

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1504

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Tiphaine POREL**

le 10 janvier 2020

**ATTEINTE NEUROLOGIQUE AU COURS DE LA SCLERODERMIE**  
**SYSTEMIQUE : DONNEES DE LA SYSTEMIC SCLERODERMA**  
**TOULOUSE COHORT**

Directeur de thèse : Dr Gregory PUGNET

**JURY**

Monsieur le Professeur Laurant SAILLER	Président
Monsieur le Professeur Laurent ALRIC	Assesseur
Monsieur le Docteur Guillaume MOULIS	Assesseur
Monsieur le Docteur Pascal CINTAS	Assesseur
Monsieur le Docteur Gregory PUGNET	Suppléant
Monsieur le Docteur Francis GACHES	Membre invité

**TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2019**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARBUS Louis	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BOCCALON Henri	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur BONEU Bernard	Professeur MANELFE Claude
Professeur CARATERO Claude	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CHAP Hugues	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur CONTE Jean	Professeur MURAT
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques
Professeur JOFFRE Francis	

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

### P.U. - P.H.

### P.U. - P.H.

#### Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

#### 2<sup>ème</sup> classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétiq
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

#### P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre  
M. OUSTRIC Stéphane

#### Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves  
M. POUTRAIN Jean-Christophe

#### Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LETRAON Anne

#### Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

**P.U. - P.H.**

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

2<sup>ème</sup> classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. OTAL Philippe	Radiologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	M. BOYER Pierre	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	M. STILLMUNKES André	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr CHICOULAA Bruno  
Dr FREYENS Anne  
Dr PUECH Mariella

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr LATROUS Lella  
Dr. BOUSSIER Nathalie

# REMERCIEMENTS

---

*A mon président de jury, Monsieur le Professeur Laurent SAILLER*

---

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie.

Merci d'avoir fait de ces cinq années d'internat une formation de qualité, merci de votre implication dans la coordination de cette formation, adaptée à chacun. Merci de partager votre savoir et votre expérience, notamment dans la prise en charge globale du patient, lors des séances de cours et lors du semestre dans le service Le Tallec. Je suis enthousiaste à l'idée de travailler à vos côtés pour mon assistanat.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de ma reconnaissance.

*A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Gregory PUGNET*

---

Je te remercie pour m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, de la proposition du sujet à la dernière relecture en passant par les statistiques, et de la confiance que tu m'as accordée. Ton enthousiasme, ton dynamisme et ta rectitude m'ont aiguillée à chaque étape, et ont rendu ce travail encore plus agréable. Et ton expertise sur la sclérodémie systémique était indispensable. Ces qualités, que j'avais déjà remarquées lors de mon passage dans le service Le Tallec, m'ont toutes été confirmées. J'espère que nous continuerons de travailler ensemble.

*A mon jury*

---

## **Monsieur le Professeur Laurent Alric**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être juge de ce travail. Je garde un bon souvenir du semestre dans votre service, où j'ai pu acquérir les bases de la médecine interne, dans une ambiance agréable. Je vous remercie d'avoir grandement participé à ma formation, et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. J'aurais plaisir à me référer à vous à l'avenir.

## **Monsieur le Docteur Pascal CINTAS**

Je vous remercie d'avoir accepté avec enthousiasme de participer à mon jury de thèse. C'est une chance pour moi de pouvoir bénéficier de votre expertise dans le domaine de la neurologie.

## **Monsieur le Docteur Guillaume MOULIS**

C'est un honneur et un plaisir de t'avoir comme juge de ce travail. J'ai beaucoup apprécié tes qualités humaines en travaillant à tes côtés, et également tes qualités professionnelles : ta pédagogie, ton dynamisme, l'étendue de tes connaissances et également ta rigueur légendaire. Ta disponibilité est d'autant plus admirable qu'elle est toujours accompagnée de gentillesse. Ce sera un plaisir et une chance de continuer de travailler avec toi.

## **Monsieur le Docteur Francis GACHES**

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Une rencontre outre Atlantique, puis un stage à Ducuing ; je te remercie tellement de nous avoir partagé la médecine que tu pratiques, la passion qui t'anime et ton humilité débordante. Ton sens clinique et l'écoute du patient sont admirables, et j'espère les garder en objectif tout au long de ma pratique. En plus d'être médecin à 200%, ton implication

associative et bientôt législative est épatante. Et tes qualités humaines, ta bienveillance, ta gentillesse, ton accessibilité, ton humour, ton ouverture d'esprit et ton écoute, s'ajoutent à tout cela. Mille merci de m'avoir fait découvrir tout ça, ce qui m'a boosté pour ma fin d'internat. J'ai eu le plaisir de venir travailler quotidiennement pendant 6 mois et j'espère vivement que nous pourrons travailler ensemble à l'avenir. D'ici là, n'oublies pas de prendre du temps pour toi (ni la crème solaire !).

*A mes chefs*

---

**Au Professeur Odile BEYNE RAUZY** pour sa formation. **Aux Docteurs Karen DELAVIGNE et Sylvie OLLIER**, pour votre présence, votre soutien pendant ce premier semestre au cours duquel vous nous avez bien guidés avec Gaspard.

**Au Docteur Leonardo ASTUDILLO**, pour tes connaissances sur les maladies rares, ta présence dans le service, et ton humour singulier !

**Au Docteur Mathieu GUIVARCH**, pour nous avoir bien guidés pendant le stage, et ta bonne humeur.

**Aux Docteurs Marie TAUBER, Claire UTHURIAGUE et Juliette HARDY**, pour m'avoir apporté votre connaissance de la dermatologie et votre démarche diagnostique basée sur la clinique, toujours dans la bonne humeur.

**A l'équipe du SMIT. Au Professeur Pierre DELOBEL**, un modèle, pour son savoir, son instinct et son humilité. **Au Docteur Lucie Lelievre**, quel plaisir j'ai eu à travailler avec toi ! Je retiens ton dynamisme, ton humour, ton empathie, ta clairvoyance, associés à une bonne dose de connaissances. J'espère que je serai tout aussi habile que toi à gérer la vie personnelle et professionnelle. **Au Docteur Lydie Porte**, merci pour les nombreuses connaissances que tu m'as transmises, et que tu me transmets encore, avec l'EMI. C'est toujours un plaisir de travailler avec toi. **Au Docteur Muriel Alvarez** pour ses connaissances en maladies infectieuses (et en conseils touristiques pour Prague), au **Docteur Pauline Lansalot** pour ta sympathie naturelle et ta pratique médicale, au **Professeur Guillaume Martin-Blondel** pour son accessibilité et sa rigueur, à **Claire**, et à **Camille**, merci pour ta bonne humeur et ton dynamisme.

