellules musculaires lisses et des péricytes [14]. Les péricytes ont la possibilité de se différencier en cellules musculaires lisses et en fibroblastes. Cette prolifération de cellules musculaires lisses entraîne un épaississement de la paroi vasculaire (figure 1). L'activation fibroblastique associée sera développée par la suite.

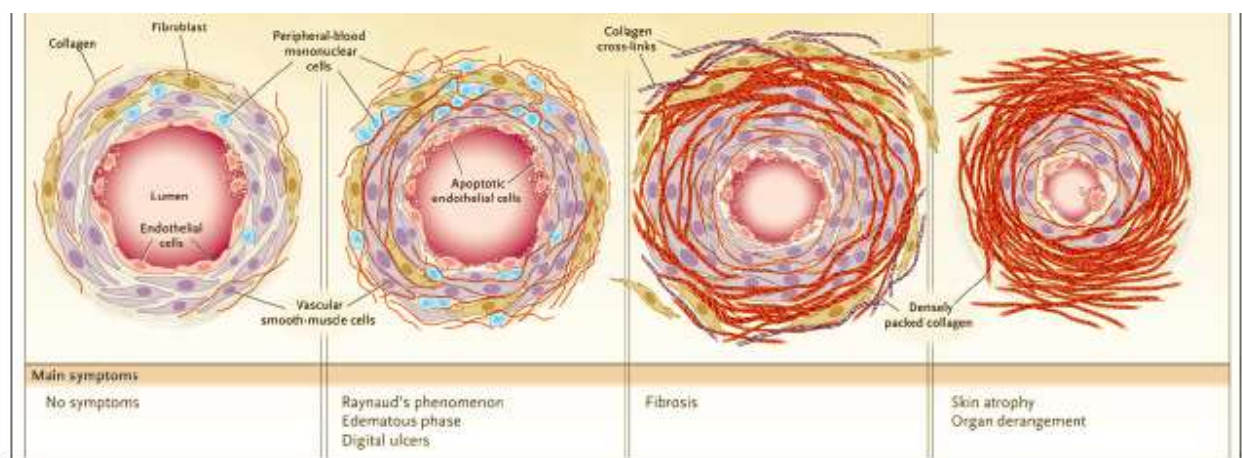


Figure 1 : Lésions aux différentes étapes de la sclérodémie [14]

D'autre part, la vasoréactivité est augmentée du fait d'un déséquilibre de production des molécules vasoconstrictrices et vasodilatatrices. Cette hyperréactivité artérielle et artériolaire entraîne des occlusions vasculaires se traduisant cliniquement par des ulcères digitaux, mais peut tout aussi bien toucher les vaisseaux coronaires, pulmonaires et rénaux [15].

Des anticorps anti-cellules endothéliales de caractère pathogène participent également à cette dysfonction endothéliale [14].

1.3.3. Activation des fibroblastes

Les fibroblastes sont des cellules résidentes du tissu conjonctif. Leur différenciation en myofibroblaste est l'élément central de la physiopathologie de la sclérodermie.

Les fibroblastes contrôlent la production de matrice extra-cellulaire (MEC) en régulant l'expression des métalloprotéases (MMPs) qui la dégrade et des inhibiteurs tissulaires de ces MMPs, les *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs) [14]. Chez les patients atteints de ScS, le taux sanguin de TIMPs est significativement augmenté par rapport aux sujets sains [16].

Jusqu'à récemment, les myofibroblastes étaient considérés comme résultant de l'expansion et de l'activation des fibroblastes tissulaires résidents. Des études ont démontré que d'autres cellules résidentes ainsi que certaines cellules sanguines (fibrocytes) contribuent au « pool » myofibroblastique [14].

Ainsi, en plus des précurseurs locaux, des cellules circulantes comme les fibrocytes migrent dans les tissus lésés et produisent du collagène (figure 2). L'exemple expérimental de fibrose induite par la bléomycine illustre l'importance du recrutement des fibrocytes dans le derme et dans les poumons pour le développement des lésions de fibrose. Une molécule antagoniste (*adenosine A2a*) a par ailleurs été mise en évidence car elle stoppe le recrutement des fibrocytes et protège contre le développement de la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine [13].

Les cellules endothéliales, épithéliales et musculaires lisses peuvent également se différencier en fibroblastes. La différenciation de ces cellules est proposée comme un mécanisme important qui contribue au développement de la fibrose tissulaire [16,17].

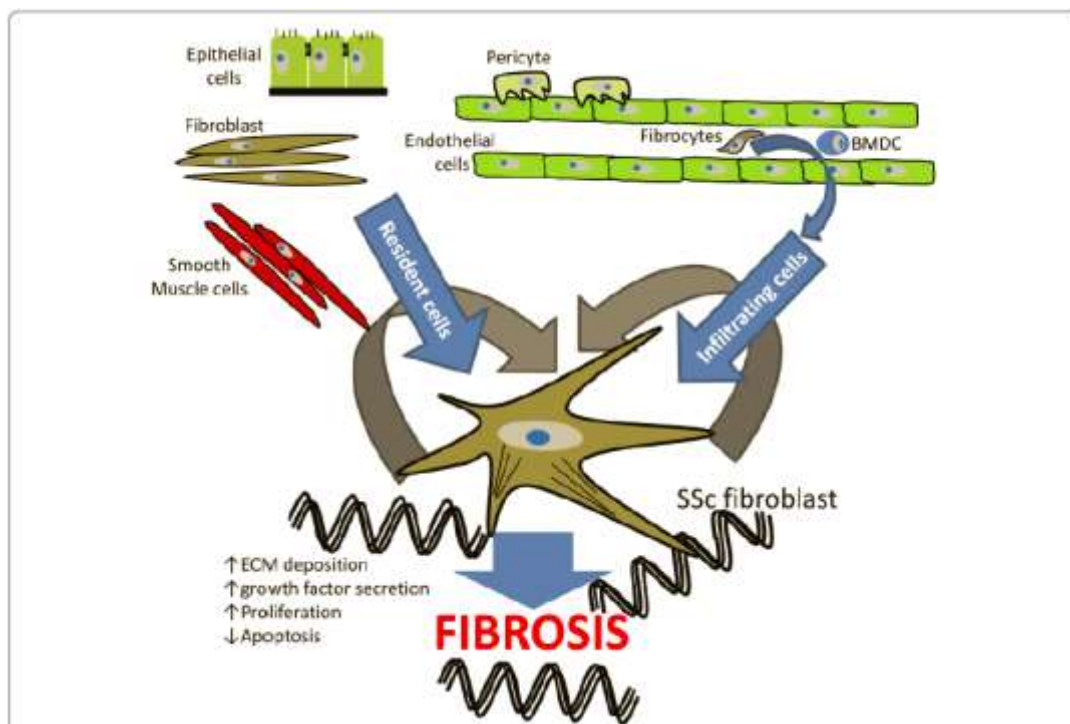


Figure 2 : Les origines cellulaires des fibroblastes activés de la sclérodémie [16]

La transition entre la cellule endothéliale et mésenchymateuse a été démontrée *in vitro* suite à l'exposition à la bléomycine, par perte des E-cadhérines et acquisition de marqueurs myofibroblastiques comme l'*alpha smooth muscle actin* (α -SMA) [13].

La transition entre la cellule épithéliale et mésenchymateuse est reproduite par l'exposition au *transforming growth factor beta* (TGF β) et au *connective tissue growth factor* (CTGF) [13].

Ces transformations réduisent de façon significative la capacité de ces cellules à maintenir une barrière biologique et contribuent de fait au développement des lésions de fibrose.

Une fois activés, ces myofibroblastes persistent sous l'effet de facteurs de croissance comme le TGF β , le *fibroblast growth factor* (FGF) et le CTGF, échappant au phénomène d'apoptose. Ils conduisent à la production excessive de matrice extra-cellulaire avec déposition de protéines matricielles telles que la fibronectine, le protéoglycane et le collagène [13].

Le TGF β est proposé comme un facteur majeur de l'activation fibroblastique. Il est sécrété par trois principales cellules impliquées dans la physiopathologie de la maladie : les lymphocytes T, les cellules endothéliales et les fibroblastes. L'activation fibroblastique serait cependant liée à un dérèglement de la synthèse de ses récepteurs, induisant une activation autocrine [14]. Il y a une augmentation de l'expression des récepteurs au TGF β à la surface des fibroblastes. Par ailleurs,

l'expression d'inhibiteurs de la voie du TGF β comme Smad 7 est défectueuse chez les fibroblastes des patients atteints de ScS (figure 3) [14-16].

En parallèle, des auto-anticorps anti-fibroblastes (AFA) ont été détectés. Ils sont dirigés contre le récepteur *platelet derived growth factor* (PDGF) des patients sclérodermiques [14].

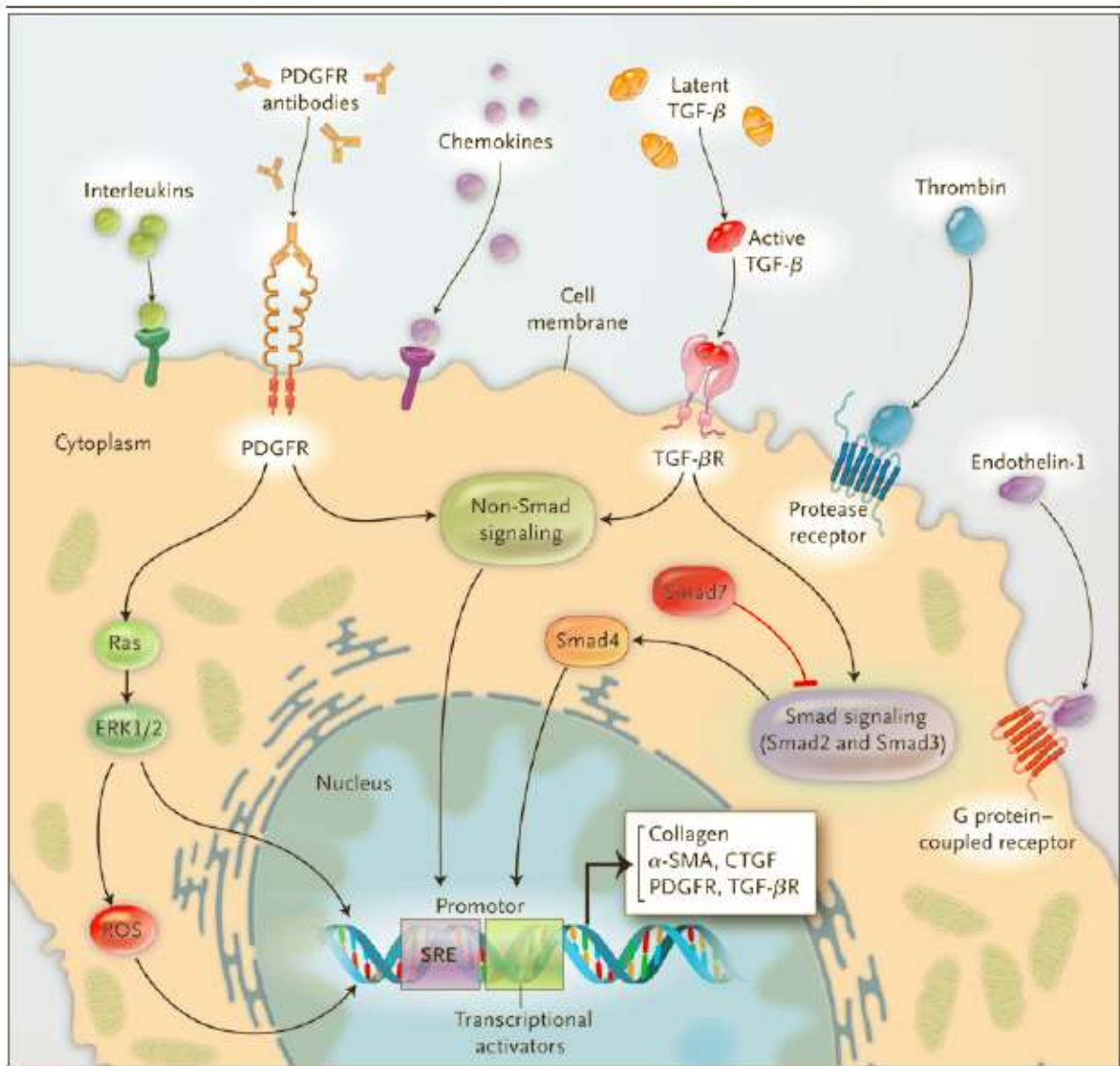


Figure 3 : Activation fibroblastique dans la sclérodémie [14]

1.3.4. Activation système immunitaire

Le système immunitaire adaptatif joue également un rôle dans la pathogénie de la sclérodémie. La production d'anticorps et la balance entre les sous-populations lymphocytaires T et B sont rapportées dans cette maladie. La présence d'anticorps plaide pour un rôle pathogénique des lymphocytes B.

L'infiltration par les lymphocytes T2 augmente les taux de cytokines activant les lymphocytes B (figure 4) [17]. Les lymphocytes T sont présents de façon diffuse dans les poumons, notamment dans les espaces périvasculaires et alvéolaires. Ils s'accumulent et la polarisation anormale pro-fibrosante en lymphocyte T2 est suggérée dans le développement de la fibrose pulmonaire.

Les mécanismes qui activent les lymphocytes B dans la SSc sont multiples [17] :

- expression majorée du CD19 (régulateur positif du B cell receptor),
- expression majorée du MHCII, CD80, CD86 et CD23 qui confèrent au lymphocyte B la capacité d'agir comme une cellule présentatrice d'antigène orientant vers une réponse T2,
- augmentation de *B-cell activating factor* (BAFF) et des cytokines T2 (IL-4, IL-6, IL-10 et IL-13) qui maintiennent l'activation des lymphocytes B et qui permettent aux lymphocytes d'augmenter leur production d'IL-6 et d'anticorps (IL-6 stimulant la production de glycosaminoglycanes par les fibroblastes),
- production d'IL-10 produite par les lymphocytes B, qui inhibe la production d'IL-12 des cellules dendritiques, promouvant une différenciation T2 des lymphocytes,
- production de TGF B, stimulant la production de collagène par les fibroblastes.

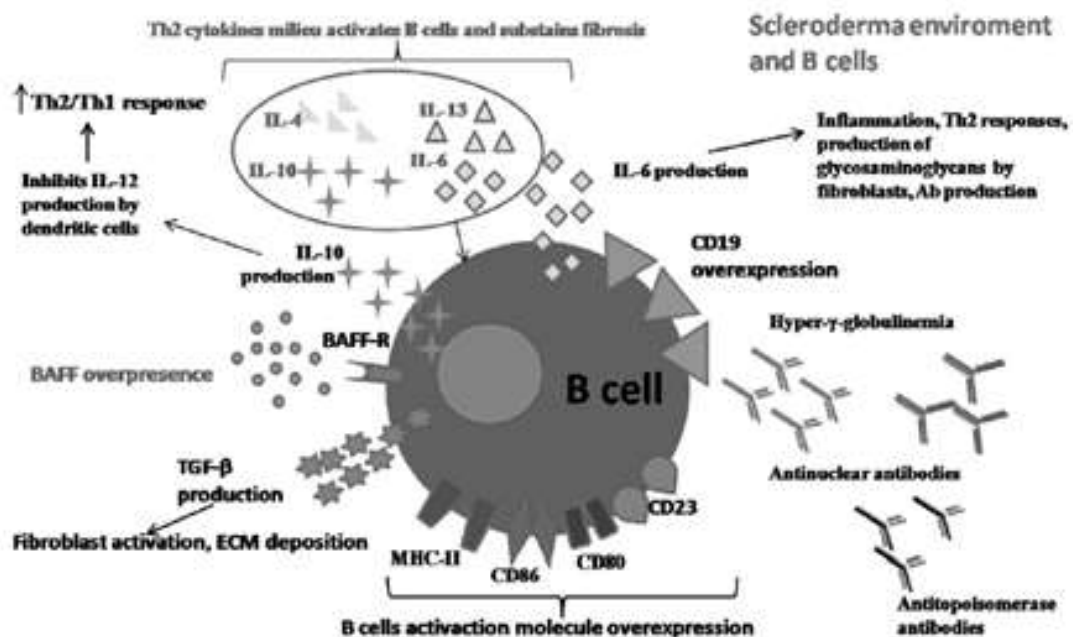


Figure 4 : Implication du lymphocyte B dans la SSc [17]

1.3.5. Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est une agression des constituants cellulaires. Il est lié aux espèces réactives oxygénées (ROS = *reactive oxygen species*) dont les plus connus sont l'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (HO).

Les phénomènes ischémiques conduisent à la production d'anions superoxydes chez les patients ScS [18]. Les fibroblastes peuvent augmenter la production de ROS [14].

L'amplification des ROS est en synergie avec le *platelet derived growth factor* (PDGF) en excès dans le sérum des patients [14]. L'action des ROS est directe sur l'ADN. Un marqueur urinaire de cette action est retrouvé en quantité supérieure chez les patients sclérodermiques [19].

1.3.6. Facteurs génétiques

La composante génétique de la sclérodermie est polygénique et prend racine dans ses formes familiales. Le risque de développer la maladie pour un patient apparenté au premier degré est treize fois supérieur au risque de la population générale [20].

Les maladies auto-immunes sont considérées comme dépendantes d'une susceptibilité génétique. Leur développement est favorisé par des particularités génétiques, appelées polymorphismes. Parmi celles incriminées figurent des formes particulières des gènes HLA (*human leukocyte antigen*), qui permettent au système immunitaire de distinguer les cellules de l'organisme des cellules étrangères (gènes qui codent pour des protéines situées à la surface des cellules). Des variations de la séquence de gènes non-HLA sont également impliquées, affectant des gènes codant pour des médiateurs de la signalisation intracellulaire ou pour des facteurs de transcription. Dans le cadre de la sclérodermie systémique, des polymorphismes du gène *IRF5* (*interferon-regulatory factor 5*) ou *STAT4* sont connus pour contribuer également à la susceptibilité d'autres maladies auto-immunes comme le lupus [21].

a. Système immunitaire et signalement intracellulaire

Le gène *IRF5* est un facteur de transcription impliqué dans le signalement des *toll-like receptors* (TLR). Ce polymorphisme tient un rôle majeur pour la progression des pneumopathies interstitielles diffuses dans la sclérodermie [22].

Le gène STAT4 est un facteur de transcription qui stimule la synthèse d'interféron Y, d'IL-12, d'IL-17 et d'IL-23. Une étude expérimentale a démontré qu'en l'absence de ce polymorphisme, les souris exposées à la bléomycine développent moins de fibrose cutanée car l'infiltration leucocytaire et le taux de cytokines pro-inflammatoires sont plus faibles [23].

La combinaison des polymorphismes d'IRF 5 et STAT 4 est associée à une augmentation du risque de développer une fibrose pulmonaire [24].

Des gènes codants pour des protéines des lymphocytes B sont également impliqués (figure 5) [25]:

- BANK 1 : code pour une protéine participant à la transduction des signaux inter-cellulaires et est associé aux formes cutanées diffuses de sclérodémie,
- BLK (B lymphocyte kinase) : traduit le signal du BCR et est associé aux formes cutanées limitées avec anticorps anti-centromère.

Fig. 2 Firmest genetic associations described in either SSc, its two common subphenotypes (limited or diffuse cutaneous subtypes) or the most frequent autoantibody profiles (anticentromere or antitopoisomerase I autoantibodies). *Bigger font means stronger genetic association*

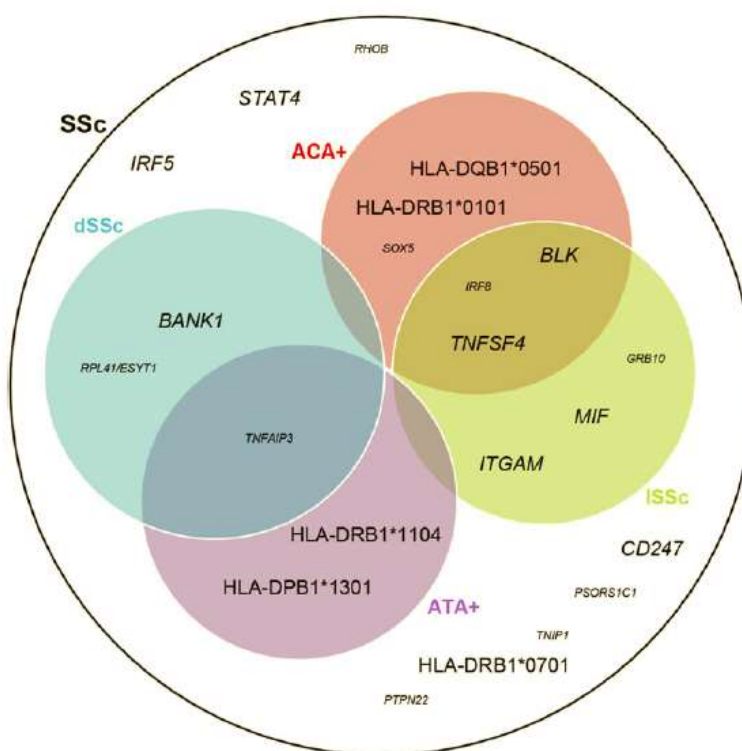


Figure 5 : Associations génétiques décrites dans les différents phénotypes de la sclérodémie [25]

La génétique permet donc d'identifier des biomarqueurs qui peuvent aider à stratifier les patients à risque de développer des manifestations viscérales et pourrait offrir des thérapies ciblées avant même la survenue des atteintes viscérales. Cependant, les OR de ces études sont souvent faibles, même en combinant les polymorphismes principaux [25].

b. Système majeur d'histocompatibilité

Des loci de gènes du système HLA sont associés à la sclérodermie. Certains haplotypes sont corrélés à la présence d'anticorps spécifiques de la ScS [25-26] :

- DRB1*1104/1101 et DPB1*1301 associés aux anti-topoisomérase (ATA / Scl 70)
- DRB1*0101/0801 et DQB1*0501 associés aux anti-centromères (ACA)

La figure 6 donne une vision d'ensemble des principaux facteurs participants au développement de la sclérodermie systémique [27].

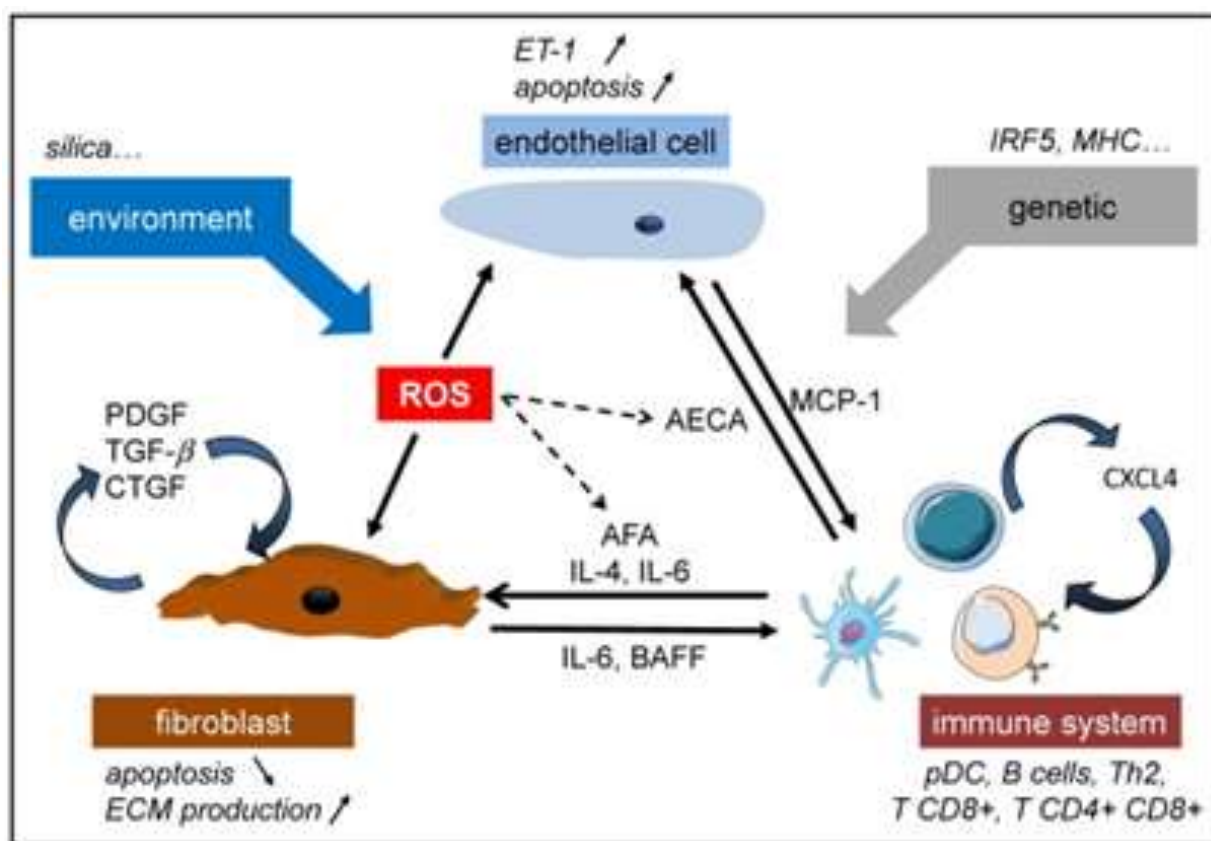


Figure 6 : Schéma récapitulatif des principaux facteurs participant au développement de la sclérodermie [27]

1.4 Phénotypes actuels

La sclérodermie touche préférentiellement les femmes. Dans la cohorte européenne EUSTAR [28], plus grosse cohorte mondiale de patients atteints de ScS, le pourcentage de femmes est de 87% avec un sexe ratio est de 6:1. Ce sexe ratio varie en fonction de l'âge de début de la maladie (8:1 avant 30 ans, 6:1 entre 30 et 60 ans et 5:1 après 60 ans) et varie également en fonction de l'extension cutanée de la maladie. Il est de 4:1 pour les formes cutanées diffuses et de 11:1 pour les formes cutanées limitées.

Les hommes sont plus affectés par les formes cutanées diffuses que limitées ($p < 0.001$) [28]. L'âge moyen au diagnostic ne diffère pas entre les sexes parmi les 2 formes cutanées, respectivement de 52.7 ans (hommes) et 52.3 ans (femmes) pour les dcScS, de 56.2 ans (hommes) et 57.5 ans (femmes) pour les lcScS [28].

Le syndrome de Raynaud est présenté au même âge, quelle que soit la forme cutanée (42.9 ans). En revanche, l'âge du premier symptôme hors Raynaud est plus précoce dans la dcScS (44.8 ans) comparé à la lcScS (47.9 ans) ($p < 0.001$) [28].

Parmi les patients avec une lcScS, les femmes présentes le plus souvent des ACA (50% vs 22.8%). Les hommes avec une lcScS présentent plus souvent des ATA que des ACA (31.3% vs 26.3%) [28].

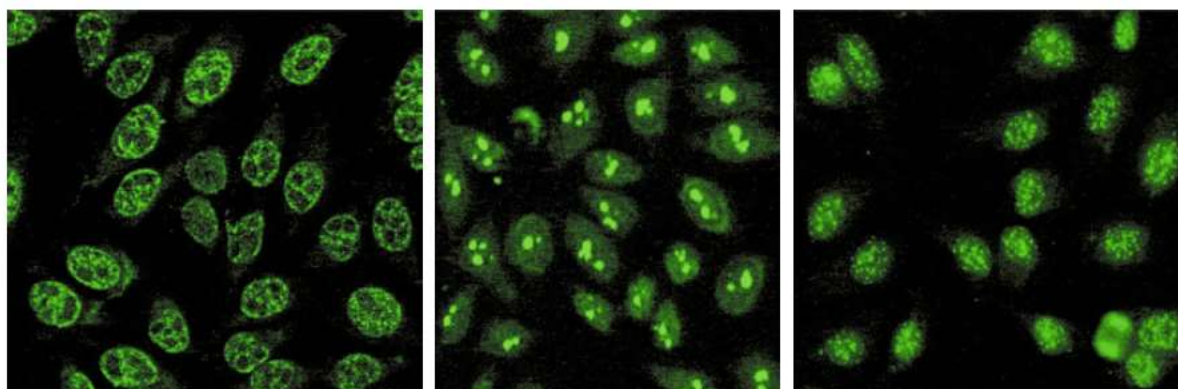
En analyse multivariée, le sexe masculin est indépendamment associé avec un plus haut risque de présenter une forme cutanée diffuse (OR: 1.68, IC 95% 1.45-1.94, $p < 0.001$), des ulcères digitaux (OR: 1.28, IC 95% 1.11-1.47, $p < 0.001$) et une hypertension pulmonaire (OR: 3.01, IC 95% 1.47-6.20, $p < 0.003$) [28].

Des corrélations entre l'extension cutanée et les manifestations pulmonaires ont été démontrées, bien que non spécifiques. Ainsi, la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est plus fréquente pour la dcSSc et l'hypertension pulmonaire est plus fréquente pour les lcSSc [28]. Des manifestations pulmonaires peuvent aussi se retrouver dans la forme *sine scleroderma* [28,29].

Quelques études ont évalué la corrélation entre les auto-anticorps spécifiques de la sclérodermie, l'évolution clinique et le pronostic de la maladie.

Différentes techniques sont aujourd'hui disponibles mais la technique la plus utilisée est celle de l'immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2 [30]. Les anticorps anti-nucléaires (AAN) sont

retrouvés au diagnostic dans plus de 95 % cas [31] et ont déjà été associés à l'extension cutanée de la maladie et aux atteintes spécifiques d'organes avec un impact sur le pronostic (figure 7).



B

Classic Autoantibodies	Clinical Features	New Autoantibodies	Role
Anti-topoisomerase I	Diffuse cutaneous scleroderma	Anti-endothelial cell	Induce apoptosis of endothelial cells
Anticentromere proteins	Limited cutaneous scleroderma, pulmonary hypertension	Anti-FBN 1	Activate normal human fibroblasts
Anti-RNA polymerase I/II	Diffuse cutaneous scleroderma, renal involvement	Anti-MMP 1 and 3	Prevent degradation of ECM proteins
Antipolymyositis, sclerosis	Polymyositis, calcinosis	Anti-PDGFR	Stimulate normal human fibroblasts through Ha-Ras-ERK1/2-ROS
Antifibrillarin (U3RNP)	Diffuse cutaneous scleroderma, internal-organ involvement	Anti-Nag-2	Induce endothelial-cell apoptosis
Anti-Th/To	Limited cutaneous scleroderma, pulmonary fibrosis		

Figure 7 : Principaux anticorps retrouvés dans la sclérodémie systémique [14]

Les anticorps détectés dans la sclérodémie sont de natures différentes. Ils sont en majorité représentés par les AAN, pour certains spécifiques de la maladie. D'autres anticorps (non anti-nucléaires) sont également retrouvés.

Les anticorps anti-nucléaires comprennent :

- des anticorps relativement spécifiques de la sclérodémie :
 - **les anticorps anti-topo-isomérase I (ATA) / Scl-70** : ils sont retrouvés dans 9 à 42% des cas avec une spécificité de 99% [32,33]. Bien que très spécifiques, ils sont souvent associés à d'autres anticorps [30]. Ils sont plus fréquemment associés aux formes cutanées diffuses [28]. Ils sont associés à un moins bon pronostic car corrélés aux fibroses pulmonaires, atteintes musculo-articulaires, cardiaques et rénales [30]. Ces anticorps pourraient être des marqueurs de l'activité de la maladie. Les patients dont les ATA deviennent indétectables sont rapportés comme ceux ayant une maladie moins sévère et une meilleure survie [32]. L'impact de la présence des ATA sur le risque de développer un cancer reste débattu [31,34].

- **les anticorps anti-centromères (ACA)** : ils ont une spécificité supérieure à 90% avec une sensibilité de 20-40% [28,35]. La sensibilité varie selon les ethnies, inférieure chez les patients afro-américains et asiatiques [32]. La majorité de ces patients ont une forme cutanée limitée. L'atteinte interstitielle pulmonaire sévère et rénale est rare. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) survient chez 20% des patients présentant des ACA [30]. Les atteintes musculaires et articulaires sont moins fréquentes, tout comme l'atteinte myocardique [30]. En revanche, il existe plus d'atteintes digestives. Le pronostic est meilleur avec une moindre mortalité [30]. Ils sont fréquemment associés aux anticorps anti-mitochondries.

- **les anticorps anti-ARN polymerase 1 et 3 (anti-RNAP)** : ils coexistent souvent et sont très spécifiques de sclérodémie systémique [36]. Leur prévalence dans la sclérodémie est d'environ 20% [30]. Leur présence est associée à une atteinte cutanée diffuse et un plus haut risque de crise rénale sclérodémique [30]. Malgré une prévalence des crises rénales augmentée, la survie des patients avec des anti-RNAP est meilleure que celle des patients avec ATA ou anti-U3RNP (fibrillarine). Les patients qui présentent une progression rapide des lésions cutanées et des RNAP sont plus à risque de développer une *gastric antral vascular ectasia* (GAVE) [37].

- **les anticorps anti-Th/To** : ils sont présents chez 2-5% des ScS, associés aux formes lcScS [30,36]. Plus souvent retrouvés chez des patients avec une PID et une atteinte rénale.

- **les anticorps anti-fibrillarine / U3RNP** : retrouvés dans moins de 4-10% des ScS mais considérés comme très spécifiques. Ils sont souvent associés aux autres anticorps spécifiques de la ScS [30].

- des anticorps associés à d'autres connectivites :
 - **les anticorps anti-SSA/SSB** : ils sont détectés chez 15-20% des ScS [30,38] et sont également associés au lupus, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, SSc et dermatomyosite.
 - **les anticorps anti-U1RNP** : leur prévalence dans la sclérodermie est de 6% et de 90% pour les connectivites mixtes [30]. Ils sont associés aux formes cutanées limitées avec un risque majoré d' HTAP, notamment en cas d'association aux anti-RNAP avec un moins bon pronostic. Les patients ScS positifs pour anti-U1RNP ont souvent des SSA/SSB associés. Ils pourraient être associés au développement d'une PID [39].
 - **les anticorps anti-Ku** : ils sont détectés chez 2% des ScS, associés aux myosites et sont présents dans 55% des syndromes de chevauchement polymyosite-ScS [30].
 - **les anticorps anti-Pm/Scl** : ils sont détectés chez 4-11% des ScS. Leur présence est associée à un risque majoré d'ulcérations digitales et de fibrose pulmonaire. Notion d'une protection relative par rapport à l'HTAP et l'atteinte digestive [30]. Ils sont détectés dans les syndromes de chevauchement et ne sont pas spécifiques des ScS. Ces anticorps sont détectés chez 55% des formes isolées de polymyosites / dermatopolymyosites [40].