**A l'équipe de Ducuing**, ces 6 mois ont été un régal, dans tous les sens du terme ! Merci de nous avoir intégrées, formées et considérées tel que vous l'avez fait. En espérant pouvoir à l'avenir faire partie de cette superbe équipe. Gardez la communication, la bonne humeur, le partage, la réflexion. Vous pouvez par contre changez de logiciel informatique ! **Au Docteur Martin MICHAUD**, c'était un plaisir d'être au secteur 1, de partager autour des cas, et de faire des dosages que je ne connaissais même pas ! Merci pour ton savoir, ta spontanéité, ta gentillesse, et tes blagues venues d'ailleurs. **Au Docteur Florian CATROS** pour avoir partagé autour de la médecine interne, ta pratique avec les patients, ton ouverture d'esprit, ton humour et ton expertise de la BOM à l'ancienne. **Au Docteur Sophie ANCELLIN**, pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton empathie, ton naturel, ton intelligence. On peut compter sur toi pour chasser les mauvaises langues ! Nous avons eu en plus le plaisir de suivre ta grossesse puis rencontrer Emile, profitez bien tous les 3. **Au Docteur Corinne COUTEAU**, pour ton énergie inégalable, et ton sourire permanent, même en pleine gastro ! **Au Docteur Marie-José FERRO-COLLADO**, pour ta maîtrise de l'addictologie, ton partage, ton empathie. **Au Docteur Stéphanie BROUSSAUD**, pour ta constance dans le raisonnement médical, ta patience avec les patients, ta spontanéité, ton humour et ta bienveillance, pour avoir partagé ta maîtrise de la pleine conscience en mangeant du chocolat que j'essaie de pratiquer régulièrement.

**A l'équipe de néphrologie. Au Professeur Dominique CHAUVEAU** pour ses transmissions sur la néphrologie, notamment lors de la visite du mardi, et de la prise en charge du patient dans sa globalité. Aux **Docteurs David RIBES et Antoine HUART**, les 2 acolytes, c'est un réel plaisir de travailler avec vous, merci pour le partage de vos connaissances, votre disponibilité et votre expertise. Et Antoine, ne sois pas susceptible ! Au **Docteur Aliénor Galinier**, je te remercie pour ton sens médical, ta rigueur, et ton sourire constant.

**Je remercie tous les médecins que j'ai croisés, qui m'ont tous inspirée d'une façon, et motivée pour faire ce métier passionnant.**

---

*A ma famille*

A ma famille, sans qui je ne serais pas qui je suis, je me sens tellement chanceuse de vous avoir et espère vous apporter autant que vous le faites. Les épreuves des dernières années nous ont encore plus soudés, heureusement que vous êtes là, merci du fond du cœur.

**A mon père**, pour qui mes pensées dépassent mes mots.

**A ma mère**, je te serai éternellement reconnaissante pour ton soutien inconditionnel tout au long de mes études, du lycée où j'ai compris que je travaillais pour moi, à la faculté de médecine où tu me chouchoutais pendant les révisions, bien agréables à vos côtés. Je n'y serais pas arrivée sans vous. Je ne te l'ai peut-être jamais dit, mais tu es un modèle de force et d'optimisme. Tu nous as appris à apprécier chaque moment de la vie, à toujours essayer de voir l'autre point de vue.

**A mon frère**, Jerem, Mimi, Buzz ou Dieu, tous ces surnoms qu'on a pu se donner, je suis heureuse d'avoir grandi à tes côtés et d'être si proche encore. Ta générosité, et ton entièreté sont admirables. Pauline, quelle chance d'avoir une amie comme belle-sœur, j'aime ton naturel, ta spontanéité, ton rire facile. Vous vous êtes bien trouvés, merci Cupidon ! Et maintenant la magnifique Ambre est arrivée, elle semble née avec le sourire et grandit entourée d'amour.

**A ma sœur**, Jo, alias Colonel, la forte tête de notre enfance, tu as hérité de l'optimisme de Maman et du courage de Papa. Je te remercie d'avoir rendues mes années de médecine plus légères, particulièrement la première. Nous avons partagé tellement de moments, de copines, de soirées, et de chicha. Malgré l'éloignement géographique, tu gardes la même place dans mon cœur. Reste comme tu es. A Mathieu, tu as beaucoup apporté à ma sœur, et c'est un plaisir de t'avoir dans la famille, avec ta joie de vivre et ta facilité. A Rosa et Camillia mes nièces adorées, tellement belles, tellement vivantes.

A mes cousins, **Mélane** la cavalière, qui a toujours su ce qu'elle voulait, **Nico/Coco** parti outre Atlantique à qui je souhaite plein de bonheur, et **Cla** avec qui j'ai tellement partagé, toutes ces vacances, le temps nous as un peu éloignées mais tu gardes une place particulière et je suis contente de continuer à faire des choses à tes côtés, vivement une prochaine course cet été. A **Karl, Téa, Pablo, Thomas. A Maelys et Louison**, quel plaisir de vous voir grandir et vous affirmer, je me rappelle quand je vous gardais. Promis, je vous referai une chasse aux trésors.

A mes oncles et tantes, **Stéph et Yves**, merci pour votre joie de vivre, votre simplicité, c'est toujours une douceur de venir chez vous. A **Claudine**, ma tante « poule », ta bienveillance et ta sensibilité sont marquantes. **A Dom**, qui nous effrayait un peu lorsque nous étions petits, mais qui, l'âge aidant probablement ( ! ), s'est vite révélé attachant et très bon vivant. **A Isabelle**, toujours attentionnée et gentille.

---

*A mes amis*

**A Carole**, ma Spoon, ma bouli, ex-ano, ma Carotte, ma rolK, mon nuage bleu, tous ces moments passés avec toi sont gravés. Depuis le collège, tu as toujours été présente, dans les meilleurs et pires

moments, et malgré l'éloignement géographique, on ne s'est jamais quitté, « les copains d'abord ». J'admire ta force de caractère, ta volonté et ton intégrité. J'aime tellement quand tu ris aux éclats, la vie semble légère. Ton amitié, si forte, m'est essentielle, je veux qu'elle soit sans fin et sans frontière. A quand le prochain voyage ?

Pensée pour **Alexis**, continuez de prendre soin l'un de l'autre, et vivement la suite ! Et bien sûr, à toute la **famille Méance**, si soudée et généreuse ; à **Marinette**, ta « jumelle », que de bons moments passés toutes les 4, à Berlin pour commencer et lors de nos week end ensuite, assez éreintants !! J'espère que le soleil revient petit à petit.

**A Perrine**, pfioù, par où commencer. Une rencontre en P2, soudée en D1 après un week end d'inté, une robe à fleur et quelques verres en trop. Ça a collé, ça a matché et on ne s'est plus quitté, la synergie de nos caractères et façons de vivre. Les soirées, les journées, Erasmus à Napoli, la coloc heureuse, Mayotte, le travail ensemble, tous ces week end à droite à gauche, inclusion dans les familles, les vacances avec les filles, et enfin Toulouse. Ensemble, chaque moment est la bella vita et vécu à 200%, sauf évidemment quelques difficultés partagées mais dont nous sortons plus fortes. Alors, que l'aventure continue, yalaaa ! **A Violaine**, pour votre amour, si fort, dès le début, à traverser certains tumultes, et enfin le bonheur que vous vivez et partagez. Perrine, je suis bien heureuse que tu aies trouvé, non pas le prototype du blond en polo de Gad Elmaleh, mais une femme, une vraie, du PEV. Un humour sans limite, une entièreseté détonante.