Les autres anticorps (non anti-nucléaires) associés à la sclérodermie sont quant à eux représentés par :

- **les anticorps anti-récepteur du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR)** : hypothèse d'un rôle pathogène dans la ScS. Ces anticorps sont très spécifiques et ne sont pas retrouvés chez des sujets sains ou dans d'autres connectivites [30].
- **les anticorps anti-cellules endothéliales (AECA)** : détectés chez 25-85% des patients avec ScS mais aussi dans d'autres connectivites. Ils conduisent à l'apoptose endothéliale. Présence associée aux ulcères digitaux, à l'hypertension pulmonaire et à la fibrose pulmonaire [30].

- **les anticorps anti-fibroblastes** : rôle pathogène également, chez 58% des ScS de formes diffuses [30].
- **les anticorps des maladies auto-immunes hépatiques** : 2-5% patients vont développer une cirrhose biliaire primitive, avec anticorps anti-mitochondries [30].
- **les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)** : PR3 et MPO détectés jusqu'à 5% des ScS [30]. Plus souvent des femmes, avec atteinte pulmonaire, digestive et rénale. 70% de ces patients ont des ATA associés. Lorsque les 2 anticorps sont associés, le risque d'atteinte rénale est majoré [41].
- **les anticorps anti-fibrilline-1** : régule la biodisponibilité du TGF- β . Plus souvent dans les formes dcScS mais aussi lcScS [30].
- **les anticorps anti-matelloprotéases (MMP)** : taux d'anticorps plus élevés chez ScS par rapport aux autres connectivites [30].
- **les anticorps anti-CCP, facteur rhumatoïde** : anti-CCP dans 2 à 12% des ScS, associés aux arthralgies et possible implication dans le développement de PID [42].

1.5 Evolution et pronostic

L'évolution et le pronostic de la ScS sont dépendants de la forme cutanée, du type d'anticorps détectés et des atteintes viscérales. L'évolution reste néanmoins incertaine avec une morbi-mortalité importante. Les atteintes d'organes se développent selon une chronologie et une sévérité qui diffèrent entre les phénotypes cliniques et immunologiques. Le taux de mortalité spécifique concerne la moitié des patients et l'impact sur la qualité de vie est majeur.

Dans la méta-analyse de Rubio *et coll.* publiée en 2014 [43], portant sur 43 études et 13529 patients, le taux de survie à partir du diagnostic de ScS est de 74.9% à 5 ans et de 62.5% à 10 ans. Le ratio de mortalité standardisé (SMR) par rapport à la population générale est majoré à 2.72 (CI 95%1.93-3.83). La population de cette étude comprend 82.9% de femmes, 53.4% de forme limitée

et 30.7% de forme diffuse. Sur le plan immunologique, les ACA sont représentés à 30.2% et les ATA à 26.7%.

La survie à compter du diagnostic diffère en fonction de la forme cutanée :

- 90.9% à 5 ans 78.2% à 10 ans pour les formes limitées,
- 69.6% à 5 ans, 55.6% à 10 ans pour les formes diffuses.

Les facteurs de risque de mortalité statistiquement significatifs dans cette méta-analyse sont :

- une pneumopathie interstitielle diffuse : HR global 2.89, CI95% 2.24-3.72,
- une hypertension pulmonaire : HR global 2.62, CI95% 1.64-4.17,
- une forme cutanée diffuse : HR global 2.28, CI95% 1.69-3.08,
- un âge avancé au diagnostic : HR global/an 1.05, CI95% 1.04-1.06,
- une atteinte rénale : HR global 4.22, CI95% 3.42-5.19,
- une atteinte cardiaque : HR global 3.43, CI95% 1.35-8.70,
- sexe masculin : HR global 1.88, CI95% 1.48-2.38.

Les causes de décès sont définies comme des complications spécifiques de la ScS dans 47.6% des cas dont [43] :

- 47.8% liés à une atteinte pulmonaire,
- 25.6% liés à une atteinte cardiaque,
- 18.5% liés à une atteinte rénale,
- 7.6% liés à une atteinte digestive.

Parmi les étiologies retenues pour la mortalité non spécifique (52,4%) :

- 12.2% étaient liés à un cancer,
- 7.5% à une infection,
- 11.9% à une atteinte d'athérosclérose.

Dans cette méta-analyse [43], il est démontré que les causes de décès ont évolué au fil du temps. Les études réalisées avant 1990 retrouvaient une mortalité par atteinte rénale de 26%, alors qu'elle n'est plus que de 5.5% après cette date, au « profit » de la mortalité liée aux atteintes pulmonaires qui est passée de 37,5% à 56.3%.

Une étude récente publiée cette année [44] porte sur une cohorte prospective suivie pendant 6 ans, et a pour objectif de définir des facteurs de risque de mortalité présents au diagnostic. L'analyse

multivariée donne 6 facteurs indépendants : âge au diagnostic $\geq 45-59$ ans (HR: 3.0, $p=0.098$), ≥ 60 ans (HR: 4.3, $p=0.073$), sexe masculin (HR: 3.63, $p=0.025$), forme cutanée diffuse (HR: 2.83, $p=0.09$), hypertension pulmonaire (HR: 7.49, $p=0.008$), fibrose pulmonaire définie si PID au TDM et/ou CPT $< 80\%$ (HR: 3,7 $p=0.032$) et une DLCO $<60\%$ (HR: 3.1, $p=0.035$).

Un modèle de prédiction de la mortalité à 3 et 6 ans du diagnostic a été développé dans cette étude. Pour les patients qui présentent 4 à 6 facteurs, la mortalité est respectivement de 46 et 53% à 3 et 6 ans. Si les patients présentent 3 facteurs, la mortalité est respectivement de 14 et 24% à 3 et 6 ans.

2. Les atteintes systémiques de la sclérodermie

2.1. Les manifestations respiratoires

Quand un patient suivi pour une ScS présente des symptômes respiratoires, un nombre potentiel d'affections sous-jacentes doit être considéré [45]:

- Atteintes pulmonaires directes : pneumopathie interstitielle diffuse, hypertension pulmonaire, pathologies des voies aériennes, atteinte pleurale,
- Atteintes pulmonaires indirectes : infections, toxicité médicamenteuse, néoplasie, faiblesse musculaire respiratoire, restriction par atteinte de la paroi thoracique, pathologies pulmonaires secondaires à une atteinte cardiaque,
- Combinaison d'atteintes directes et indirectes,
- Autres pathologies pulmonaires non liées à la sclérodermie.

Dans ce travail, nous nous concentrons sur les atteintes pulmonaires directes de la maladie mais évoquons les atteintes indirectes.

Dans la ScS, les atteintes pulmonaires directes que sont la pneumopathie interstitielle diffuse et l'hypertension pulmonaire comptent toutes deux pour 56 à 60 % de la mortalité spécifique liée à la maladie [43,46].

2.1.1. La pneumopathie interstitielle

a. Physiopathologie

Comme vu précédemment, sa physiopathologie est complexe. Les interactions anormales entre les cellules endothéliales, lymphocytaires et fibroblastiques mènent à une production excessive de MEC dans un contexte d'hypoxie tissulaire et d'hyperréactivité vasculaire [45].

b. Epidémiologie

L'atteinte interstitielle pulmonaire est fréquente. Des séries autopsiques réalisées à la fin des années 60 ont retrouvé jusqu'à 100% des patients avec une atteinte parenchymateuse [47,48].

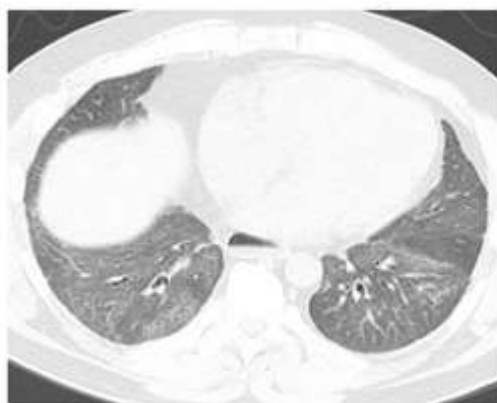
Dans la cohorte européenne EUSTAR, la prévalence de la fibrose pulmonaire est de 42%. Elle est diagnostiquée chez 53.4% des patients ayant une forme diffuse, 34.7% des patients avec une forme limitée [28].

c. Radiologie

Par référence aux différentes entités appartenant aux PID idiopathiques, les atteintes objectivées au cours de la sclérodermie systémique peuvent être individualisées sur la base des données histopathologiques en : pneumopathie interstitielle commune (PIC), pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), pneumopathie organisée (PO), pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL) et dommage alvéolaire diffus (DAD) [49].

Le scanner thoracique est un examen très sensible pour détecter et caractériser une PID associée à la ScS. L'aspect prédominant est celui de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), caractérisée par des opacités en « verre dépoli » et des réticulations. Des lésions en « rayon de miel » sont parfois associées mais au second plan. Ces lésions sont bilatérales, symétriques et prédominent aux bases et dans les régions sous-pleurales [50].

Coupe TDM d'une NSIP



Coupe TDM d'une PIC

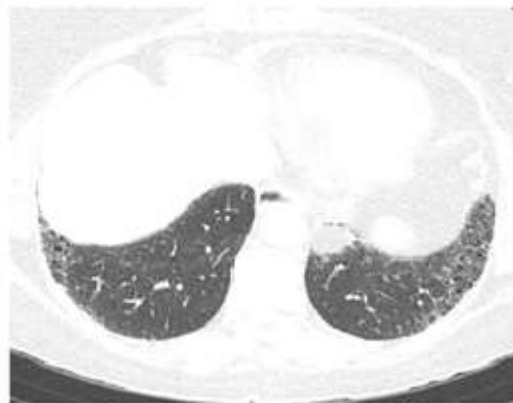


Figure 8 : Type de PID [45]

Les lésions de « rayons de miel » peuvent être observées chez 1/3 des patients, et sont plus fréquentes pour les patients avec une forme cutanée limitée [51].

d. Anatomopathologie

Sur les données de biopsies pulmonaires chirurgicales, la forme la plus fréquemment rencontrée est la PINS (76%) suivie de la PIC (11%) [52].

Le LBA est anormal dans près de 50% des patients atteints de sclérodermie, même en l'absence d'anomalie radiologique [53].

Dans les PID de la ScS, le LBA ne témoigne d'aucune spécificité mais retrouve une alvéolite, avec une augmentation du nombre relatif de polynucléaires neutrophiles (>5%) et/ou éosinophiles (>3%), et plus rarement de lymphocytes (> 20% avec un rapport CD4/CD8 abaissé). Selon White et coll. [54], il ne permet pas de déterminer le type histopathologique. Ces derniers rapportent par ailleurs que la présence d'une alvéolite n'est pas nécessaire ou suffisante pour prédire ou affirmer une évolutivité de la PID. Dans cette étude, 25 % des patients avaient une diminution significative de leur CVF et 40 % avaient une diminution significative de leur DLCO en l'absence d'alvéolite. Inversement, 25% des patients avec une alvéolite avaient des EFR stables au cours du suivi. Une corrélation positive a cependant été démontrée entre les anomalies radiologiques en « verre dépoli » et une alvéolite au LBA [51].

e. EFR

Dans l'étude de Goldin *et coll.* [51], l'extension de la fibrose pulmonaire au scanner était significativement corrélée à la perte de CVF ($r = -0.22$), de DLCO ($r = -0.44$) et de CPT ($r = -0.36$). La progression de la PID ne semble pas liée à la durée de maladie. Une étude a évalué les progressions respectives des PID chez les patients dans les deux premières années du début de la maladie, à 2-4 ans ou > 4 ans, sans différence significative [55]. En revanche, l'atteinte fibrosante initiale est un facteur prédictif de décroissance de la CVF en cas d'absence de traitement chez les patients dont la maladie est relativement récente (entre 0 et 2 ans, déclin annuel de 7%).

La DLCO est le facteur prédictif le plus puissant du déclin à venir de la fonction respiratoire chez les patients atteints de PID. Legouellec *et coll.* [56] ont démontré que la DLCO initiale était associée au déclin ultérieur de la CVF, tout comme le degré d'extension initiale de la PID et l'utilisation d'immunosuppresseurs.

L'interprétation des EFR devra tenir compte de la présence d'une atteinte cutanée du tronc ou d'une atteinte musculaire respiratoire.

f. Evolution et pronostic

L'atteinte pulmonaire interstitielle a un potentiel évolutif imprévisible. Il n'existe pas de critère de certitude quant à la progression de la maladie. Cliniquement, les PID de la sclérodermie sont souvent asymptomatiques, se traduisant par des symptômes lorsque l'atteinte est avancée. Cependant, il s'agirait d'une complication précoce. La plupart des patients qui développent une atteinte interstitielle sévère le font dans les 5 premières années d'évolution de la maladie. L'atteinte interstitielle se stabilise dans les 4-6 années suivant le début de la maladie.

La présence d'une PID chez les malades atteints de ScS augmente la mortalité. En effet, la survie de ces patients n'est que de 30 % à 9 ans contre 72 % en l'absence de PID [57].

Dans une étude publiée par Goh *et coll.* en 2008 [58], la survie à cinq ans chez les patients ayant une pneumopathie interstitielle diffuse est de l'ordre de 85 % quand l'atteinte touche moins de 20 % de la surface pulmonaire ou lorsque le retentissement fonctionnel est limité avec une capacité vitale forcée (CVF) supérieure à 70 % de la théorique (figure 9). En comparaison, lorsque la PID

touche plus de 20% de la surface pulmonaire ou que la CV est inférieure à 70%, la survie à 5 ans est de 60 %. L'extension de la maladie au scanner est un puissant prédicteur de mortalité selon ces auteurs ($p < 0.0005$) en prenant en compte ce seuil de 20% de parenchyme pulmonaire atteint (HR de 3.46, IC 95% 2.19-5.46).

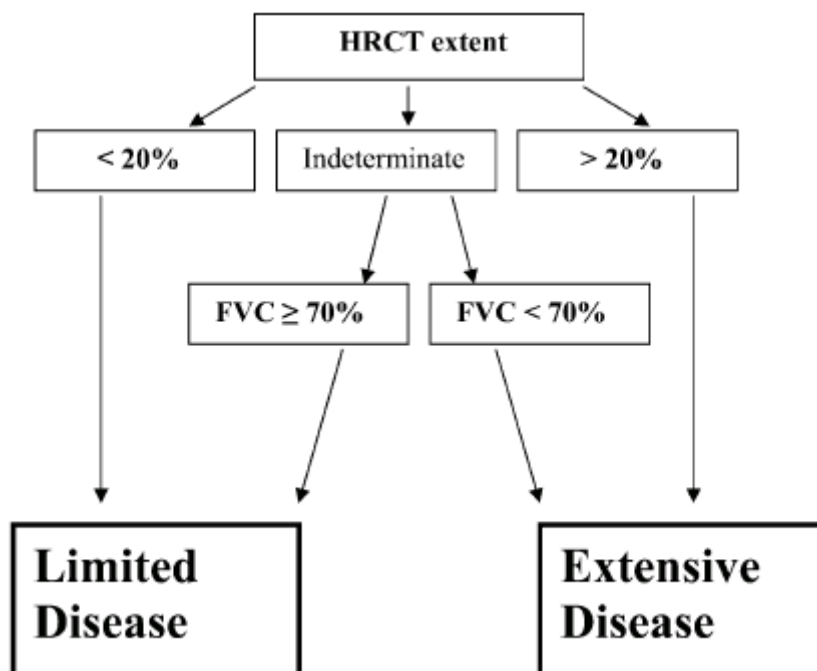


Figure 9 : Définition de l'extension des PID [58]

Dans une étude publiée en 2006 portant sur 80 patients, Launay *et coll.* [59] ont montré que 55% des patients avaient un scanner thoracique initial anormal. En revanche, si le scanner thoracique haute résolution était initialement normal, seulement 15% des patients développaient une pneumopathie interstitielle à 5 ans.

La PID peut survenir au cours de l'évolution des ScS cutanées limitées mais plus fréquemment dans les formes cutanées diffuses. Steen *et coll.* [57], dans une importante cohorte de 953 ScS diffuses précoces, rapportent que 16 % de patients sont porteurs d'une PID sévère, définie par une CVF < 55 %. Elle apparaît alors plus précocement (dans les trois premières années) avec une atteinte souvent plus sévère d'emblée. La progression de l'atteinte interstitielle, évaluée sur la diminution de la capacité vitale forcée (CVF), survient de façon plus marquée dans les premières années suivant le diagnostic alors même que le patient est asymptomatique.

Indépendamment de la forme cutanée, la présence d'ATA est corrélée à un risque plus important de développer une PID (60% vs 21%) alors que la présence d'anticorps anti-centromère est

inversement corrélée avec la survenue d'une forme sévère de PID (amputation CVF 50 % pour SCL 70 contre 17% pour ACA) [28].

Dans une étude portant sur 80 biopsies pulmonaires chirurgicales [52], il n'y avait pas de corrélation entre la sévérité des lésions histologiques et l'évolutivité de la PID. Dans cette étude, la survie n'était pas liée à l'aspect histologique mais à la sévérité de l'atteinte fonctionnelle au diagnostic et à la décroissance de la DLCO aux examens successifs. Aucun bénéfice n'est donc à retirer des biopsies pulmonaires chirurgicales dans cette indication. Parmi ces patients, 77% avait une PINS (15 de forme cellulaire - 47 de forme fibrosante et six patients avaient une PIC). La survie à 5 ans était de 91% pour les PINS vs 82% pour les PIC.

La vitesse d'aggravation de la fibrose ne dépend pas du type d'atteinte cutanée [51]. En revanche, chez les patients sans atteinte interstitielle initiale, une cohorte de 398 patients suivi sur une période de 15 ans, Nihtyanova et coll. [60] ont démontré que 42% des patients avec une forme diffuse ont développé une fibrose pulmonaire contre 22% des patients avec une forme limitée ($p < 0.001$). Les variables significativement associées au développement de la PID étaient alors: forme diffuse, âge plus avancé au diagnostic, plus faible DLCO, présence d'ATA alors que les ACA étaient protecteurs.

Une étude de cohorte réalisée cette année portant sur des formes précoces avec un suivi de 3 à 6 ans a retrouvé en analyse multivariée des facteurs indépendants prédictifs d'une PID, ce au diagnostic de la maladie. Les OR après 3 et 6 ans d'évolution sont respectivement : dcSSc (OR: 5.07, $p=0.001$ et OR: 4.4, $p=0.033$), atteinte oesophagienne (OR: 5.6, $p=0.019$ et OR: 4.79, $p=0.038$) et ulcères digitaux (OR: 6.9, $p=0.009$ et OR: 7.9, $p=0.014$) [44].

La présence d'une hypertension artérielle associée à une PID aggrave le pronostic.

2.1.3. L'hypertension pulmonaire

a. Diagnostic

La pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) normale est de 14 ± 3 mmHg, avec une limite supérieure de la normale se situant à 20 mmHg.

L'hypertension pulmonaire est définie par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg au repos, par réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit [62]. L'augmentation de la post-charge du ventricule droit conduit à l'insuffisance cardiaque droite et au décès prématuré.

L'hypertension pulmonaire est pré-capillaire lorsque la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), reflet de la pression capillaire pulmonaire (PCP) est $\leq$ à 15 mmHg. Dans le cas contraire, on parle d'hypertension pulmonaire post-capillaire. Le gradient de pression diastolique (DPG = PAP diastolique – PAPO) permet de différencier les formes post-capillaires isolées si le DPG est ≤ 7 mmHg et/ou les résistances vasculaires pulmonaires sont ≤ 3 WU (unités Wood). Si le DPG est > 7 mmHg et/ou RVP > 3 WU, on parle de forme combinée (pré et post-capillaire) [62].

Le signe clinique révélateur est la dyspnée d'effort mais il existe de nombreux facteurs confondants qui peuvent ainsi retarder le diagnostic : anémie sur saignement digestif, atteinte pulmonaire interstitielle diffuse, déconditionnement. L'examen clinique recherche des signes cliniques d'insuffisance ventriculaire droite.

L'échocardiographie est l'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP. Les dernières recommandations internationales invitent à la dépister systématiquement au diagnostic par échocardiographie, que le patient soit symptomatique ou non [62].

b. Classification

Dans la sclérodermie systémique, l'hypertension pulmonaire peut être de différents types et appartenir au (tableau 4) [62]:

- groupe 1 reflétant une hypertension artérielle pulmonaire, causée par une élévation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) liées à une atteinte artérielle pulmonaire (remodelage pariétal, vasokonstriction et thrombose in situ),
- groupe 1' dans le cadre d'une maladie veino-occlusive, proche de l'HTAP mais dont les lésions prédominent au niveau veinulaire et capillaire,
- groupe 2 en cas de cardiopathie gauche sur atteinte spécifique myocardique ou sans rapport avec la sclérodermie,
- groupe 3 en cas d'atteinte interstitielle pulmonaire et/ou hypoxémie,
- groupe 4 en cas de cœur pulmonaire chronique post-embolique.

La classification des patients est primordiale car les thérapies anti-hypertensives qui en découlent peuvent être délétères selon les groupes.

Tableau 4 : Classification des hypertensions pulmonaires selon Galie et coll. [62]

1. Pulmonary arterial hypertension 1.1 Idiopathic 1.2 Heritable 1.2.1 BMPR2 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with: 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6) 1.4.5 Schistosomiasis 1'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis 1'.1 Idiopathic 1'.2 Heritable 1'.2.1 EIF2AK4 mutation 1'.2.2 Other mutations 1'.3 Drugs, toxins and radiation induced 1'.4 Associated with: 1'.4.1 Connective tissue disease 1'.4.2 HIV infection 1''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn 2. Pulmonary hypertension due to left heart disease 2.1 Left ventricular systolic dysfunction 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital / acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies 2.5 Congenital /acquired pulmonary veins stenosis	3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease 3.2 Interstitial lung disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Sleep-disordered breathing 3.5 Alveolar hypoventilation disorders 3.6 Chronic exposure to high altitude 3.7 Developmental lung diseases (Web Table III) 4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and other pulmonary artery obstructions 4.1 Chronic thromboembolic pulmonary hypertension 4.2 Other pulmonary artery obstructions 4.2.1 Angiosarcoma 4.2.2 Other intravascular tumors 4.2.3 Arteritis 4.2.4 Congenital pulmonary arteries stenoses 4.2.5 Parasites (hydatidosis) 5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms 5.1 Haematological disorders: chronic haemolytic anaemia, myeloproliferative disorders, splenectomy 5.2 Systemic disorders, sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Others: pulmonary tumoral thrombotic microangiopathy, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure (with/without dialysis), segmental pulmonary hypertension
---	--

c. Physiopathologie

Sa physiopathologie est liée aux altérations de l'endothélium induisant une apoptose, une inflammation et une dysrégulation de l'angiogenèse avec comme conséquence une oblitération

artérielle et un rétrécissement vasculaire lié à la fibrose (figure 1). Les principales lésions histologiques incluent une hypertrophie de la media, un épaississement de l'intima, un épaississement de l'adventice, des lésions plexiformes et des thromboses in situ. La lésion plexiforme correspond à une prolifération focale de cellules endothéliales et musculaires lisses [63].

d. Epidémiologie

L'hypertension pulmonaire est une complication sévère de la sclérodermie systémique. Parmi les connectivites, la sclérodermie est la plus pourvoyeuse d'HTAP [63]. Sa prévalence varie en fonction de la méthode de détection et est estimée entre 5 à 12% des patients atteints de sclérodermie [62].

Dans la cohorte EUSTAR [28], la prévalence de ces hypertensions pulmonaires (à l'échographie trans-thoracique) associée ou non à une PID est répartie de façon similaire entre les 2 formes cutanées, de 22.3% pour la dcScS et 20.5% pour la lcScS.

L'incidence de l'HTAP évaluée sur une période de trois ans dans une large cohorte française de ScS est de 0,61 cas pour 100 patients-années [64].

e. EFR

Steen *et coll.* [65] ont démontré une réduction de la DLCO chez tous les patients sclérodermiques dont seulement une minorité présente une hypertension pulmonaire. Cependant, une DLCO basse ou qui baisse en l'absence de pathologie interstitielle pulmonaire prédit le développement ultérieur d'une HTAP [66,67].

Hachulla *et coll.* [68] ont démontré qu'une DLCO < 60% en l'absence de PID est significativement associé à l' HTAP avec un OR 9.23 (95% CI 2.73–31.15).

Une étude récente suggère qu'une valeur de DLCO inférieure à 70% chez des patients avec ScS sans PID ou une DLCO < 50% chez les patients avec une PID serait évocatrice d'hypertension pulmonaire [69].

Néanmoins, la baisse isolée de DLCO manque de spécificité pour le diagnostic d'hypertension pulmonaire et d'autres méthodes ont été évaluées, comme l'étude de la double diffusion. Cette dernière permet de repartir la DLCO en 2 composants : la conductance membranaire (DMCO) et le volume capillaire (VC). La DLCO est fortement corrélée au volume capillaire (VC). Une diminution de la DMCO serait interprétée comme un épaississement de la membrane alvéolo-capillaire alors qu'une diminution du VC serait considérée comme une réduction du volume sanguin des territoires ventilés [70]. Ces mesures sont combinées à l'étude de la diffusion du monoxyde d'azote (TLNO). Une étude publiée en 2017 [71] n'a pas démontré de bénéfice à l'utilisation de la double diffusion pour identifier les patients avec une hypertension pulmonaire, en comparaison à la DLCO seule.

L'étude de Cohgla *et al* publiée en 2018 [72] retrouve de façon prospective une incidence de l'hypertension pulmonaire de 6.11 pour 100 patients années (IC 95% 3.67-9.5/100) dans une population de patients atteints de ScS avec une DLCO < 60% suivie sur une période de 3 ans, avec une propension plus élevée à développer une hypertension pulmonaire chez les patients avec une PAPm entre 21 et 24 mmHg ($p=0.026$). Ceci suggère ainsi une majoration progressive des pressions pulmonaires. Dans cette étude, les RVP, la VIT, la DLCO et la taille de la VCI initiales étaient des facteurs prédictifs indépendants du développement d'une hypertension pulmonaire dans le suivi. Pas de différence entre les groupes concernant l'augmentation du NT-proBNP, qui a augmenté dans les 2 groupes. Dans cette étude, le KCO est un facteur prédictif significatif du développement ultérieur d'une hypertension pulmonaire. Cette étude suggère que la DLCO serait plus un indicateur d'hypertension pulmonaire avancée et non débutante.

Le KCO avait déjà été étudié en 2008, en tant que facteur prédictif du développement d'une hypertension pulmonaire chez des patients atteints de ScS. Cette étude avait démontré de façon prospective que le KCO et le NT-proBNP étaient associés de façon significative au développement de l'HTAP [73]. En analyse multivariée, un KCO < 60% est associé à un HR de 36.66 (IC 95% 3.45-387.6) pour le développement d'une hypertension pulmonaire dans le suivi. Une élévation du NT-proBNP associée une baisse du KCO < 70% définit un HR 47.20 (IC 95% 4.90-450.33).

Par ailleurs, le ratio CVF/DLCO n'est pas supérieur à la DLCO pour le diagnostic d'hypertension pulmonaire [74].

f. Evolution et pronostic

L'hypertension pulmonaire est une cause majeure de mortalité chez les patients atteints de ScS [46].

Dans le registre prospectif observationnel REVEAL [75], les patients avec HTAP sur sclérodémie (HTAP-ScS) ont un taux de mortalité supérieur aux autres connectivites associées aux HTAP avec un taux de survie à 1 an de 82% contre 94-96% pour le lupus et la polyarthrite rhumatoïde.

Les patients avec une HTAP-ScS ont une mortalité supérieure et une moindre réponse aux traitements spécifiques par rapport aux HTAP idiopathiques, avec des taux de survie à 3 ans respectivement de 60 et 77% (figure 10) [76], alors que Ramjug et coll. [77] au cours d'une étude publiée en 2017 ont démontré une médiane de survie de 3 ans pour l'HTAP-ScS et de 7.8 ans pour HTAP idiopathique ($p < 0.001$). Les patients avec une HTAP-ScS sont plus âgés et avec des valeurs hémodynamiques moins sévères mais la DLCO est plus faible [77].

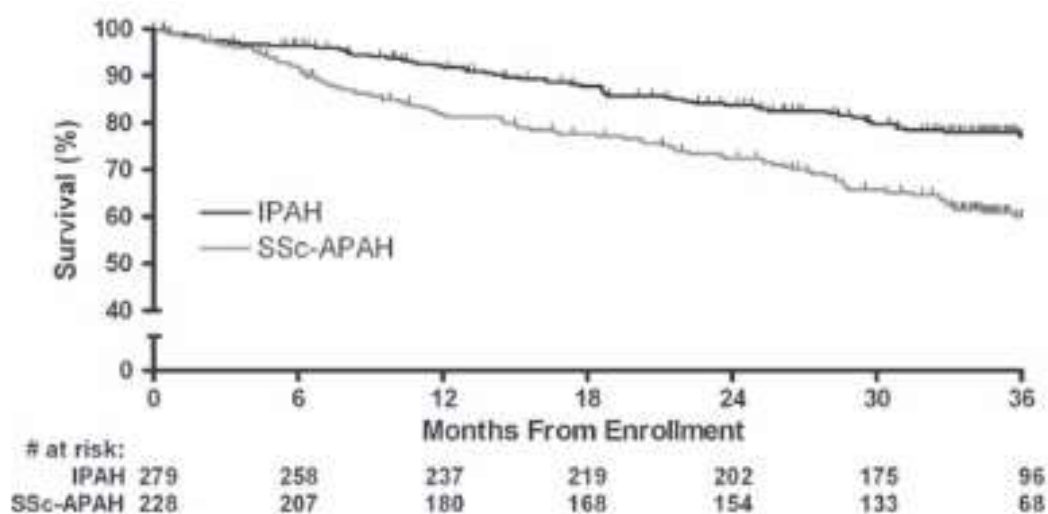


Figure 10 : Courbes de survie des HTAP-ScS et HTAP idiopathique selon [71]

Par ailleurs, les patients avec une hypertension pulmonaire et des signes radiologiques de MVO ont une mortalité supérieure aux autres (figure 11) [78].

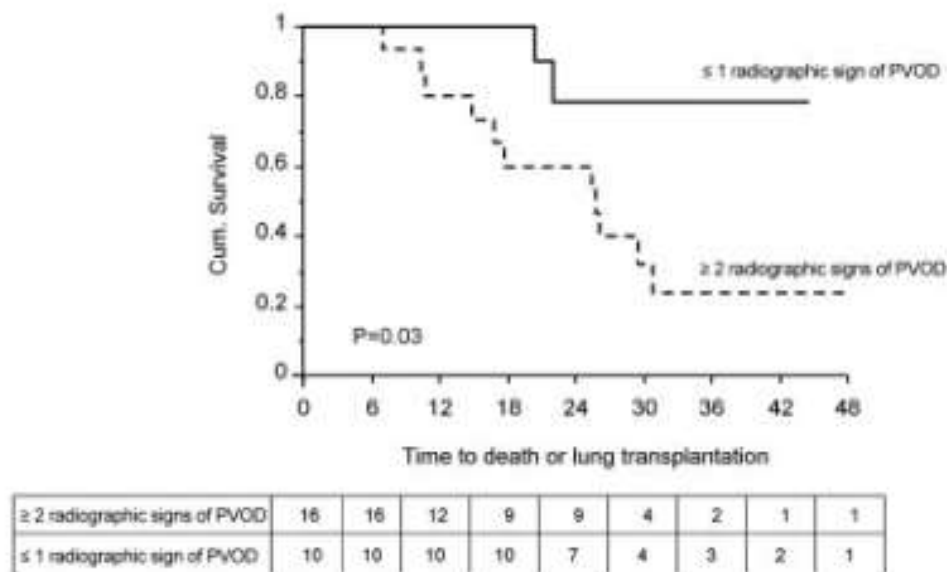


Figure 11 : Courbes de survie en fonction des critères radiologiques de MVO [78]

Une étude de cohorte prospective publiée récemment [44] tente de définir des facteurs de risque présents au diagnostic (dans l'année suivant le diagnostic) pour le développement d'une hypertension pulmonaire à 3 et 6 ans de suivi. L'analyse univariée retrouve des facteurs prédictifs comme les ulcères digitaux (OR: 3.6, $p=0.034$), une DLCO<60% (OR:3.9, $p=0.054$) et troubles du rythme (OR: 5.6, $p=0.022$). En analyse multivariée, seule la présence de trouble du rythme est corrélée significativement (OR: 6.05, $p=0.022$) au développement de l'hypertension pulmonaire à 6 ans. Aucune corrélation n'est retrouvée à 3 ans.

En 2011, Launay *et coll.* [79] ont comparé la survie entre les patients sclérodermiques avec une HTAP-ScS et ceux avec hypertension pulmonaire associée à une PID (HTP-ScS-PID). Le taux de survie à 3 ans était de 47% pour les HTP-ScS-PID comparé à 71% pour les HTAP-ScS ($p=0.07$) (figure 12).

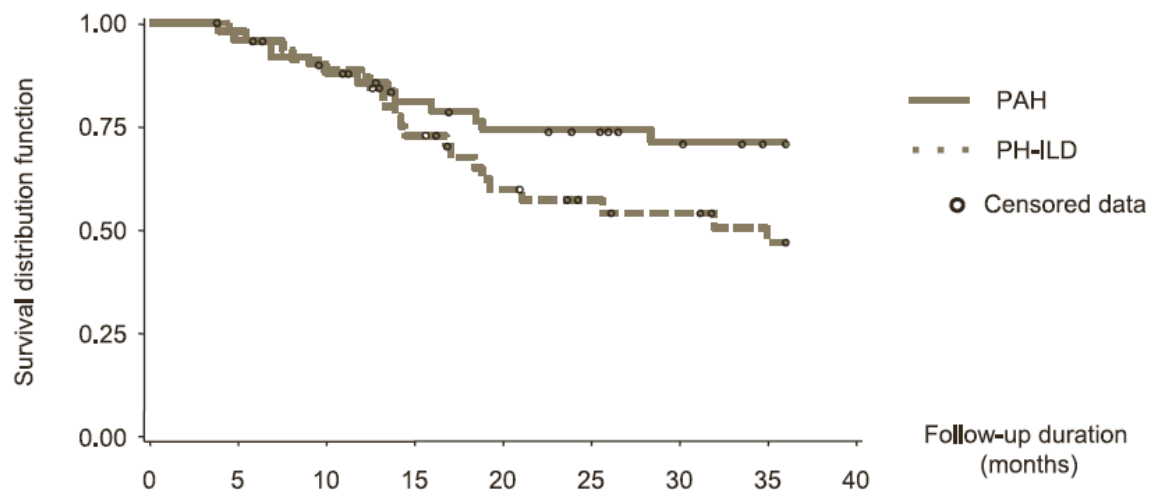


Figure 12 : Courbes de survie des HTP-ScS-PID versus HTAP-ScS

Il est dit qu'habituellement, l'HTAP se développe plus chez les patients atteints de formes cutanées limitées au bout de 10-15 ans d'évolution. Il est toutefois important de noter que l'hypertension pulmonaire peut se développer à n'importe quel stade évolutif de la ScS en association ou non à une PID [80].