Aux amies de médecine de Nantes : **Mymy** la bombasse mais pas que, aussi intelligente, marrante et attachante, même à 30ans ; **Momoche** la major, superwoman dès le début de sa carrière, au top sur tous les fronts, pleine de générosité et belles valeurs ; **Vaness**, j'adore entendre ton rire (et ta toux) singulier(s), ta simplicité, et ta maturité ; **Caro** la forte, qui affronte la vie avec le sourire, quelques angoisses mais sans amertume, garde ta positivité, et ta détermination ; **Jojo** la dynamite, toujours la banane et à 200%, prête à sortir une blague (plus ou moins salace) ; **Zézé** l'intrépide, du triathlon à la médecine vasculaire, et maintenant le monde n'a qu'à bien se tenir ; **Maev** la diplope, pleine d'énergie, et vive la Vendée. Merci pour tout les filles, pour avoir rendu mes années de médecine incroyables, pour partager encore tous ces moments, vous me manquez à Toulouse, alors longue vie à nos week ends ! Et pensée à vos conjoints qui vous subliment, et vos princesses, bientôt l'équipe de foot féminine.

**A Ben**, Benji le Darki, plein d'énergie (peut-être parfois trop), d'humour, et mazette, qui aurait cru que l'âge allait finir par t'apporter de la sagesse ?! Contente que tu aies trouvé Ariane ! **A Arthur**, Sousou, plein de bons moments partagés, et j'espère encore d'autres.

Pensée à **Tibtib**, 3<sup>e</sup> cochonet de l'aventure napolitaine, que du plaisir à te voir, et **Florie** également, une co-équipière sans faille des week-end surf et des soirées au Tex Mex.

A mes amis d'enfance, **Marie et Victor**, les Monmon, et **Alain Zabou**, j'adore vous retrouver comme si le temps n'avait rien changé, restez comme vous êtes. Aux Jourdain, merci **Patricia** pour avoir rendu mon 1<sup>er</sup> semestre plus chaleureux, ces moments partagés, ces débuts palpitants avec **Jacques, Léa Geoffroy Ines et Emy**, pour cette chaleur naturelle. Et pensée bien sûr pour **Didier**.

**A Chloé**, découverte en voyage, une pépite de bonne humeur (rares exceptions !), générosité, volonté, sociabilité et partage. Même si je n'en ai sûrement pas assez profité, j'aimais que tu sois à Toulouse, hihi, mais contente de te retrouver à Nantes, aux Sables et même ailleurs.

**A Caro**, derrière ce grand sourire, une grande force et une grande femme ! Je sais que je peux toujours compter sur toi, et j'espère que l'inverse est vrai. J'adore passer du temps avec **Ben** et toi, vous êtes toujours partants pour un week-end à droite à gauche, c'est si facile avec vous, et si joyeux !

**A Clarisse et Morgane**, merci d'avoir partagé ces années au collège et lycée, ces moments de découverte, et de rires. Même si le temps nous a éloignées, je pense à vous.

Aux toulousaines. **Marie**, ma Leroux, une belle rencontre à Rodez, le temps passe et nous rapproche, ton naturel est attachant, à **Marine**, ta douceur hors norme, ça m'a fait tellement plaisir que tu sois venue en Nouvelle Calédonie et c'était génial, et bises à **Beubeu, Lucia** c'est toujours un plaisir de passer des moments avec toi, des concerts endiablés à Paris en 24h, aux diners à échanger nos visions de la médecine, à **Clem**, constante bonne humeur, et énergie, une Duracell longue durée sur un terrain de

foot, impossible à rattraper, à **Sarah** toujours à rire (ou marquer des buts !!), à **Vivi** la fonceuse, toujours partante, et agréable. A **Clélia**, formidablement humaine et formidablement drôle, des Pyrénées à New York, j'adore passer ces moments avec toi. Belle aventure avec Axel, en espérant vous revoir dans le Sud !  
A **Pauline et Charlène**, les tahitiennes, des soirées de Rodez au Canaille Club !

A **Alexis**, une belle découverte en colocation, si facile à vivre et bon vivant, et attaché à ses valeurs, attention si ça ne file pas droit. Merci pour les moments partagés, d'un verre en ville, aux week end ski, en passant par le canyoning et ton mariage avec **Albane**, une belle histoire tous les 2, qui ne cesse de se poursuivre !

A **Charlotte**, je garde un très bon souvenir de la coloc, et plein de bonheur pour la suite !

A la coloc du Canal du midi and Cie., une vraie ferme en cœur de ville : **Seb**, un mix de la fouine et de la belette, au cri de dindon ; **Quentin** plutôt version orang outan, avec ses biceps travaillés, une virilité mise en avant, mais qui cache une certaine sensibilité ; **Cyril** le dauphin, pour le côté fiable, attentif, fier, sympathique, et malin, mais sans les jeux de mots ; **Aenora** la chouette, d'apparence sage et attentive, et qui peut faire la teuf toute la nuit ; Hélène version agent d'accueil dans zootopie, tranquille en première apparence, mais finalement très vive d'esprit, et très marrante ; **Morgane** la paonne, coquette, sociable, direct, hyperbolique et énergique, **Julie** le coucou gris, la tête perchée dans les nuages, et **MJ** la souris, discrète à première vue, qui gagne à être connue pour toutes ses vertus. Merci pour ces deux sessions à la coloc, que du bonheur !

A **Kevin**, parce que ton humour et tes valeurs sont à la dimension de ton nez, parce que Madagascar était une aventure extraordinaire, mais que le canapé de Perrine sera toujours le mien !

A **Hélio**, rencontré au week-end d'intégration, que j'ai toujours plaisir à voir, même si ce n'est pas assez souvent. Bon courage pour ta lutte écologique !

*A mes co-internes*

---

A **Gaspard**, bien sûr, heureusement que tu étais là pendant le premier semestre, c'était tellement agréable de travailler avec toi. Certes, on n'oubliera pas les horaires qu'on faisait, la complexité des patients, les courriers non faits, mais je n'oublierai surtout pas ta gentillesse, ton humanité, ton implication, ta motivation à aller à Tarbes pour une demi soirée, l'équilibre entre nous entre fatigue et bonne humeur !  
Merci pour tout ça !

A **Marie**, merci pour ta bonne humeur aveyronnaise, ta simplicité, les verres partagés et la découverte du trail ! Je croise les doigts pour la géria !

A **Sébastien et Nelly**, au semestre chez Pr Alric, toujours sympa de se retrouver au cours de nos resto réguliers, et **Alice** en espérant que tu as trouvé ton épanouissement personnel et professionnel. A **Etienne, et Pierre**, votre premier stage à Le Tallec, chapeau, et contente que tu aies trouvé ta vague Etienne.

A **Adrien**, merci pour ce semestre partagé en réa, c'était tellement plus sympa d'être ensemble !

A **Flo et Aurore**, quelle équipe !! Je n'ai jamais tant rigolé, vous dépassez les limites du convenable !! A Clotilde et Margot, pour la 2<sup>e</sup> partie du semestre, bien chouette aussi.