2.1.4. Autres manifestations respiratoires

- Pathologies des voies aériennes : elles sont rares par rapport aux autres connectivites (polyarthrite rhumatoïde). Des troubles ventilatoires obstructifs sont décrits, liés au tabagisme [45].
- Manifestations pleurales : elles sont rares, retrouvées chez moins de 7% des patients, le plus souvent dans les formes dcScS [45]. La prévalence augmente en cas de syndrome de chevauchement. Les pneumothorax spontanés sont rares, principalement en cas de PID [81].
- Inhalation chronique de liquide gastrique : due aux troubles de la motricité œsophagienne. Le reflux gastro-œsophagien est présent chez 50-90% des patients [45]. Les patients avec atteinte œsophagienne sévère ont une détérioration plus rapide de la DLCO et une plus grande fréquence de PID [82].
- Infections respiratoires basses : elles représentent une cause fréquente de décès dans la sclérodermie [43,46]. Les pneumopathies d'inhalation contribuent à la grande fréquence de ces

infections [45]. Les patients sont également à risque d'infections opportunistes lorsqu'ils sont traités par immunosuppresseurs.

- Pneumopathies médicamenteuses : la plupart des traitements prescrits pour la ScS ont été associés au développement de pneumopathie d'hypersensibilité médicamenteuse (Methotrexate, Cyclophosphamide, Azathioprine et Mycophénolate mofetil) [45].

- Cancer broncho-pulmonaire : le risque est plus élevé en cas de PID. Le cancer broncho-pulmonaire serait le plus représenté (1/3) [83]. Dans une étude publiée en 2018 [84], 8.6% d'une population de 2383 patients ScS ont développé un cancer. Dans les 3 ans suivant le diagnostic, le risque de cancer est plus élevé chez les patients avec anticorps ARN polymérase III par rapport à la population générale avec un ratio d'incidence standardisé (SIR) à 2.84 (IC 95% 1.89 - 4.10) et chez ceux qui n'ont pas d'ACA ou d'ATA avec un SIR à 1.83 (IC 95%, IC 95% 1.10 – 2.86). Parmi les ATA positifs, le risque varie en fonction de la forme cutanée. Les patients avec une dcScS et une lcScS sont respectivement plus à risque de développer une néoplasie mammaire et une néoplasie broncho-pulmonaire. Au contraire, les patients avec des ACA ont un moindre risque avec un SIR 0.59 (IC95%, 0.44 – 0.76).

- Dysfonction des muscles respiratoires : l'atteinte des muscles respiratoires dans la ScS peut être multifactorielle (déconditionnement, myopathie diaphragmatique, neuropathie phrénique) [85]. La sclérose cutanée thoracique peut également altérer la mécanique ventilatoire.

2.2. Autres manifestations systémiques

2.2.1. Complications cardiaques

Les atteintes cardiaques sont fréquentes et le plus souvent infra-cliniques. Elles peuvent conduire à l'insuffisance cardiaque par la fibrose du système de conduction électrique cardiaque et/ou du myocarde.

Les signes cliniques qui peuvent révéler une atteinte cardiaque sont les suivants : signes d'insuffisance cardiaque gauche et/ou droite, palpitations, lipothymies, syncopes, douleurs thoraciques, troubles du rythme et/ou de conduction à l'ECG.

Dans une revue de la littérature publiée en 2016, Bissell *et coll.* [86], ont retrouvé une prévalence variant de 7 à 39%. Cette variation est en partie liée à la définition de la cardiopathie car certaines études incluent les hypertensions pulmonaires.

Un score de sévérité de l'atteinte a été développé par Medgsder *et coll.* en 2003 ; le *modified Medsger severity scale*, prédictif de la mortalité (tableau 3) [87].

Tableau 5 : Score de sévérité de l'atteinte cardiaque selon Medgsder *et coll.* [87]

Grade	Characteristics
0 (No involvement)	Normal ECG, LVEF $\geq 50\%$
1 (Mild)	Conduction defects on ECG, LVEF 45–49%
2 (Moderate)	Arrhythmias on ECG, LVEF 40–44%
3 (Severe)	Arrhythmias requiring treatment on ECG, LVEF 30–40%
4 (End-stage)	Congestive heart failure, LVEF $<30\%$

ECG: electrocardiogram; LVEF: left ventricular ejection fraction.

Sur les 103 patients de l'étude dont 66% avaient une forme lcScS ; 12.6% avaient une atteinte légère, 7.8% une atteinte modérée, 1.9% une atteinte sévère et aucun une atteinte terminale.

L'atteinte cardiaque est impliquée dans les 2 formes cutanées, de plus forte prévalence au diagnostic pour les formes diffuses que limitées, respectivement à 32 % et 23% [88].

Le phénotype actuel du patient présentant une atteinte cardiaque liée à la ScS présente une forme dcScS, des ATA, un âge élevé au diagnostic et une myosite [74].

En 2010, Tyndall *et coll.* [89] ont retrouvé que 14% des décès étaient liés à une atteinte cardiaque myocardique de la ScS, comprenant les arythmies à 6%, l'insuffisance cardiaque gauche à 3%, l'insuffisance cardiaque droite à 2%, globale à 2% et tamponnade à 1%. Chez les patients décédés d'arythmie, aucune cardiomyopathie spécifique n'était diagnostiquée mais 47% des patients avaient une hypertension pulmonaire, dont 71% considérées comme secondaires à une fibrose pulmonaire.

L'IRM cardiaque est de plus en plus utilisée. Elle permet d'évaluer la fonction cardiaque, les dimensions des cavités cardiaques, la présence d'une myocardite qui informe sur la fibrose myocardique (rehaussement tardif) et sur une éventuelle hypoperfusion myocardique. A l'IRM, une étude a montré que 75% des patients ont au moins une anomalie [90] dont 1/3 des patients avec une dysfonction diastolique et 21% avec un rehaussement tardif. A l'IRM comme à l'ETT, l'atteinte systolique n'est pas sévère chez ces patients.

Cette dysfonction diastolique peut également être démasquée par un test de remplissage lors du cathétérisme cardiaque droit. Fox *et coll.* [91], au cours d'une étude portant sur 53 patients atteints d'hypertension pulmonaire, ont démontré que 29 d'entre eux avaient une HTAP et 24 une hypertension post-capillaire (groupe 2). Cependant, après le test de remplissage, 11 patients du groupe HTAP soit 38% ont été reclassés en « groupe 2 occulte ». Cette atteinte est l'une des hypothèses avancées afin d'expliquer la surmortalité chez les patients avec une HTAP-ScS par rapport aux HTAP idiopathiques, alors même que les pressions pulmonaires sont moins élevées.

2.2.2. Complications rénales

La prévalence de la crise rénale sclérodermique est de 4-5% [89,92]. Cette atteinte survient plus souvent en cas de dcScS (10-15%) par rapport aux lcScS (1-2%) [93]. Elle est présente pour 66%

des cas dans la première année suivant le diagnostic de ScS [93]. Cette atteinte était fatale dans 16% des cas et plus fréquente pour les formes diffuses dans leur première année d'évolution [92].

Les signes pouvant révéler une crise rénale sclérodermique sont les suivants : ceux de l'HTA, une oligurie, une protéinurie et/ou des signes de microangiopathie thrombotique [93]. Une crise rénale peut être révélatrice de la ScS. La biopsie rénale n'est pas toujours nécessaire au diagnostic.

Les anticorps anti-RNAP III sont présents dans 1/3 des cas [94].

Les facteurs prédictifs de survenue d'une crise rénale sclérodermique sont [92] :

- Atteinte cutanée diffuse et rapidement progressive
- Durée d'évolution < 3- 5 ans
- Anémie récente
- Evènement cardio-vasculaire récent
- Atteinte cardiaque
- Présence d'anticorps anti-ARN polymérase III
- Traitement par corticothérapie dans les 3 mois

Le pronostic des atteintes rénales s'est grandement amélioré depuis l'introduction des inhibiteurs d'enzyme de conversion de l'angiotensine [93,94].

2.2.3. Complications digestives

La ScS peut toucher l'ensemble du système digestif. L'atteinte la plus fréquente est œsophagienne, présente dans 70% des cas suivie de l'atteinte gastrique (gastroparésie ou gastrite antrale télangiectasique) dans 25% des cas [95]. L'atteinte intestinale est présente dans 20% des cas, allant de la simple gêne abdominale au syndrome de malabsorption ou occlusif à répétition (pseudo-obstruction intestinale chronique). L'atteinte colique est moins fréquente, avec une constipation pouvant aboutir à un syndrome occlusif lié à la formation de fécalomes. Des atteintes ano-rectales ont été observées avec incontinence fécale et prolapsus rectal.

Ces atteintes digestives, lorsqu'elles sont présentes, peuvent entraîner une dénutrition qu'il faut rechercher par une perte de poids, le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi qu'un dosage de l'albuminémie.

2.2.4. Complications musculo-articulaires

Elles sont fréquentes et sont constituées d'atteintes [96] :

- Articulaires : arthralgies, synovites et arthrites,
- Tendineuses : crissements tendineux par fibrose de la gaine, tenosynovite,
- Musculaires : myalgie, faiblesse musculaire, myosite.

Ces atteintes musculo-articulaires diminuent drastiquement la qualité de vie des patients [96]. Elles sont présentes dans les formes cutanées limitées comme diffuses.

La présence d'une myopathie est un facteur de risque indépendant de présenter une atteinte cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche [74].

MATERIEL ET METHODE

Cette approche bibliographique nous a permis d'identifier les paramètres discriminants quant aux complications sévères de la maladie.

Nous avons par la suite réalisé une étude rétrospective observationnelle portant sur une population de patients suivis au CHU de Montpellier pour une sclérodermie systémique.

1. Recueil des données

Nous avons recruté les patients qui ont consulté ou été hospitalisés au CHU de Montpellier entre le 1er Janvier 2014 et le 31 Décembre 2016 pour lesquels le codage M34-36 de la classification CIM-10 du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a été pratiqué. Ces informations nous ont été transmises par le département d'information médicale (DIM).

Seuls les patients âgés de plus de 18 ans ont été inclus.

Après une analyse des dossiers, les patients qui ne répondaient pas aux critères diagnostiques de sclérodermie selon les critères ACR/EULAR 2013 ont été exclus, ainsi que ceux dont les données n'étaient pas exploitables.

La création des fichiers et le traitement des données ont été soumis à l'avis préalable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (Cnil).

D'après l'éclairage apporté par la bibliographie, les données suivantes ont été collectées dans le cadre de cette étude :

- cliniques : âge, sexe, extension cutanée, exposition professionnelle, tabagisme, IMC, cardiopathie (atteinte myocardique confirmée par cardiologue, rythmique, valvulaire, ischémique), atteinte rénale (crise rénale sclérodermique), myalgie, syndrome sec, arthralgie inflammatoire, atteinte digestive, néoplasie,
- biologiques : immunologiques,
- fonctionnelles respiratoires : CPT, CVF, VEMS, DLCO, KCO,
- hémodynamique : présence, type et sévérité de l'hypertension pulmonaire au cathétérisme cardiaque droit
- imagerie : présence et type de PID (analyse par radiologue spécialisé et par pneumologue).

Les données de suivi, en particulier la survie ont été recueillies jusqu'en Mai 2018.

Tous ces paramètres nous permettront de caractériser les groupes de patients ainsi formés.

Les données ont été rendues anonymes. Aucune consultation ou examen supplémentaire n'a été réalisé pour cette étude. Elle est en conformité avec la loi Informatique et Libertés à la méthodologie de référence MR-003 relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé (Conformité au Règlement Général sur la Protection des données).

2. Traitement statistique des données

Nous avons réalisé une répartition en cluster par la technique de classification ascendante hiérarchique.

Il s'agit d'une technique de classification non supervisée (le nombre de groupe n'est pas prédéfini). Le principe repose sur le calcul de dissimilarité entre patients puis entre groupes de patients. Le choix d'un critère d'agrégation permet de regrouper les patients dont l'indice de dissimilarité est le plus faible, créant ainsi une classe. Des regroupements successifs sont effectués et produisent un arbre binaire de classification (dendrogramme), dont la racine correspond à l'ensemble des individus. L'objectif est ainsi de regrouper les individus au sein de groupes différents (appelés clusters), en garantissant une grande similarité intra-groupe et une faible similarité inter-groupe.

Dans notre étude, le choix des critères d'agrégations s'est porté sur 7 variables pour la construction des clusters : le sexe, l'âge au diagnostic, la DLCO, la présence d'une PID au scanner thoracique, la présence d'une hypertension pulmonaire au cathétérisme cardiaque droit, la présence d'une atteinte rénale au cours de l'histoire clinique et la présence d'anticorps anti-SCL 70.

Ces variables ont été choisies car ce sont celles qui conditionnent le plus le pronostic [43] et qui sont les plus discriminantes quant aux complications viscérales sévères de la maladie. Nous n'avons pas inclus la myocardiopathie spécifique devant le faible nombre de cas rapporté.

RESULTATS

1. Caractéristiques globales

Au total, 288 patients ont été recrutés. Ont été exclus les patients ne répondant pas aux critères ACR/EULAR 2013 pour le diagnostic de sclérodermie systémique et ceux avec des données manquantes pour les variables de construction des clusters. Un total de 198 patients a été inclus dans notre analyse statistique dont 167 femmes soit 84% de l'effectif global et 31 hommes soit 16%. Le sexe ratio global femme/homme est d'un peu plus de 5:1.

La représentation des formes cutanées au sein de notre population est de 18% pour la forme diffuse, 79% pour la forme limitée et de 3% pour la forme *sine scleroderma*.

L'exposition professionnelle est relevée pour 115 patients et retrouvée pour 21 d'entre eux, soit 18% des patients.

La prévalence de l'atteinte interstitielle pulmonaire dans notre population est de 41%. Dans 70% des cas, l'atteinte radiologique est celle d'une PINS, dont 28% de pattern fibrosant. La PIC représente 10% des PID. Les autres aspects radiologiques comprennent une silicose, une DIP, une RB-ILD et 13 patients avec des réticulations sans autre anomalie.

Une hypertension pulmonaire est retrouvée chez 27 patients soit 14% de la population. Elle est pré-capillaire dans 85% des cas, post-capillaire dans 4% des cas et combinée chez 11% des patients. Cette hypertension pulmonaire est sévère dans 56% des cas.

L'atteinte myocardique spécifique est confirmée chez seulement 2 patients alors que la prévalence des cardiopathies de type rythmique/conduction, valvulaire et/ou ischémique est retrouvée chez 15% des patients.

Sur le plan immunologique, les anticorps anti-nucléaires sont retrouvés chez 98% des patients. Les anticorps ATA, ACA et ARN polymérase III sont respectivement présents chez 32%, 44% et 2% des patients. Les autres anticorps associés sont dominés par les anti-Pm-Scl, retrouvés chez 17 patients soit 9% de notre cohorte.

Les arthralgies sont retrouvées chez 50% de la population et les ulcérations digitales chez 53% des patients.

Une comorbidité néoplasique est retrouvée chez 17% des patients, représentée majoritairement par les néoplasies mammaires (37%) et pulmonaires (15%).

2. Analyse des clusters

Nous avons identifiés quatre clusters à partir du dendrogramme issu du traitement statistique (Figure 13).

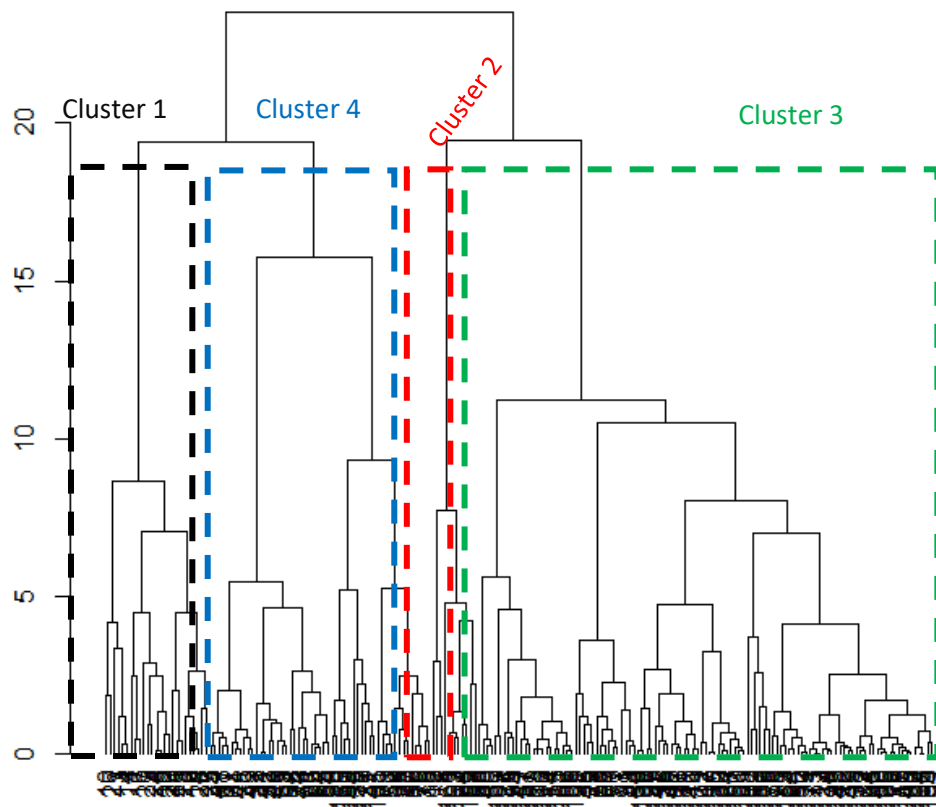


Figure 13 : dendrogramme et clusters associés

Les variables utilisées pour la classification et leurs répartitions au sein des groupes sont représentées ci-dessous (figure 14) :

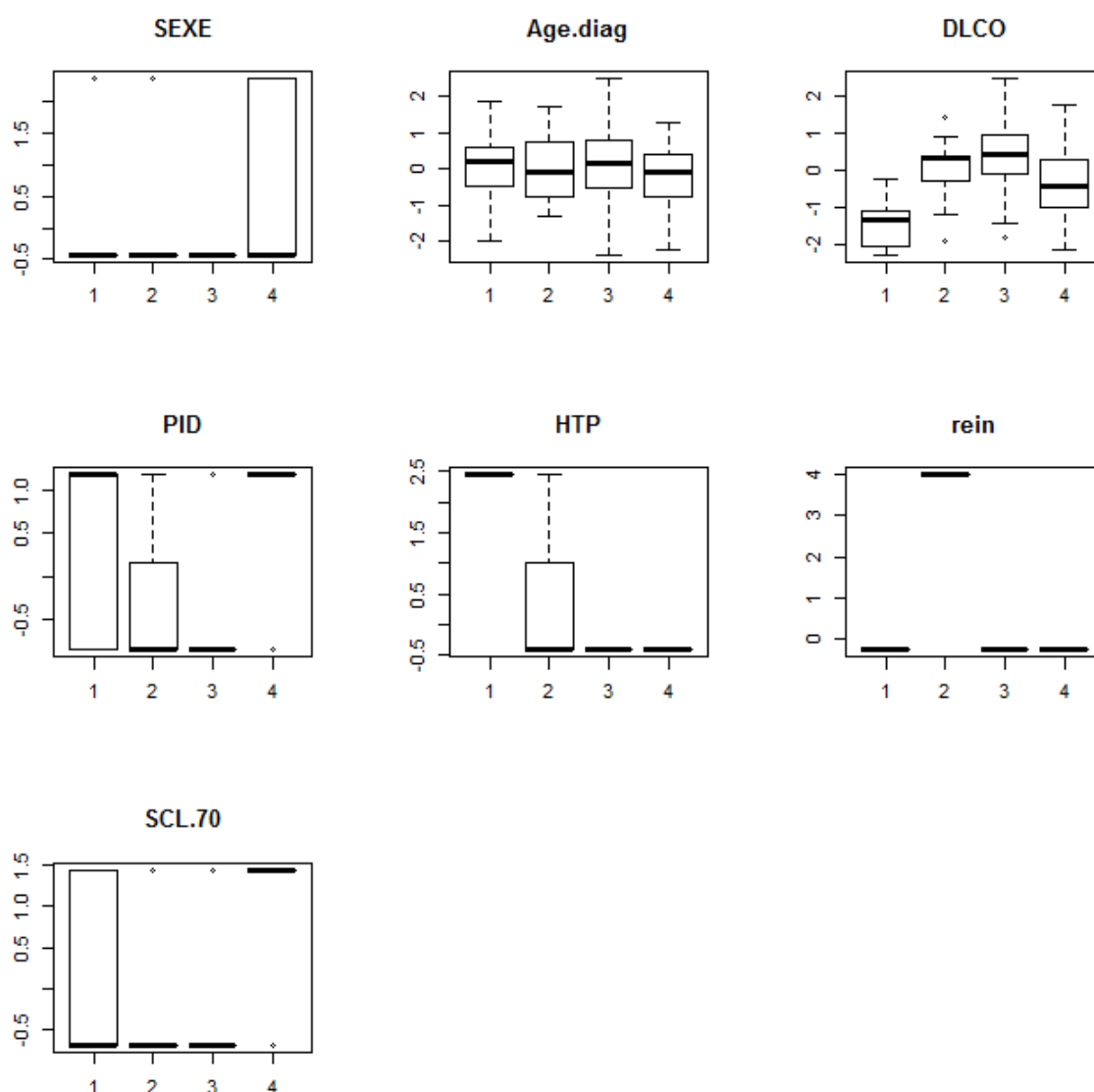


Figure 14 : poids des variables utilisées dans la construction des clusters

Les différences entre les clusters sont statistiquement significatives pour les variables utilisées pour la construction de ces derniers (sexe, PID, HP, atteinte rénale, Scl-70 et DLCO) à l'exception de l'âge au diagnostic. D'autres variables sont réparties de façon hétérogène entre les clusters, avec des différences statistiquement significatives pour : les formes cutanées ($p=0.003$), l'exposition professionnelle ($p=0.004$), la présence de cardiopathies non spécifiques et notamment les troubles du rythme/conduction ($p=0.027$), les ulcérations digitales ($p=0.035$), les ACA ($p=0$) et les variables fonctionnelles respiratoires dans leur ensemble.

À présent, nous allons nous attacher à caractériser les clusters à partir des données traitées (tableau 7).

Tableau 6 : caractéristiques principales des clusters

	CLUSTER 1 (n=25)/13%	CLUSTER 2 (n=11)/6%	CLUSTER 3 (n=109)/55%	CLUSTER 4 (n=53)/26%	p
Sexe					<0.001
Femme	19(76%)	10(91%)	109(100%)	29(55%)	
Homme	6(24%)	1(9%)	0(0%)	24(45%)	
Âge au diagnostic (années – moyenne ± écart-type)	51.56 ± 16.11	49.91 ± 15.57	51.77 ± 16.51	47.06 ± 13.46	0.25
	54 [43;60]	49 [38.5;62.5]	53 [42;63]	49 [38;57]	
Âge (années – moyenne ± écart-type)	63.78 ± 12.73	54.6 ± 12.56	59.86 ± 15.1	55.55 ± 13.29	0.11
	62 [58;77.5]	57.5 [47;65]	61 [50.5;70]	57 [45;67]	
Ac anti-topoisomerase (Scl 70)					<0.001
non	16(64%)	9(82%)	101(93%)	9(17%)	
oui	9(36%)	2(18%)	8(7%)	44(83%)	
Ac anti-centromères (ACA)					<0.001
non	17(68%)	8(73%)	41(38%)	47(89%)	
oui	8(32%)	3(27%)	68(62%)	6(11%)	
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)					<0.001
non	9(36%)	8(73%)	89(82%)	11(21%)	
oui	16(64%)	3(27%)	20(18%)	42(79%)	
Hypertension pulmonaire					<0.001
non	0(0%)	8(73%)	109(55%)	53(100%)	
oui	25(100%)	3(27%)	0(0%)	0(0%)	
DLCO (%)	32.04 ± 12.61 34[20;39]	62.27 ± 19.51 69[56;70]	70.49 ± 15.68 71[60;82]	56.83 ± 19.11 53[41;68]	<0.001
Crise rénale sclerodermique					<0.001
non	25(100%)	0(0%)	109(100%)	53(100%)	
oui	0(0%)	11(100%)	0(0%)	0(0%)	
Forme cutanée					0.003
Sine scleroderma	1(4%)	1(9%)	2(2%)	2(4%)	
Diffuse	7(28%)	2(18%)	9(8%)	18(34%)	
Limitée	17(68%)	8(73%)	98(90%)	33(62%)	
Intervalle entre diagnostic et décès (années – moyenne ± écart-type)	12.78 ± 12.07 6[4;26]	7 ± NA 7[7;7]	17 ± 11.31 17[13;21]	5.17 ± 4.62 4.5[1;9.5]	0.50

Le cluster 1 (n=25) représente 12.6% de la population globale et est composé à 100% d'hypertensions pulmonaires. L'âge moyen au diagnostic est de 51.56 ± 16.11 ans et n'est pas statistiquement différent des autres clusters. Ce groupe est représenté par une majorité de femmes (76%), avec un sexe ratio de 3:1. La forme cutanée limitée est prédominante, retrouvée dans 68% des cas contre 24% de forme diffuse. Au plan immunologique, les ACA sont présents chez 32% des patients et les Scl-70 chez 36%. Les autres anticorps non spécifiques sont détectés chez 48% des patients du groupe (tableau 7).

Ce cluster comprend 89% de l'ensemble des hypertensions pulmonaires de notre population. L'hypertension pulmonaire est sévère pour la moitié des patients de ce groupe, de type pré-capillaire pour 21 patients, post-capillaire pour 1 patient et combinée pour 3 patients (tableau 8). La moyenne d'âge des patients est de 63.78 ± 12.73 ans, ce qui est plus élevé par rapport aux autres clusters, mais dont la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.11$). Sur les 25 hypertensions pulmonaires du groupe, 16 présentent une PID soit 64 %, dont plus de la moitié sont de *pattern* fibrosant (PINS fibrosante et PIC) (tableau 9). Les ulcérations digitales sont présentes chez 68% des patients (tableau 10).

Sur le plan fonctionnel respiratoire (tableau 11), la restriction est significative devant une CPT abaissée à $76.69 \pm 27.81\%$, au dépend de la CVF abaissée à $81.16 \pm 30.28\%$. L'étude de la diffusion pulmonaire est significativement altérée par rapport aux autres groupes avec une DLCO moyenne abaissée à $32.04 \pm 12.61\%$ et un KCO abaissé à $49.32 \pm 22.32\%$. Il s'agit là du seul groupe avec une baisse significative du KCO.

Les cardiopathies sont présentes chez 32% des patients, dont 20% de cardiopathie rythmique. Aucune myocardiopathie n'est définie comme spécifique (tableau 12).

L'exposition professionnelle est retrouvée chez 43% des patients pour lesquels elle a été renseignée, en majorité liée à l'exposition aux cristaux de silice (67% des cas) (tableau 13).

Le cluster 2 (n=11) représente 5.6% de la population globale et est très spécifique de l'atteinte rénale sclérodermique (100% des patients). Le sexe ratio au sein de ce groupe est de 10:1. L'âge des patients est en moyenne de 54.6 ± 12.56 ans et l'âge au diagnostic est en moyenne de 49.91 ± 15.57 ans. La forme cutanée limitée est prédominante, pour 73 % des patients. Au plan immunologique, un seul patient présente des anticorps anti-ARN polymérase III.

Ce groupe comprend 3 patients avec des hypertensions pulmonaires pré-capillaires sévères soit 11% de l'ensemble des hypertensions pulmonaires.

Sur le plan fonctionnel respiratoire, la CVF moyenne est de $92.27 \pm 21.75\%$ avec une DLCO abaissée à $62.27 \pm 19.51\%$ mais un KCO normal à $78.3 \pm 23.53\%$.

Les cardiopathies non spécifiques sont retrouvées dans 36% des cas, sans cardiomyopathie spécifique.

L'exposition professionnelle est faible dans ce groupe (12%).

Le cluster 3 (n=109) représente 55% de la population globale et est constitué uniquement de femmes. Ce cluster comprend 65% de l'ensemble des femmes de la cohorte. La forme cutanée limitée est représentée à 90% au sein de ce groupe. Au plan immunologique, ce cluster comprend 80% des patients avec des ACA.

Le taux de PID est de 22% au sein de ce groupe, représenté majoritairement par des NSIP de pattern non fibrosant, sans franc retentissement fonctionnel devant une CVF moyenne à $110.24 \pm 20.33\%$, une CPT à $106.62 \pm 16.01\%$, une DLCO et un KCO respectivement à 70.49 ± 15.68 et $79.16 \pm 15.04 \%$.

L'atteinte digestive est forte au sein de ce groupe, chez 76% des patients. Des anticorps anti-mitochondries (M2) sont détectés chez 6% des patients, ce qui représente 78% des ac anti-M2 détectés.

Le taux d'exposition professionnelle est rare (9%), en majorité liée aux produits d'entretien.

Le cluster 4 (n=53), représente 26.7% de l'ensemble de la cohorte avec un sexe ratio de presque 1:1. La forme cutanée prédominante est la forme limitée pour 62% des patients, mais c'est dans ce groupe que la forme cutanée diffuse est la plus représentée (34%). Au plan immunologique, 83% des patients ont des ATA, ce qui représente 70% des patients exprimant ces anticorps.

Le taux de PID est de 79% au sein de ce cluster dont 49 % avec un pattern radiologique de PINS et 17% de pattern fibrosant (PINS fibrosante et PIC). Ces formes de PID sont plus sévères sur le plan fonctionnel avec une DLCO abaissée à $56.83 \pm 19.11\%$. Néanmoins, la CVF et la CPT restent dans des valeurs moyennes normales, respectivement de $89.04 \pm 23.2\%$ et $87.08 \pm 18.25\%$, tout comme le KCO à $75.28 \pm 16.86 \%$.

Les arthralgies inflammatoires et les ulcérations digitales sont plus fréquentes au sein de ce cluster, retrouvées respectivement chez 64% et 66% des patients du cluster.

L'exposition professionnelle est élevée, retrouvée chez 43% des patients pour lesquels l'information était renseignée, liée aux cristaux de silice dans 44% des cas.

Tableau 7 : Auto-anticorps associés

	CLUSTER 1	CLUSTER 2	CLUSTER 3	CLUSTER 4	p
Autres anticorps					0.577
non	13(52%)	4(36%)	69(64%)	31(58%)	
oui	12(48%)	7(64%)	39(36%)	22(42%)	
ADN natif					0.965
non	23(92%)	10(91%)	102(94%)	50(94%)	
oui	2(8%)	1(9%)	7(6%)	3(6%)	
Facteur rhumatoïde					0.521
non	22(88%)	10(91%)	98(90%)	51(96%)	
oui	3(12%)	1(9%)	11(10%)	2(4%)	
SSA / SSB					0.146
non	19(76%)	10(91%)	100(92%)	45(85%)	
oui	6(24%)	1(9%)	9(8%)	8(15%)	
Pm/Scl					0.567
non	24(96%)	9(82%)	100(92%)	48(91%)	
oui	1(4%)	2(18%)	9(8%)	5(9%)	
Mitochondries (M2)					0.515
non	24(96%)	11(100%)	102(94%)	52(98%)	
oui	1(4%)	0(0%)	7(6%)	1(2%)	
Anti-synthetases					0.03
non	23(92%)	11(100%)	109(100%)	52(98%)	
oui	2(8%)	0(0%)	0(0%)	1(2%)	
U1-RNP					0.432
non	25(100%)	11(100%)	109(100%)	52(98%)	
oui	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(2%)	
Cryoglobulinémie					0.03
non	25(100%)	10(91%)	109(100%)	52(98%)	
oui	0(0%)	1(9%)	0(0%)	1(2%)	

Tableau 8 : Hypertension pulmonaire

	CLUSTER 1	CLUSTER 2	CLUSTER 3	CLUSTER 4	p
Type d'hypertension pulmonaire					<0.001
Pré-capillaire	21(84%)	3(11%)	0(0%)	0(0%)	
Post-capillaire	1(4%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
Combinée	3(12%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
Sévérité					<0.001
Modérée	13(52%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
Sévère	12(48%)	3(11%)	0(0%)	0(0%)	

Tableau 9 : Pneumopathies interstitielles diffuses

	CLUSTER 1	CLUSTER 2	CLUSTER 3	CLUSTER 4	p
Type de PID					<0.001
DIP	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1%)	
PINS	3(2%)	1(1%)	11(6%)	26(13%)	
PINS fibrosante	5(3%)	1(1%)	3(2%)	7(4%)	
RB-ILD	0(0%)	1(1%)	1(1%)	0(0%)	
Reticulations	2(1%)	1(1%)	4(2%)	6(3%)	
Silicose	1(1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
PIC	5(3%)	0(0%)	1(1%)	2(1%)	
Localisation					0.31
Bases	12(15%)	3(4%)	16(21%)	35(47%)	
Etendue	4(5%)	0(0%)	1(1%)	5(7%)	