A **Ondine et Julien**, au plaisir d'avoir partagé 2 semestres avec vous, votre bonne humeur, vos discussions, et ta détermination Ondine a failli de peu à nous avoir un nouveau bureau en néphro ! A **Camille**, nos bavardages, ton humour et ton talent culinaire ! A **Mélanie, Caroline et Rebecca**, c'était bien sympa de travailler avec vous. A **Clara et Ikram**, pour le semestre en néphro.

A l'équipe de Ducuing, au top de la motivation, quel plaisir de travailler à vos côtés ! **Marion**, la dynamique et téméraire, dans ses grands pas, jusqu'en vélo à dépasser tout le monde, aux grands rires partagés, et en plus une organisatrice hors pair ; à **Clotilde**, au rire unique et communicatif, un rayon de soleil ; **Pauline** la rigolote, intéressante et intéressée, et **Achille** avec tes babouches en cuir, si volontaire et humain, attention en vélo avec Clotilde ! Et **Pierrot** le pharmacien !

**A tous les internes de médecine interne, et aux anciens**, au plaisir de partager cette spécialité, si vaste et intéressante, qu'elle nous permet d'en avoir chacun son point de vue, à la bienveillance qui vous entoure et aux soirées chaleureuses partagées depuis plus de 5 ans. A Thibault, Thomas, Marie PJ, Stella, Marie la réunionnaise, Eva, Julien, Coleen, et tous les autres !

---

*Aux équipes médicales/paramédicales rencontrées pendant mon internat*

---

**A l'équipe Le Tallec** : Marina, Mariane, Marion, Myriam, Christine, Béné, Luc, Vincent et les autres, une belle équipe. En espérant que l'équilibre revienne rapidement, je suis contente à l'idée de travailler de nouveau avec vous l'année prochaine.

**Aux équipes du SMIT, du service du Pr Alric** notamment Perrine et Sandrine reine de l'organisation, **du service de dermatologie, du service de néphrologique** dont Farid merci pour ton accueil, Ambre pour ton professionnalisme et ton sourire.

**A l'équipe de Joseph Ducuing**, Farid, Jean Roch, Pauline, Judith, Sophie, Lucie, Elise, Sophie, Marion, Nadine, Alain, Jacky, Jacques, je garderai toujours un superbe souvenir de vous tous.

*A Greg*

---

A toi, **Greg**, que j'ai rencontré il y a 2 ans, un début épique, une intuition, lors d'une soirée puis à travers la France, Lyon, Les Pyrénées, Vars, Blois, Les Sables, Marseille, Manosque, et enfin un voyage au Maroc, double coup de cœur. J'estime ta générosité, ta tranquillité (apparente), ton ouverture d'esprit, ton audace, tes attentions, ton humour créatif. Merci pour ton aide dans la rédaction de cette thèse ! Merci surtout pour ta présence, pour le bonheur que tu m'apportes, pour la sérénité qui en découle, et c'est bien plus important. Comme dit la chanson des vieux amants, il nous faudra bien du talent pour être vieux sans être adultes.

En écrivant toutes ces pages, je réalise que je suis riche, riche de toutes ces personnes qui passent dans ma vie et qui m'amènent à être qui je suis. Merci donc à vous, et ceux que je n'aurais pas cités, pour ce que vous m'avez apporté.

# TABLE DES MATIERES

---

<b>ABREVIATION .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>14</b>
<b>PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>15</b>
1. <i>Design de l'étude et population étudiée.....</i>	15
2. <i>Données collectées .....</i>	15
3. <i>Critère de jugement.....</i>	16
a. <i>Atteintes centrales.....</i>	16
b. <i>Atteintes périphériques .....</i>	17
4. <i>Plan d'analyse statistique.....</i>	17
5. <i>Ethique.....</i>	18
<b>RESULTATS.....</b>	<b>19</b>
1. <i>Caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des patients.....</i>	19
2. <i>Manifestations neurologiques.....</i>	22
3. <i>Survenue de l'atteinte neurologique .....</i>	23
4. <i>Facteurs associés à la survenue d'une atteinte neurologique .....</i>	23
5. <i>Survie (figure 3) .....</i>	24
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>25</b>
1. <i>Caractéristiques cliniques de la cohorte .....</i>	25
2. <i>Manifestations neurologiques.....</i>	25
3. <i>Physiopathologie .....</i>	26
4. <i>Facteurs associés.....</i>	27
5. <i>Survie .....</i>	27
6. <i>Les limites .....</i>	27
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>28</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>29</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>33</b>

# ABREVIATION

---

ACAN : Anticorps anti-nucléaire

ACR : American College of Rheumatology

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

APL : Antiphospholipides

AVC : Accident vasculaire cérébral

CPK : Créatine Phosphokinase

CPT : Capacité pulmonaire totale

CVF : Capacité vitale forcée

CRP : Protéine C-Réactive

CRS : Crise rénale sclérodermique

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

ENMG : Electroneuromyogramme

ETT : Echographie transthoracique

EI : Espace interquartile

FEVG : Fraction éjection du ventricule gauche

HR : Hazard ratio

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IRM : Imagerie à résonance magnétique

IMC : Indice de masse corporelle

NYHA : New York Heart Association

PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne

SNC : Système nerveux centrale

SNP : Système nerveux périphérique

SSc : Sclérodemie systémique

SSTC : Systemic Scleroderma Toulouse Cohort

SD : Dérivation standard

TDM : Tomodensitométrie

# INTRODUCTION

---

La sclérodémie systémique (SSc) est une maladie rare mais potentiellement sévère, caractérisée par des anomalies immunologiques, vasculaires et fibrotiques. Ces phénomènes aboutissent à une sclérose du derme et de certains organes tels que le poumon, le cœur et le tube digestif, mais également une vasculopathie avec un phénomène de Raynaud, une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou une crise rénale sclérodémique (CRS)(1).

L'atteinte neurologique est considérée comme rare mais elle semble non exceptionnelle. La prévalence de cette atteinte est très variable dans les études de cohorte (2–6), allant de 0% jusqu'à 40%, recoupant les atteintes périphériques et centrales, et parfois les atteintes musculaires. La prévalence d'une atteinte neurologique périphérique symptomatique varierait entre 0% et 18% (2–4,7). Dernièrement, Paik *et al.* (8) ont retrouvé prospectivement une prévalence de 28% de neuropathie périphérique clinique ou électromyographique chez 60 SSc, avec 5% chez qui aucune autre étiologie n'était retenue. Quant à l'atteinte neurologique centrale, une revue systématique menée en 2013 par Amaral *et al.* (9) retrouvait 166 cas d'atteinte clinique du système nerveux central (SNC) dans la SSc rapportés dans la littérature, avec principalement des céphalées (25%), des épilepsies (14%), des troubles cognitifs (9%) et des accidents vasculaires cérébraux (6,6%). Récemment, des études portant sur des données d'IRM ont retrouvé des lésions de leuco-araïose modérée à sévère chez 73% des patients SSc (10), ainsi que des hypersignaux parenchymateux et/ou périventriculaires de la substance blanche chez près de 70% des patients SSc (11–13). Néanmoins, les études de cohorte portant sur les atteintes symptomatiques sont anciennes, et il existe très peu de données sur le profil clinique et biologique de ces patients, ainsi que sur leur pronostic.