Tableau 10 : Symptomatologie extra-respiratoire

	CLUSTER 1	CLUSTER 2	CLUSTER 3	CLUSTER 4	p
Syndrome de Raynaud					0.53
non	2(8%)	1(9%)	3(3%)	2(4%)	
oui	23(92%)	10(91%)	106(97%)	51(96%)	
Arthralgies inflammatoires					0.069
non	16(64%)	7(64%)	56(51%)	19(36%)	
oui	9(36%)	4(36%)	53(49%)	34(64%)	
Sclerodactylie					0.159
non	2(1%)	2(18%)	19(17%)	3(6%)	
oui	23(99%)	9(82%)	90(83%)	50(94%)	
Telangiectasie					0.46
non	5(21%)	4(36%)	38(36%)	20(39%)	
oui	19(79%)	7(64%)	67(64%)	31(61%)	
Ulcérations digitales					0.035
non	8(32%)	6(55%)	58(55%)	18(34%)	
oui	17(68%)	5(45%)	48(45%)	35(66%)	
Megacapillaires					0.357
non	0(0%)	2(29%)	18(24%)	7(22%)	
oui	10(100%)	5(71%)	56(76%)	25(78%)	
Atteinte digestive					0.642
non	9(36%)	4(36%)	26(24%)	14(26%)	
oui	16(64%)	7(64%)	83(76%)	39(74%)	
IMC	22.08 ± 4.46	23.82 ± 7.39	24.03 ± 5.42	23.08 ± 3.9	0.5848
	22[19;26]	23[19;26.5]	23[20;26]	23[20;26]	

Tableau 11 : EFR

	CLUSTER 1	CLUSTER 2	CLUSTER 3	CLUSTER 4	p
CVF (%)	81.16 ± 30.28	92.27 ± 21.75	110.24 ± 20.33	89.04 ± 23.2	<0.001
	81[58;95]	95[83;101]	111[95;125]	95[73;105]	
CPT (%)	76.69 ± 27.81	92 ± 20.45	106.62 ± 16.01	87.08 ± 18.25	<0.001
	79[61;99]	99[84.5;103.5]	107[93;118]	87[73.5;99.5]	
VEMS (%)	76.44 ± 28.78	86.27 ± 20.35	100.4 ± 20.43	86.52 ± 20.11	<0.001
	73[52;90]	87[76;95]	101[88;112.5]	90.5[73.5;102]	
DLCO (%)	32.04 ± 12.61	62.27 ± 19.51	70.49 ± 15.68	56.83 ± 19.11	<0.001
	34[20;39]	69[56;70]	71[60;82]	53[41;68]	
KCO (%)	49.32 ± 22.32	78.3 ± 23.53	79.16 ± 15.04	75.28 ± 16.86	<0.001
	41[36;61]	77[65.5;95.75]	80[71.5;87]	74[66;85]	

Tableau 12 : Cardiopathies

	CLUSTER 1	CLUSTER 2	CLUSTER 3	CLUSTER 4	p
Cardiomyopathie spécifique					0.85
non	25(13%)	11(6%)	108(55%)	52(26%)	
oui	0(0%)	0(0%)	1(1%)	1(1%)	
Cardiopathies					0.003
non	17(9%)	7(4%)	100(51%)	45(23%)	
oui	8(4%)	4(2%)	9(5%)	8(4%)	
- Ischémique					0.13
non	21(11%)	11(6%)	103(52%)	51(26%)	
oui	4(2%)	0(0%)	6(3%)	2(1%)	
- Valvulaire					0.10
non	21(11%)	9(5%)	103(52%)	52(26%)	
oui	3(2%)	2(1%)	6(3%)	1(1%)	
- Rythmique/conduction					0.027
non	20(10%)	8(4%)	103(52%)	48(24%)	
oui	5(3%)	3(2%)	6(3%)	5(3%)	

Tableau 13 : Expositions professionnelles

	CLUSTER 1	CLUSTER 2	CLUSTER 3	CLUSTER 4	
Exposition professionnelle					0.004
non	8(57%)	7(100%)	58(82%)	21(70%)	
oui	6(43%)	0(0%)	5(8%)	9(30%)	
Métiers					
ouvrier agricole	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(10%)	
bâtiment	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(10%)	
céramiste	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
fonderie	1(5%)	0(0%)	0(0%)	1(5%)	
frigoriste	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
mécanicien	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5%)	
peintre	0(0%)	0(0%)	1(5%)	0(0%)	
agent d'entretien	0(0%)	0(0%)	4(20%)	1(5%)	
prothésiste dentaire	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
sidérurgie	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5%)	
silice (NC)	1(5%)	0(0%)	0(0%)	1(5%)	
tailleur pierre	1(5%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	

3. Analyse de survie

L'analyse des courbes de survie par test du log-rank montre que le cluster 1 a un taux de mortalité supérieur, ce de manière significative ($p= 0.000523$).

Le taux de survie estimé à deux ans après le diagnostic est de moins de 60% pour le cluster 1 alors qu'il est supérieur à 80% pour les trois autres groupes.

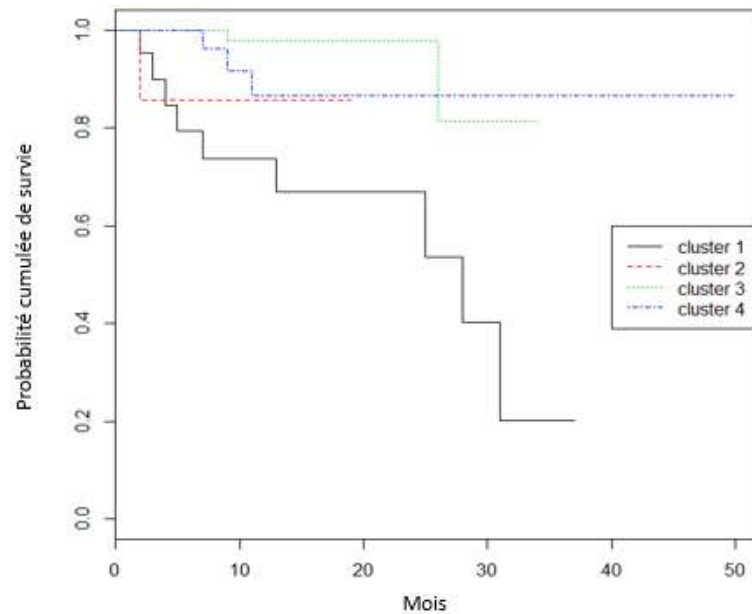


Figure 15 : Courbes de survie estimées / nombre de mois depuis le diagnostic

DISCUSSION

Nous avons étudié les caractéristiques de l'ensemble des patients atteints de sclérodermie systémique répertoriés au CHU de Montpellier sur une période de 3 ans. Nous les avons regroupés au sein de clusters en sélectionnant sept variables pour construire ces derniers. Les variables sélectionnées sont celles qui impactent le pronostic vital, à l'exception de l'extension cutanée de la maladie. À notre connaissance, il s'agit de la première étude qui répartit en clusters l'ensemble des patients atteints de ScS, par technique de classification ascendante hiérarchique (CAH). Cette étude comprend un nombre de patients conséquent pour cette maladie rare.

Notre échantillon est représentatif de la population étudiée, avec un sexe ratio global femme/homme et un âge moyen au diagnostic comparables à ceux de la plus grosse cohorte mondiale [28]. Il n'y a pas de différence significative pour l'âge au diagnostic entre les clusters alors que cet âge est décrit comme plus précoce dans les formes diffuses [28].

La proportion de formes cutanées limitées est plus élevée dans notre étude par rapport à la cohorte européenne [28]. Les formes diffuses sont plus représentées au sein des clusters comprenant les atteintes viscérales engageant le pronostic vital (cluster 1, 2 et 4). Cela est cohérent car la forme diffuse fait partie des facteurs de mauvais pronostic de la maladie. Néanmoins, les formes cutanées diffuses ne sont pas spécifiques de ces clusters et leur prévalence reste inférieure aux formes limitées même au sein de ces clusters.

Cette étude confirme le mauvais pronostic lié au sexe masculin. Tout homme qui présente une sclérodermie systémique se retrouve dans les clusters où prédominent les atteintes viscérales sévères (cluster 1, 2 et 4). Aucun homme n'est classé dans le cluster 3, représenté en totalité par des femmes qui développent en grande majorité une forme lcScS associée à des ACA, une atteinte digestive et pour certaines une PID sans baisse de la DLCO.

Le cluster 1 comprend des hypertensions pulmonaires du groupe 1, 2 et 3 de la classification mondiale [62]. Il s'agit d'un groupe hétérogène sur le plan hémodynamique, avec une sévérité qui varie également. La mortalité au sein de ce cluster est plus élevée car il regroupe deux des complications viscérales de plus mauvais pronostic que sont l'hypertension pulmonaire et la pneumopathie interstitielle diffuse qui lui est parfois associée. Une étude française récente a tenté d'identifier différents clusters au sein des patients qui présentent une hypertension pulmonaire, associée ou non PID et dont l'extension a été renseignée [90]. La population de cette étude semble correspondre à la population de notre cluster 1. De façon intéressante, cette étude montre que les patients qui présentent une PID extensive [58] ont un niveau de PAPm abaissé par rapport aux

autres patients avec PID limitée ou sans PID. Par ailleurs, dans cette étude, il y a 24% d'hommes, taux strictement similaire à celui de notre cluster.

Le cluster 1 présente la moyenne d'âge la plus élevée. Il s'agit du seul cluster dont certains patients présentent une évolution de la maladie supérieure à 10 ans. Le risque de développer une hypertension pulmonaire augmente au fil des années, avec un risque constant 0.6 patient pour 100 patients-année. Il n'est donc pas surprenant que le cluster 1 regroupant les patients les plus âgés comprenne le plus d'hypertension pulmonaire.

Nous avons vu que l'âge au diagnostic est similaire dans les 4 clusters et que les patients du cluster 1 présentent une histoire de la maladie plus longue alors même qu'ils sont atteints des complications les plus sévères. Nous supposons ainsi que certains patients du cluster 1 proviennent des clusters 2 et 4, dont la maladie a progressé vers l'hypertension pulmonaire.

On peut considérer par cette hypothèse qu'au moment du diagnostic, les patients sont regroupés en majorité au sein des clusters 3 et 4, et que certains d'entre eux progressent vers le cluster 1. Les courbes de survie nous indiquent cependant que la mortalité est plus précoce au sein du cluster 1, ce qui signifie que certains patients présentent des hypertensions pulmonaires au diagnostic ou dans les premières années d'évolution de la maladie. Les patients du cluster 4 seraient plus à même de présenter une hypertension du groupe 3 et ceux du cluster 3 une hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1). Le délai entre le diagnostic et le décès des patients du cluster 1 est en moyenne de 12.78 ± 12.07 ans, ce qui représente un délai très important par rapport à la médiane de survie des patients avec un diagnostic d'hypertension pulmonaire [71,73]. Cela est en faveur d'hypertensions pulmonaires développées secondairement.

De nombreuses études rétrospectives ont tenté de définir des facteurs prédictifs du développement secondaire d'une hypertension pulmonaire chez les patients avec une ScS. Une étude prospective récente avec un suivi à 3 et 6 ans n'a pas retrouvé de facteur prédictif du développement d'une HTAP au moment du diagnostic. Les critères habituellement retenus comme la présence d'ACA ou la forme lcScS n'étaient pas statistiquement significatifs. Par extension, cela tend à montrer que les patients du cluster 1 ne proviennent pas en majorité de ce phénotype, apparenté au cluster 3.

Par ailleurs, les biomarqueurs comme le CXCL4 et le Krebs von den Lungen (KL-6), étudiés comme marqueurs d'évolutivités de la maladie vers l'hypertension pulmonaire et l'aggravation de la pneumopathie interstitielle diffuse pourraient permettre d'anticiper la trajectoire des patients au sein de chacun des clusters [99,100].

Les cardiopathies sont représentées au sein de tous les clusters. Elles ne sont pas considérées, dans leur grande majorité, comme spécifiques de la maladie car non définies comme telles par les experts. Néanmoins, les troubles rythmiques/conduction sont prédominants au sein des cluster 1 et 2, ce qui est cohérent avec la littérature. En effet, un des facteurs de risque de développer une crise rénale sclérodermique est d'avoir un évènement cardiaque associé. Par ailleurs, l'étude de Panopoulos *et coll.* [44] montre une corrélation entre le risque de développer une hypertension pulmonaire et la présence d'une arythmie/trouble de conduction au diagnostic. Il est donc cohérent, bien que nos données concernant les cardiopathies n'aient pas été recueillies au diagnostic, que la prévalence des cardiopathies soit plus forte dans ces 2 clusters. La prévalence des cardiopathies rythmiques/conduction est supérieure au sein du cluster 1, mais l'hypertension pulmonaire représente un biais de confusion. Ces cardiopathies peuvent être à la fois les témoins du retentissement de l'hypertension pulmonaire sur les cavités droites et participer à l'hypertension pulmonaire. Une étude a démasqué de nombreuses hypertensions post-capillaires chez les patients sclérodermiques grâce au test de remplissage [85]. C'est une des hypothèses avancées pour expliquer que les patients avec une HTAP-ScS ont une médiane de survie plus faible que les autres connectivites associées aux HTAP et aux HTAP idiopathiques, alors même que les pressions pulmonaires sont plus faibles.

L'atteinte myocardique spécifique n'a été retenue que pour 2 patients au sein de notre population alors que la prévalence des différentes cardiopathies est de 15%. La prévalence de l'atteinte myocardique spécifique est cependant plus élevée dans les études [80]. Comme nous avons pu le voir, les critères diagnostiques ne sont pas clairement définis dans la littérature. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les critères diagnostiques actuels de l'atteinte myocardique spécifique de la ScS ne sont pas adaptés à la pratique clinique, alors même qu'il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic de la maladie.

La forme cutanée prédominante dans le cluster 2 (spécifique de l'atteinte rénale) est la forme limitée, alors que l'un des facteurs de risque admis de l'atteinte rénale est la forme diffuse. Les anticorps anti-ARN polymérase III qui sont plus spécifiques de l'atteinte rénale ne sont retrouvés qu'à une seule occasion, car ces anticorps ne sont pas recherchés au CHU de Montpellier. Il y a donc un biais d'information pour cela. Notre étude est en lien avec la littérature quant au taux de mortalité actuel lié à l'atteinte rénale, qui est de 9% dans notre étude. Ce résultat est cependant à nuancer car l'effectif de ce cluster est faible avec seulement 11 patients. Par ailleurs, la prévalence de l'atteinte rénale est cohérente avec les données de la littérature [83,86].

Le taux d'exposition professionnelle est augmenté de façon statistiquement significative pour les clusters 1 et 4. En effet, 71% des patients qui ont une exposition professionnelle sont ceux dont

les atteintes pulmonaires sont les plus sévères. L'exposition aux cristaux de silice est prédominante dans les clusters avec des complications pulmonaires. Aucune exposition aux solvants organiques n'est retrouvée au sein de ces clusters, à la différence du cluster 3. À notre connaissance, aucune étude n'a démontré un impact potentiel de l'exposition professionnelle sur le phénotype et la sévérité de la maladie. Il y a néanmoins un biais d'information devant un nombre important de données manquantes.

L'exposition au tabac, déjà associée aux formes plus sévères de la maladie [91], n'est pas retrouvée comme telle dans notre étude avec un tabagisme réparti équitablement au sein des clusters. Une étude publiée récemment va dans ce sens [12]. Cependant, il y a également un biais d'information pour cette variable avec beaucoup de données manquantes.

Le phénotype immunologique est très hétérogène dans cette maladie, de par ses anticorps spécifiques mais également compte tenu de la prévalence des anticorps non spécifiques, présents chez 40% de notre population avec une fréquence plus élevée au sein du cluster 1. Néanmoins, il s'agit du cluster au plus faible taux d'ac anti-Pm/Scl, ce qui est cohérent avec l'idée d'une protection relative de ces anticorps contre le développement d'une HTAP [30].

CONCLUSION

La sclérodermie est une affection multisystémique et notre étude démontre bien l'hétérogénéité des patients suivis pour cette maladie, au regard de leurs complications viscérales et des diverses présentations cliniques et immunologiques.

La constitution de clusters à partir des facteurs de mauvais pronostic de la maladie nous permet d'en définir 4 phénotypes distincts dont un à plus haut risque de mortalité. Cela rompt avec la classification habituelle qui répartit les patients en deux groupes selon l'extension cutanée de la maladie.

Ces clusters permettent de mieux caractériser les patients dans leur globalité, bien que l'évolution de la maladie à l'échelle individuelle demeure incertaine. L'avènement des biomarqueurs actuellement à l'étude pourrait permettre d'anticiper la trajectoire des patients au sein de chacun des clusters, en influençant ainsi la prise en charge thérapeutique.