Nous avons émis l'hypothèse qu'une atteinte neurologique n'est pas rare au cours de la SSc et qu'une caractérisation de ces atteintes permettrait une meilleure prise en charge. Les objectifs de cette étude étaient de décrire la fréquence des manifestations neurologiques centrales, hors accidents vasculaires cérébraux (AVC), et périphériques survenant dans le cours évolutif de la SSc, de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques et le pronostic de l'ensemble des formes neurologiques ainsi que d'identifier les facteurs associés à la survenue d'une atteinte neurologique.

# PATIENTS ET METHODES

---

## 1. Design de l'étude et population étudiée

Etude rétrospective observationnelle de cohorte issue de la cohorte Systemic Scleroderma Toulouse Cohort (SSTC) (voir annexe 1), comprenant 462 patients et répondant aux critères d'inclusion suivants :

- 1) être âgés de plus de 18 ans au diagnostic,
- 2) répondre aux critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) /EULAR 2013 (14),
- 3) avoir un diagnostic posé après le 01/01/1966 et avant le 31/12/2018
- 4) au moins 12 mois de suivi sauf si le décès était survenu avant.

Etaient exclus les patients atteints d'une sclérodémie localisée ou Morphée.

## 2. Données collectées

Les données démographiques telles que l'âge au moment du diagnostic, le sexe et l'origine ethnique étaient recueillies.

Le tabagisme et les antécédents de diabète, d'hypertension artérielle étaient notifiés ainsi que les connectivites associées : Syndrome de Sjögren secondaire, forme de chevauchement avec lupus ou autre maladie dysimmunitaire (myosite, polyarthrite).

Les données cliniques et paracliniques suivantes étaient relevées au diagnostic, puis soit au moment de la survenue de l'atteinte neurologique soit lors de la dernière évaluation si les patients n'avaient pas eu d'atteinte neurologique ou qu'elle s'était manifestée au diagnostic.

Les données cliniques de la SSc relevées étaient : l'index de masse corporelle (IMC), la présence d'un syndrome de Raynaud, la forme de la maladie selon la classification de LeRoy et coll (15), le score de Rodnan modifié (16), la présence d'ulcérations digitales, de télangiectasies, de calcinoses, d'un syndrome sec, d'une atteinte articulaire définie par la présence d'arthralgies, de synovites, d'un crissement tendineux ou d'une raideur en flexion, d'une atteinte musculaire définie par des myalgies, d'une faiblesse musculaire, d'une amyotrophie ou d'une élévation de la Creatine PhosphoKinase (CPK) supérieure à 2 fois la normale (2N), d'une dyspnée évaluée par l'échelle NYHA (17), d'une hypertension artérielle (HTA) (définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140mmHg ou pression artérielle diastolique supérieure à 90mmHg), d'une atteinte digestive avec dysphagie, reflux, malabsorption, pseudo-occlusion intestinale chronique ou pullulation microbienne. Les manifestations cardiaques relevées étaient la présence d'un épanchement péricardique et d'une FEVG <50% à l'échographie cardiaque transthoracique (ETT). La CRS était définie par une insuffisance rénale oligurique rapidement progressive sans autre explication et/ou une

HTA rapidement progressive pendant l'évolution de la maladie. Était relevée la présence d'une atteinte pulmonaire interstitielle diffuse à la tomodensitométrie (TDM) thoracique, d'un syndrome restrictif défini par une capacité pulmonaire totale (CPT) ou capacité vitale fonctionnelle (CVF) <70% des valeurs théoriques, d'une altération de la capacité de diffusion du CO (DLCO) <70% des valeurs théoriques. Une HTAP était détectée par échocardiographie avec une vitesse de régurgitation tricuspидienne > 2.8 m/s confirmée si possible par cathéter cardiaque droit retrouvant une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)  $\geq$  25 mmHg (18).

Les données biologiques étaient : la numération sanguine, le taux de Protéine C-Réactive (CRP), la créatininémie, le taux d'anticorps anti-nucléaires (ACAN), leur spécificité anti-centromères, anti-Scl70, anti-RNA polymérase III, anti-SSa, anti-U1RNP, anti-PmScl, la présence d'anticorps antineutrophile cytoplasmique (ANCA), d'anti-ADN, de marqueurs du syndrome des antiphospholipides (APL) ou de cryoglobuline.

Les traitements reçus, la date des dernières nouvelles, le statut vital à la date de fin d'étude, soit le 31/12/2018, ou à la date des dernières nouvelles étaient recueillis.

### 3. Critère de jugement

L'atteinte neurologique associée à la sclérodermie était retenue lorsque que cette atteinte était présente au moment du diagnostic ou était postérieure à celui-ci et après exclusion de toute autre étiologie. Seules les atteintes cliniques symptomatiques étaient incluses. Étaient exclus les AVC ischémiques ou hémorragiques, car plutôt secondaires à un phénomène d'athérosclérose accélérée, à l'atteinte cardiopulmonaire ou rénale et à la corticothérapie, ensemble de mécanismes majorant le risque cardiovasculaire et ses complications macrovasculaires (19–21).

#### a. Atteintes centrales

La méningite était définie par des anomalies du liquide céphalorachidien (LCR) : éléments nucléés >5/mm<sup>3</sup>, protéinorachie >0,45g/L et/ou glucose <2.8mmol/L.

La céphalée était retenue, lorsque le patient n'avait pas de poussée hypertensive concomitante ni d'antécédents migraineux, qu'elle avait été inhabituelle pour être notifiée dans le dossier et si possible qu'elle avait justifié la réalisation d'une imagerie cérébrale.

L'épilepsie était déterminée selon les critères de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie et du Bureau International de l'Epilepsie (22) (Annexe 2).

Un diagnostic de vascularite cérébrale, cérébelleuse ou médullaire était basé sur la clinique et l'imagerie concordante.

Les tumeurs cérébrales étaient relevées, et classées selon leur analyse anatomopathologique.

Les données des TDM et IRM cérébrales, des électroencéphalogrammes (EEG), des angiographies étaient intégrées lorsque ces examens étaient réalisés.

#### b. Atteintes périphériques

Une atteinte isolée d'un nerf crânien était considérée comme une atteinte périphérique.

La neuropathie trigéminala était diagnostiquée si le patient présentait des symptômes (paresthésie, dysesthésie, engourdissement) et/ou des signes (hypoesthésie au toucher ou thermoalgique) sur un territoire du trijumeau.

Le syndrome du canal carpien était défini par des symptômes tels que paresthésies, douleur du poignet, engourdissement dans le territoire du médian au niveau de la main et éventuellement une faiblesse des muscles abducteurs du pouce (23). Il devait être, si possible, documenté par un ralentissement significatif de la conduction sensitive en électro-neuro-myographique (ENMG) du médian ou par une augmentation significative de la surface axiale du nerf.

Les autres syndromes canaux étaient définis par des symptômes tels que paresthésies, douleur, engourdissement dans un territoire systématisé et/ou avec un déficit moteur associée dans le territoire correspondant et devaient être documentés par un ENMG.

Les radiculalgies étaient définies par des symptômes tels que paresthésies, douleur, engourdissement survenant sur un trajet linéaire dans le territoire dépendant pour son innervation de la racine nerveuse lésée, incluant entre autres les cruralgies, sciatalgies et névralgies cervico-brachiales (liste non exhaustive). Le diagnostic était clinique, plus ou moins documenté par un ENMG.

La polyneuropathie était définie par une atteinte distale synchrone longueur dépendante axonale. Elle devait être documentée par un ENMG définissant la systématisation longueur dépendante.

La mononeuropathie multiple était définie par une atteinte asymétrique et asynchrone non longueur dépendante, dans plusieurs territoires nerveux. Elle devait être confirmée sur les données d'ENMG par une atteinte tronculaire multiple excluant entre autres un ralentissement au niveau des zones de compression.

#### 4. Plan d'analyse statistique

Les caractéristiques de la population étaient décrites pour les variables quantitatives en utilisant la moyenne (+/- écart type) si la distribution était normale, sinon la médiane et intervalle des interquartiles ; et pour les variables qualitatives en utilisant le nombre absolu (avec le pourcentage). La comparaison des caractéristiques initiales et au cours du suivi des 2 sous-groupes (Sclérodémie systémique avec et sans atteinte neurologique) a été réalisée. Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer des variables qualitatives et le test non paramétrique de Mann-Whitney Wilcoxon a été utilisé pour comparer les variables quantitatives.

Nous avons calculé l'incidence de survenue d'une atteinte neurologique centrale et/ou périphérique pendant la période de suivi pour 1 000 années-personnes. Les courbes de Kaplan-Meier ont été tracées pour déterminer l'incidence cumulée de survenue d'une atteinte

neurologique dans la cohorte. Nous avons utilisé le test semi-paramétrique de Log-Rank pour comparer la survie du groupe SSc avec atteinte neurologique *versus* sans atteinte.

Les patients étaient censurés dans les cas suivants : 1) Réalisation de l'évènement étudié (atteinte neurologique). Lorsque le patient a présenté plusieurs évènements, seul le premier était retenu. 2) Décès. 3) Perdus de vue (« censurés vivants »). 4) Date de dernière nouvelle (« censurés vivants »).

Une analyse univariée par le modèle à risque proportionnel de COX étudiait les variables suivantes : âge au diagnostic, type de SSc (formes diffuses vs formes limitées), sexe(homme), ethnie (caucasienne vs non caucasienne), les comorbidités, l'exposition tabagique, l'IMC, score de Rodnan, calcinoses, télangiectasies, ulcères digitaux, FEVG<50%, HTAP échographique ou par cathétérisme, CRS, pneumopathie interstitielle au TDM thoracique, DLCO<70% de la théorique, CVF<70% de la théorique, CPT<70% de la théorique, atteinte digestive, atteinte arthro-musculaire, anti-centromère, anti-SCL70, anti- anti RNA polymérase III, anti PM/Scl, antiSSa, antiSSb, antiphospholipides, ANCA, CRP>5mg/l, hémoglobine<12 g/dl. Puis un modèle de Cox multivarié par méthode pas à pas descendante a été réalisé sur les variables ayant un  $p < 0.05$ . L'Hazard ratio et l'intervalle de confiance (IC) à 95% étaient calculés.

L'ensemble des analyses a été réalisé avec le logiciel SAS® (version 9.4). Le  $p$  sera considéré significatif s'il est inférieur à 0,05.

## 5. Ethique

Cette étude rétrospective de données a été conduite conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux principes de la Déclaration d'Helsinki. En accord avec la loi française, l'accord formel d'un comité d'éthique et le consentement éclairé n'ont pas été exigés pour ce type d'étude mais elle a été réalisée conformément à la méthodologie de référence MR-004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (n ° 914607 pour la cohorte de SSc de Toulouse).

# RESULTATS

## 1. Caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des patients

Sur les 462 patients de la SSCT, 447 répondaient aux critères d'inclusion dont 357 femmes (80%), d'âge moyen 52,9 ans ( $\pm 14,3$ ) (figure 1). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1. Le groupe SNP incluait 82 patients (18%), de 54,2 ans d'âge moyen ( $\pm 11,6$ ) et dont 65 (79%) étaient des femmes. L'IMC médian était significativement plus élevé à 24,7 kg/m<sup>2</sup> (22,6-27,2) que dans le groupe sans atteinte neurologique 22,9 kg/m<sup>2</sup> (20,3-25,8) ( $p=0,0005$ ). Le groupe SNC comportait 29 patients (6%), d'âge moyen 54,3 ans ( $\pm 17,8$ ) et dont 23 (79%) étaient des femmes. Cinq patients (33%) étaient d'ethnie africaine contre 7% dans le groupe sans atteinte neurologique ( $p=0,004$ ). Parmi ces groupes avec atteinte neurologique, 6 patients ont présenté les deux types d'atteinte.

Figure 1. Flow Chart

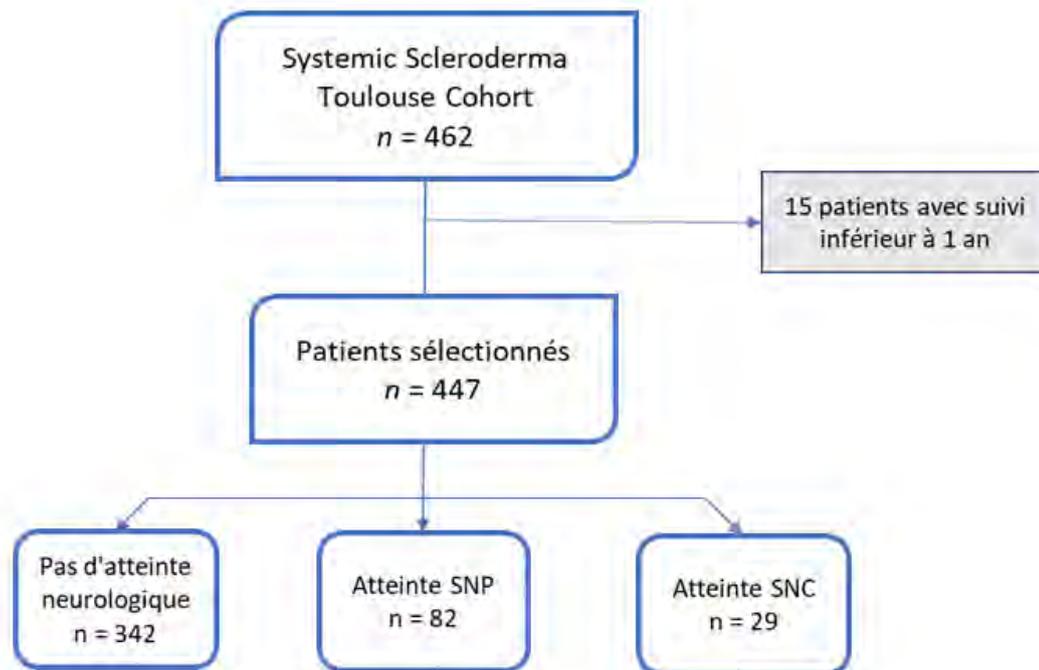


Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques des patients SSc, SSc sans atteinte neurologique, SSc avec atteinte du SNP et SSc avec atteinte du SNC, au diagnostic puis lors de la seconde évaluation. \* différence significative entre groupe SNP et groupe sans atteinte neurologique, \*\* différence significative entre groupe SNC et groupe sans atteinte neurologique