L'impact de l'exposition professionnelle aux cristaux de silice sur le développement spécifique des complications pulmonaires est à confirmer dans des études ultérieures.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Masi, Alfonse T., Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic, and Therapeutic Criteria Committee. 1980. "Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma)." *Arthritis & Rheumatism* 23 (5): 581–590.
- [2] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F., Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5.
- [3] Le Roy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis; *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1573-6.
- [4] Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr (2000) Systemic sclerosis sine scleroderma. Demographic, clinical, and serological features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 43:444–45.
- [5] Hoogen, Frank van den, Dinesh Khanna, Jaap Fransen, Sindhu R. Johnson, Murray Baron, Alan Tyndall, Marco Matucci-Cerinic, et al. 2013. "2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative: ACR/EULAR Classification Criteria for SSc." *Arthritis & Rheumatism* 65 (11): 2737–47.
- [6] Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Lainq TJ, Schottenfeld D. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246-55.
- [7] Le Guern, V. 2004. "Prevalence of Systemic Sclerosis in a French Multi-Ethnic County." *Rheumatology* 43 (9): 1129–37.
- [8] Marie, I., J.-F. Gehanno, M. Bubenheim, A.-B. Duval-Modeste, P. Joly, S. Dominique, P. Bravard, et al. 2014. "Prospective Study to Evaluate the Association between Systemic Sclerosis and Occupational Exposure and Review of the Literature." *Autoimmunity Reviews* 13 (2): 151–56.
- [9] Dospinescu, Paula, Gareth T. Jones, and Neil Basu. 2013. "Environmental Risk Factors in Systemic Sclerosis." *Current Opinion in Rheumatology* 25 (2): 179–83.
- [10] McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, et al. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2010; 83:763–769.
- [11] Rubio-Rivas, Manuel, Rafael Moreno, and Xavier Corbella. 2017. "Occupational and Environmental Scleroderma. Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical Rheumatology* 36 (3): 569–82.
- [12] Jaeger, Veronika K., Gabriele Valentini, Eric Hachulla, Franco Cozzi, Oliver Distler, Paolo Airó, Laszlo Czirják, et al. 2018. "Smoking in Systemic Sclerosis: A Longitudinal European Scleroderma Trials and Research Group Study." *Arthritis & Rheumatology*, May.

- [13] Bagnato, Gianluca, and Sergio Harari. 2015. "Cellular Interactions in the Pathogenesis of Interstitial Lung Diseases." *European Respiratory Review* 24 (135): 102–14.
- [14] Gabrielli, A., Avvedimento, E. V., & Krieg, T. (2009). Scleroderma. *New England Journal of Medicine*, 360(19), 1989–2003.
- [15] Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:42-54.
- [16] Gilbane, A. J., Denton, C. P., & Holmes, A. M. (2013). Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells. *Arthritis Research & Therapy*, 15(3), 215.
- [17] Bosello, S., De Luca, G., Tolusso, B., Lama, G., Angelucci, C., Sica, G., & Ferraccioli, G. (2011). B cells in systemic sclerosis: A possible target for therapy. *Autoimmunity Reviews*, 10(10), 624–630.
- [18] Herrick AL, Matucci Cerinic M. The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:4-8.
- [19] Avouac J, Borderie D, Ekindjian OG, Kahan A, Allanore Y. High DNA oxidative damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010;37: 2540-7.
- [20] Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001;44: 1359-62.
- [21] Allanore Y et al. *Curr Opin Rheumatol* 2010 ;22:665.
- [22] Sharif R, Mayes MD, Tan FK, Gorlova OY, Hummers LK, Shah AA et al. IRF5 poly-morphism predicts prognosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1197-202.
- [23] Avouac J, Fürnrohr BG, Tomcik M, Palumbo K, Zerr P, Horn A et al. Inactivation of the transcription factor STAT-4 prevents inflammation-driven fibrosis in animal models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63: 800-9.
- [24] Dieudé P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Fajardy I, Diot E et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:225-33.
- [25] Martín JE , Bossini-Castillo L , Martín J . Unraveling the genetic component of systemic sclerosis . *Hum Genet* 2012 ; 131 : 1023 – 37.
- [26] Gilchrist FC, Bunn C, Foley PJ, Lympay PA, Black CM, Welsh KI. Class II HLA associations with autoantibodies in scleroderma: a highly significant role for HLA-DP. *Genes Immun* 2001;2:76-81.
- [27] Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. *Presse Med.* 2014 Oct;43(10 Pt 2):267-78.

- [28] Walker, U A, A Tyndall, L Czirjak, C Denton, D Farge-Bancel, O Kowal-Bielecka, U Muller-Ladner, C Bocelli-Tyndall, M Matucci-Cerinic, and EUSTAR Co-authors. 2007. "Clinical Risk Assessment of Organ Manifestations in Systemic Sclerosis: A Report from the EULAR Scleroderma Trials And Research Group Database." *Annals of the Rheumatic Diseases* 66 (6): 754–63.
- [29] Taya SP, Tzelepis GE. The many faces of scleroderma sine scleroderma: a literature review focusing of cardiopulmonary complications. *Rheumatol Int* 2009; 29: 861–868.
- [30] Mehra, Sonal, Jennifer Walker, Karen Patterson, and Marvin J. Fritzler. 2013. "Autoantibodies in Systemic Sclerosis." *Autoimmunity Reviews* 12 (3): 340–54. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.05.011>.
- [31] Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35: 35–42.
- [32] Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Kawakami Y, Tojo T. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1074–84.
- [33] Rothfield N, Kurtzman S, Vazques-Abad D, Charron C, Daniels L, Greenberg B. Association of anti-topoisomerase I with cancer. *Arthritis Rheum* 1992;35:724.
- [34] Derk CT, Sakkas LI, Rasheed M, Artlett C, Jimenez SA. Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer: a case–control study. *J Rheumatol* 2003;30: 1994–6.
- [35] Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30: 332–46.
- [36] Okano Y, Medsger TA. Autoantibody to Th ribonucleoprotein (nucleolar 7–2 RNA protein particle) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1822.
- [37] Ceribelli A, Cavazzana I, Airo P, Franceschini F. Anti-RNA polymerase III antibodies as a risk marker for early gastric antral vascular ectasia (GAVE) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010;37:1544.
- [38] Hudson M, Pope J, Mahler M, Tatibouet S, Steele R, Baron M, et al. Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R50.
- [39] Asano Y, Ihn H, Yamane K, Kubo M, Tamaki K. The prevalence and clinical significance of anti-U1 RNA antibodies in patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 2003;120:204–10.
- [40] Hanke K, Bruckner CS, Dahnrich C, Huscher D, Komorowski L, Meyer W, et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R22.
- [41] Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Song GG. Scleroderma associated with ANCA associated vasculitis. *Rheumatol Int* 2006;26:369–75.
- [42] Morita Y, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:542–7.

- [43] Rubio-Rivas, Manuel, Cristina Royo, Carmen Pilar Simeón, Xavier Corbella, and Vicent Fonollosa. 2014. "Mortality and Survival in Systemic Sclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 44 (2): 208–19.
- [44] Panopoulos, Stylianos, Vasiliki-Kalliopi Bournia, George Konstantonis, Kalliopi Fragiadaki, Petros P. Sfikakis, and Maria G. Tektonidou. 2018. "Predictors of Morbidity and Mortality in Early Systemic Sclerosis: Long-Term Follow-up Data from a Single-Centre Inception Cohort." *Autoimmunity Reviews* 17 (8): 816–20.
- [45] Solomon, J. J., A. L. Olson, A. Fischer, T. Bull, K. K. Brown, and G. Raghu. 2013. "Scleroderma Lung Disease." *European Respiratory Review* 22 (127): 6–19.
- [46] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940–944.
- [47] D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428–440.
- [48] Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. Pulmonary scleroderma. *Dis Chest* 1968; 54: 490–498.
- [49] Mouthon L, Berezné A, Brauner M, et al. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodémie systemique [Interstitial lung disease in systemic sclerosis]. *Rev Mal Respir* 2007; 24: 1035–1046.
- [50] Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, Colby TV, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU : CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004 ; 232 : 560-7.
- [51] Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134: 358–367.
- [52] Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581–1586.
- [53] Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, Silver RM. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: Technical aspects and clinical correlations: Review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2010;40:73-88.
- [54] White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA : Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 947-54.
- [55] Khanna, Dinesh, Chi-Hong Tseng, Niloofar Farmani, Virginia Steen, Daniel E. Furst, Philip J. Clements, Michael D. Roth, et al. 2011. "Clinical Course of Lung Physiology in Patients with Scleroderma

and Interstitial Lung Disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group: Natural History of Lung Physiology in SSc-ILD.” *Arthritis & Rheumatism* 63 (10): 3078–85.

[56] Le Gouellec, Noémie, Alain Duhamel, Thierry Perez, Anne-Lise Hachulla, Vincent Sobanski, Jean-Baptiste Faivre, Sandrine Morell-Dubois, Marc Lambert, Pierre-Yves Hatron, and Eric Hachulla. 2017. “Predictors of Lung Function Test Severity and Outcome in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease.” *PloS One* 12 (8): e0181692.

[57] Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437-44.

[58] Goh, Nicole S. L., Sujal R. Desai, Srihari Veeraraghavan, David M. Hansell, Susan J. Copley, Toby M. Maher, Tamera J. Corte, et al. 2008. “Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A Simple Staging System.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177 (11): 1248–54.

[59] Launay, Remy-Jardin, Michon-Pasturel, Mastora, Hachulla, Lambert, Delannoy, Queyrel, Duhamel, Matran, De Groote, Hatron, 2006 “High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated systemic sclerosis.” *The Journal of Rheumatology* 33 (9) 1789-1801.

[60] Nihtyanova, Svetlana I., Benjamin E. Schreiber, Voon H. Ong, Daniel Rosenberg, Pia Moinzadeh, J. Gerrard Coghlan, Athol U. Wells, and Christopher P. Denton. 2014. “Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis: Pulmonary Complications and Survival in SSc.” *Arthritis & Rheumatology* 66 (6): 1625–35.

[61] Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1583–1590.

[62] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015; 46 (4):903±75.

[63] Hoeper MM. Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 571–576.

[64] Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009;60:1831–1839.

[65] Steen VD, Graham G, Conte C, et al. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 765–770.

- [66] Cox SR, Walker JG, Coleman M, et al. Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern Med J* 2005; 35: 28–33.
- [67] Pandey AK, Wilcox P, Mayo JR, et al. Predictors of pulmonary hypertension on high-resolution computed tomography of the chest in systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Can Assoc Radiol J* 2010; 61: 291–296.
- [68] Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis and rheumatism* 2005; 52: 3792–3800.
- [69] Soumagne T, Guillien A, Chambellan A, et al. Global Lung Initiative equations in pulmonary hypertension screening in systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018.
- [70] Degano B, Mittaine M, Guénard H, et al. Nitric oxide and carbon monoxide lung transfer in patients with advanced liver cirrhosis. *J Appl Physiol* 2009; 107: 139–143.
- [71] Degano B, Soumagne T, Delaye T, et al. Combined measurement of carbon monoxide and nitric oxide lung transfer does not improve the identification of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701008.
- [72] Coghlan, J. Gerry, Matthias Wolf, Oliver Distler, Christopher P. Denton, Martin Doelberg, Satenik Harutyunova, Alberto M. Marra, Nicola Benjamin, Christine Fischer, and Ekkehard Grünig. 2018. “Incidence of Pulmonary Hypertension and Determining Factors in Patients with Systemic Sclerosis.” *European Respiratory Journal* 51 (4): 1701197.
- [73] Allanore, Y., D. Borderie, J. Avouac, D. Zerkak, C. Meune, E. Hachulla, L. Mouthon, et al. 2008. “High N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Levels and Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide as Independent Predictors of the Occurrence of Precapillary Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis.” *Arthritis & Rheumatism* 58 (1): 284–91.
- [74] Soumagne T, Guillien A, Chambellan A, et al. Global Lung Initiative equations in pulmonary hypertension screening in systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018.
- [75] Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *CHEST* 138(6) :1383-1394.
- [76] Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, Oudiz RJ, Tapson VF, Channick RN, et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis* 2012;71:249–252.

- [77] Ramjug, Sheila, Nehal Hussain, Judith Hurdman, Catherine Billings, Athanasios Charalampopoulos, Charlie A. Elliot, David G. Kiely, et al. 2017. "Idiopathic and Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension." *Chest* 152 (1): 92–102.
- [78] Gunther S, Jais X, Maitre S, Berezne A, Dorfmueller P, Seferian A, Savale L, Mercier O, Fadel E, Sitbon O, Mouthon L, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis and rheumatism* 2012;64:2995-3005.
- [79] Launay, David, Marc Humbert, Alice Berezne, Vincent Cottin, Yannick Allanore, Louis-Jean Couderc, Olivier Bletry, et al. 2011. "Clinical Characteristics and Survival in Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Hypertension Associated with Interstitial Lung Disease." *CHEST Journal* 140 (4): 1016–1024.
- [80] Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516–522.
- [81] Yoon J, Finger DR, Pina JS. Spontaneous pneumothorax in scleroderma. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 207–209.
- [82] Marie I, Dominique S, Levesque H, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 346–354.
- [83] Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008; 101: 59–62.
- [84] Igusa, Takeru, Laura K Hummers, Kala Visvanathan, Carrie Richardson, Fredrick M Wigley, Livia Casciola-Rosen, Antony Rosen, and Ami A Shah. 2018. "Autoantibodies and Scleroderma Phenotype Define Subgroups at High-Risk and Low-Risk for Cancer." *Annals of the Rheumatic Diseases*, April, annrheumdis-2018-212999.
- [85] Calore EE, Cavaliere MJ, Perez NM, et al. Skeletal muscle pathology in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 2246–2249.
- [86] Bissell, Lesley-Anne, Md Yuzaiful Md Yusof, and Maya H. Buch. 2016. "Primary Myocardial Disease in Scleroderma—a Comprehensive Review of the Literature to Inform the UK Systemic Sclerosis Study Group Cardiac Working Group." *Rheumatology*, December, kew364.
- [87] Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S42_6.
- [88] Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002;81:139_53.
- [89] Tyndall, A. J., B. Bannert, M. Vonk, P. Airo, F. Cozzi, P. E. Carreira, D. F. Bancel, et al. 2010. "Causes and Risk Factors for Death in Systemic Sclerosis: A Study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) Database." *Annals of the Rheumatic Diseases* 69 (10): 1809–15.

- [90] Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1878–1884.
- [91] Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 1083–1091.
- [92] Mouthon L, Bussone G, Berezné A, Noël L-H, Guillevin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 2014;41:1040–1048.
- [93] Lynch, Bernadette M., Edward P. Stern, Voon Ong, Mark Harber, Aine Burns, and Christopher P. Denton. 2016. “UK Scleroderma Study Group (UKSSG) Guidelines on the Diagnosis and Management of Scleroderma Renal Crisis.” *Clinical and Experimental Rheumatology* 34 (5): 106–109.
- [94] Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315–333.
- [95] Desbois, Anne Claire, and Patrice Cacoub. 2016. “Systemic Sclerosis: An Update in 2016.” *Autoimmunity Reviews* 15 (5): 417–426.
- [96] Lorand V, Czirjak L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Press med.*2014 ;43 :e315-328.
- [97] Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, Le Pavec J, Clerson P, et al. (2018) Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS ONE* 13(5): e0197112.
- [98] Chaudhary, Prateek, Xing Chen, Shervin Assassi, Olga Gorlova, Hilda Draeger, Brock E. Harper, Emilio Gonzalez, et al. 2011. “Cigarette Smoking Is Not a Risk Factor for Systemic Sclerosis: Cigarette Smoking and Systemic Sclerosis.” *Arthritis & Rheumatism* 63 (10): 3098–3102.
- [99] Bon, Lenny van, Alsya J. Affandi, Jasper Broen, Romy B. Christmann, Renoud J. Marijnissen, Lukasz Stawski, Giuseppina A. Farina, et al. 2014. “Proteome-Wide Analysis and CXCL4 as a Biomarker in Systemic Sclerosis.” *New England Journal of Medicine* 370 (5): 433–43.
- [100] Benyamine, A., Heim, X., Resseguier, N., Bertin, D., Gomez, Granel, B. (2018). Krebs von den Lungen-6 (KL-6), un marqueur de fibrose pulmonaire et de sévérité dans la sclérodémie systémique. *La Revue de Médecine Interne*, 39, A67.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

Introduction : La sclérodermie systémique est une pathologie dont le pronostic vital dépend principalement des complications respiratoires telles que la pneumopathie interstitielle diffuse et l'hypertension pulmonaire. La progression de la maladie reste imprévisible compte tenu de l'hétérogénéité clinique et immunologique des patients. L'objectif de notre étude est d'obtenir des groupes homogènes de patients au regard de leurs atteintes viscérales sévères. **Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle portant sur 198 patients. Des données cliniques, biologiques et fonctionnelles respiratoires nous ont permis de réaliser des clusters par technique de classification ascendante hiérarchique. Les courbes de survie ont été comparées par test du log-rank. **Résultats :** Nous avons identifié 4 clusters au sein de notre population. Le cluster 1 (n=25) regroupe 89% des patients atteints d'hypertension pulmonaire, dont 64% présentent une pneumopathie interstitielle diffuse associée. Le cluster 2 (n=11) comprend l'ensemble des patients ayant présenté une crise rénale sclérodermique. Le cluster 3 (n=109) est exclusivement constitué de femmes, dont 90% ont une forme cutanée limitée et 80% ont des anticorps anti-centromères. Ces patientes n'ont pas d'atteinte pulmonaire sévère de la maladie. Le cluster 4 (n=53) présente la plus forte prévalence de pneumopathie interstitielle diffuse (79%) et d'anticorps anti-topoisomérase 1 (83%). Le taux de mortalité est significativement augmenté au sein du cluster 1 ($p<0.001$). **Conclusion :** Les différents phénotypes objectivés démontrent l'hétérogénéité de cette maladie. La trajectoire des patients au sein de chaque cluster est dépendante des facteurs de progression vers l'hypertension pulmonaire, qui doivent être identifiés pour chaque phénotype.

Mots clés : sclérodermie systémique, phénotype, hypertension pulmonaire, pneumopathie interstitielle diffuse, cluster

PNEUMOLOGIE

Université de Montpellier – UFR Médecine Montpellier Nîmes

641 avenue doyen Gaston Giraud,

34093 MONTPELLIER