	SSCT n = 447	Sans atteinte neurologique n = 342	SNP n = 82	SNC n = 29
<b>Caractéristiques générales</b>				
<b>Démographiques</b>				
Age au diagnostic, moyenne (±σ), années	52.9 (± 14.3)	52.6 (± 14.6)	54.2 (± 11.6)	54.3 (± 17.8)
Femmes, n (%)	357 (80)	271 (79)	65 (79)	23 (79)
Ethnie noire, n (%)	27 (6)	19 (7)	3 (5)	5** (33)
Indice de Masse Corporelle (IMC), médiane (EI), kg/m <sup>2</sup>	23,1 (20,6-26,1)	22,9 (20,3-25,8)	24,7* (22,6-27,2)	22,1 (19,7-24)
<b>Comorbidités</b>				
Tabac, n (%)	147 (38)	119 (52)	21 (33)	7 (28)
HTA, n (%)	88 (23)	71 (25)	13 (20)	6 (27)
Diabète, n (%)	22 (5)	16 (5)	3 (4)	3 (10)
Lupus, n (%)	4 (1)	4 (1)	0 (0)	0 (0)
Gougerot-Sjögren, n (%)	30 (7)	25 (7)	5 (6)	0 (0)
Autre connectivite, n (%)	27 (6)	18 (5)	6 (7)	3 (10)
Cancer, n (%)	54 (12)	47 (14)	6 (7)	1 (3)
<b>Evaluation initiale</b>				
<b>Type de SSc</b>				
Forme cutanée limitée, n (%)	342 (77)	258 (75)	66 (80)	23 (79)
Forme cutanée diffuse, n (%)	68 (15)	54 (16)	11 (13)	4 (14)
Forme sine scleroderma, n (%)	37 (8)	30 (9)	5 (6)	2 (7)
<b>Vasculaire</b>				
Phénomène de Raynaud, n (%)	433 (97)	332 (97)	80 (98)	27 (93)
Ulcères digitaux, n (%)	107 (24)	87 (25)	14 (17)	7 (24)
<b>Cutané</b>				
Score de Rodnan modifié, moyenne, unité	7,4	7,7	6,3	6
Syndrome sec, n (%)	83 (19)	57 (17)	18 (22)	9 (31)
Télangiectasie, n (%)	174 (39)	134 (40)	33 (42)	7 (28)
Calcinose, n (%)	65 (15)	52 (15)	10 (13)	4 (14)
<b>Cardio-pulmonaire</b>				
NYHA 3-4, n (%)	38 (9)	33 (10)	3 (4)	2 (7)
Pneumopathie interstitielle, n (%)	152 (34)	124 (36)	22 (27)	6 (21)
CVF <70% théorique, n (%)	36 (11)	29 (11)	6 (10)	1 (5)
CPT <70% théorique, n (%)	20 (7)	18 (8)	2 (4)	0 (0)
DLCO <70% théorique, n (%)	157 (45)	123 (46)	28 (44)	10 (45)
HTAP échographique, n (%)	66 (35)	59 (39)	6 (21)	1 (8)
HTAP par cathétérisme cardiaque, n (%)	20 (4)	20 (6)	0* (0)	0 (0)
FEVG<50%, n (%)	10 (4)	8 (4)	1 (2)	1 (6)
<b>Gastro-intestinal</b>				
Symptômes digestifs, n (%)	283 (64)	212 (63)	56 (79)	19 (66)

	SSCT n = 447	Sans atteinte neurologique n = 342	SNP n = 82	SNC n = 29
<b>Arthro-musculaire</b> Symptômes articulaires et/ou musculaires, n (%)	207 (48)	147 (45)	48* (61)	15 (54)
<b>Néphrologique</b> CRS, n (%)	10 (2)	8 (2)	2 (3)	1 (3)
<b>Paramètres biologiques</b>				
Hémoglobine < 12g/dL, n (%)	58 (15)	49 (16)	7 (9)	2 (9)
Créatininémie > 100 µmol/L, n (%)	38 (10)	31 (10)	7 (10)	2 (8)
CRP > 5 mg/L, n (%)	112 (33)	88 (34)	19 (31)	7 (30)
CPK > 2 N (360UI/L), n (%)	28 (42)	21 (44)	5 (42)	2 (25)
<b>Auto-anticorps</b>				
ACAN, n (%)	436 (99)	332 (99)	82 (100)	28 (97)
Centromère, n (%)	225 (51)	168 (50)	44 (54)	13 (62)
Scl70, n (%)	104 (23)	88 (26)	12* (15)	7 (17)
ARN polymérase III, n (%)	18 (4)	12 (4)	4 (5)	2 (7)
PmScl, n (%)	8 (2)	4 (1)	2 (2)	2 (7)
DNA, n (%)	7 (2)	5 (2)	0 (0)	2 (7)
SSa, n (%)	31 (7)	20 (6)	10 (12)	1 (3)
U1 RNP, n (%)	4 (1)	3 (1)	1 (1)	0 (0)
cryoglobulinémie, n (%)	82 (43)	60 (44)	15 (38)	7 (43)
APL, n (%)	7 (2)	5 (2)	2 (3)	0 (0)
ANCA, n (%)	4 (1)	3 (1)	1 (2)	0 (0)
<b>Evaluation au cours du suivi</b>				
<b>Vasculaire</b> Ulcères digitaux, n (%)	74 (17)	59 (17)	10 (12)	5 (17)
<b>Cutané</b> Score de Rodnan modifié, moyenne, unité	7,9	8,1	6,6	5,6
Télangiectasie, n (%)	165 (42)	135 (46)	23* (30)	8 (33)
Calcinose, n (%)	65 (16)	44 (15)	16 (21)	6 (25)
<b>Cardio-pulmonaire</b> NYHA 3-4, n (%)	48 (12)	40 (13)	6 (8)	2 (8)
Pneumopathie interstitielle, n (%)	179 (40)	139 (41)	33 (41)	9 (33)
CVF <70% théorique, n (%)	40 (14)	37 (16)	2* (4)	1 (6)
CPT <70% théorique, n (%)	23 (15)	21 (14)	1 (3)	1 (7)
DLCO <70% théorique, n (%)	147 (51)	119 (55)	22* (38)	8 (42)
HTAP échographique, n (%)	85 (39)	68 (40)	13 (33)	4 (36)
HTAP par cathétérisme cardiaque, n (%)	53 (12)	42 (12)	9 (11)	2 (7)
FEVG <50%, n (%)	15 (5)	9 (4)	6 (12)	0 (0)
<b>Gastro-intestinal</b> Symptômes digestifs, n (%)	210 (53)	152 (51)	44 (57)	17 (65)
<b>Arthro-musculaire</b> Symptômes articulaires et/ou musculaires, n (%)	123 (31)	78 (26)	35* (45)	12** (52)
<b>Néphrologique</b> CRS, n (%)	20 (4)	15 (4)	5 (6)	1 (3)

	SSCT n = 447	Sans atteinte neurologique n = 342	SNP n = 82	SNC n = 29
<b>Traitements reçus</b>				
Corticothérapie systémique, n (%)	155 (35)	115 (34)	29 (35)	13 (45)
Cyclophosphamide, n (%)	42 (9)	34 (10)	7 (9)	1 (3)
Azathioprine, n (%)	28 (6)	24 (7)	2 (2)	2 (7)
Méthotrexate, n (%)	62 (14)	42 (12)	15 (18)	5 (17)
Anti-TNF $\alpha$ , n (%)	3 (1)	1 (0)	2 (2)	0 (0)
Mycophénolate Mofetil, n (%)	64 (14)	47 (14)	13 (16)	4 (14)
Rituximab, n (%)	21 (5)	13 (4)	5 (6)	3 (10)
Ilomedine, n (%)	447 (20)	70 (21)	18 (22)	3 (10)
Bosentan, n (%)	112 (25)	88 (26)	20 (24)	5 (17)
Autre traitement de l'HTAP, n (%)	52 (12)	42 (12)	9 (11)	1 (3)

## 2. Manifestations neurologiques

L'incidence calculée de la survenue d'une atteinte neurologique était de 28 cas pour 1000 patients-années, 22 atteintes neurologiques périphériques pour 1000 patients-années et 6 atteintes centrales pour 1000 patients-années. Les phénotypes cliniques des atteintes neurologiques sont décrits dans le Tableau 2. Dans le groupe SNP, 101 atteintes ont été retenues, puisque 13 patients ont présenté 2 manifestations et 3 patients en ont présenté 3. Les atteintes les plus fréquentes étaient les syndromes du canal carpien au nombre de 63 (63%), et les polyneuropathies présentes chez 12 patients (12%). Dans le groupe SNC, 29 manifestations ont été relevées, avec en premier les céphalées retrouvées chez 13 patients (45%) puis les épilepsies chez 3 patients (10%).

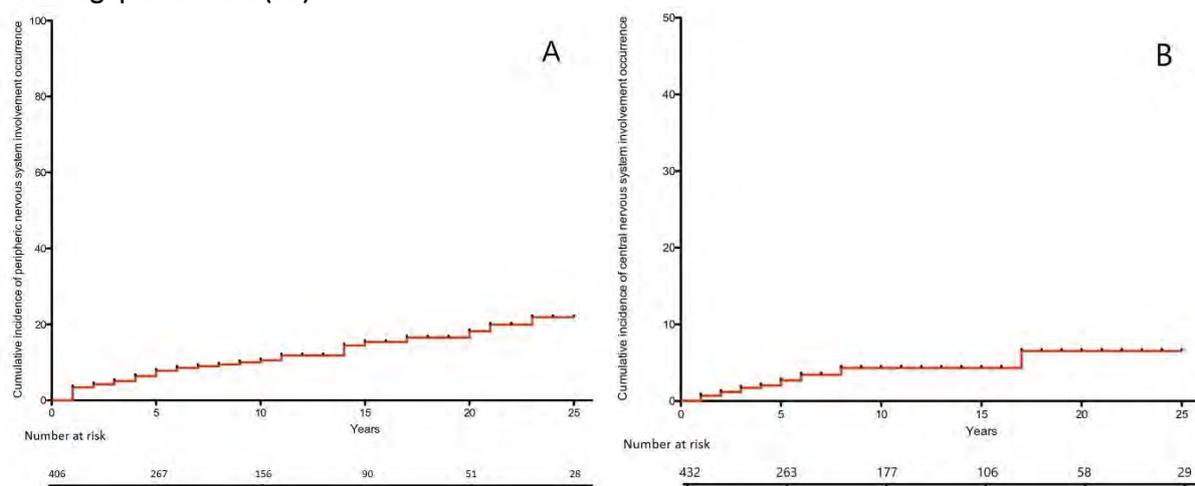
Tableau 2. Manifestations neurologiques des groupes SNP et SNC

SNP n = 82		SNC n = 29	
<b>Mononeuropathies</b>		<b>Atteintes inflammatoires prouvées par imagerie</b>	9 (31)
Syndrome tronculaire	74 (74)	Vascularite cérébrale	2 (7)
Syndrome du canal carpien	63 (63)	Rhombencéphalite	1 (3)
Syndrome ulnaire	5 (5)	Cerebellite	1 (3)
Néuralgie d'Arnold	6 (6)	Hypophysite	1 (3)
Syndrome tronculaire touchant les nerfs crâniens	8 (8)	Myélite	2 (7)
Neuropathie du trijumeau	7 (7)	Neuropathie optique inflammatoire	2 (7)
Paralysie faciale périphérique	1 (1)	<b>Céphalées</b>	13 (45)
Radiculalgie	6 (6)	<b>Mouvements anormaux</b>	4 (14)
Néuralgie cervicobrachiale	2 (2)	Epilepsie	3 (10)
Cruralgie L3 L4	2 (2)	Chorée	1 (3)
Sciatalgie L5 S1	2 (2)	<b>Tumeurs cérébrales</b>	2 (7)
<b>Polyneuropathies</b>	12 (12)	Glioblastome	2 (7)
<b>Mononeuropathie multiple</b>	1 (1)	<b>Compression médullaire par calcinose</b>	1 (3)
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>TOTAL</b>	<b>29</b>

### 3. Survenue de l'atteinte neurologique

Dans le groupe SNP, l'atteinte était présente chez 24 patients (29%) au diagnostic, ou survenait après un délai médian de 21 mois (6-90). Dans le groupe SNC, l'atteinte était présente au diagnostic chez 9 patients (31%) du groupe SNC ou survenait après une durée médiane d'évolution de la maladie de 37 mois (13-97). Les incidences cumulées de l'atteinte neurologique centrale et de l'atteinte neurologique périphérique sont représentées dans la figure 2. A 10 ans d'évolution de la maladie, 11% des patients avaient une atteinte neurologique périphérique, et 4% une atteinte centrale.

Figure 2 Incidence cumulée au cours du suivi de l'atteinte neurologique périphérique (2A) et de l'atteinte neurologique centrale (2B)



### 4. Facteurs associés à la survenue d'une atteinte neurologique

L'analyse multivariée avec le modèle de Cox (tableau 3) a permis d'identifier les facteurs significativement associés à la survenue d'une atteinte neurologique périphérique : un IMC > 23,1 kg/m<sup>2</sup> avec un HR 1.06 [1.01-1.12], une altération de la FEVG avec un HR à 3.8 [1.4-10.3], et la présence d'une atteinte arthro-musculaire avec un HR à 2.7 [1.3-5.5]. La positivité des anticorps anti-Scl70 diminuait le risque de survenue d'une atteinte neurologique périphérique de 70%, mais sans atteindre la significativité (p=0.063).

Un âge supérieur à 54 ans augmentait le risque de survenue d'une atteinte du SNC de 2.5 fois [1.1-6.0] au cours de la SSc, et la présence d'anticorps anti-PmScl de 6.4 [1.5-28.2]. Une origine caucasienne et une anémie apparaissaient comme des facteurs protecteurs avec un HR à 0.2 [0.1-0.5], et 0.2 [0.04-0.8] respectivement.

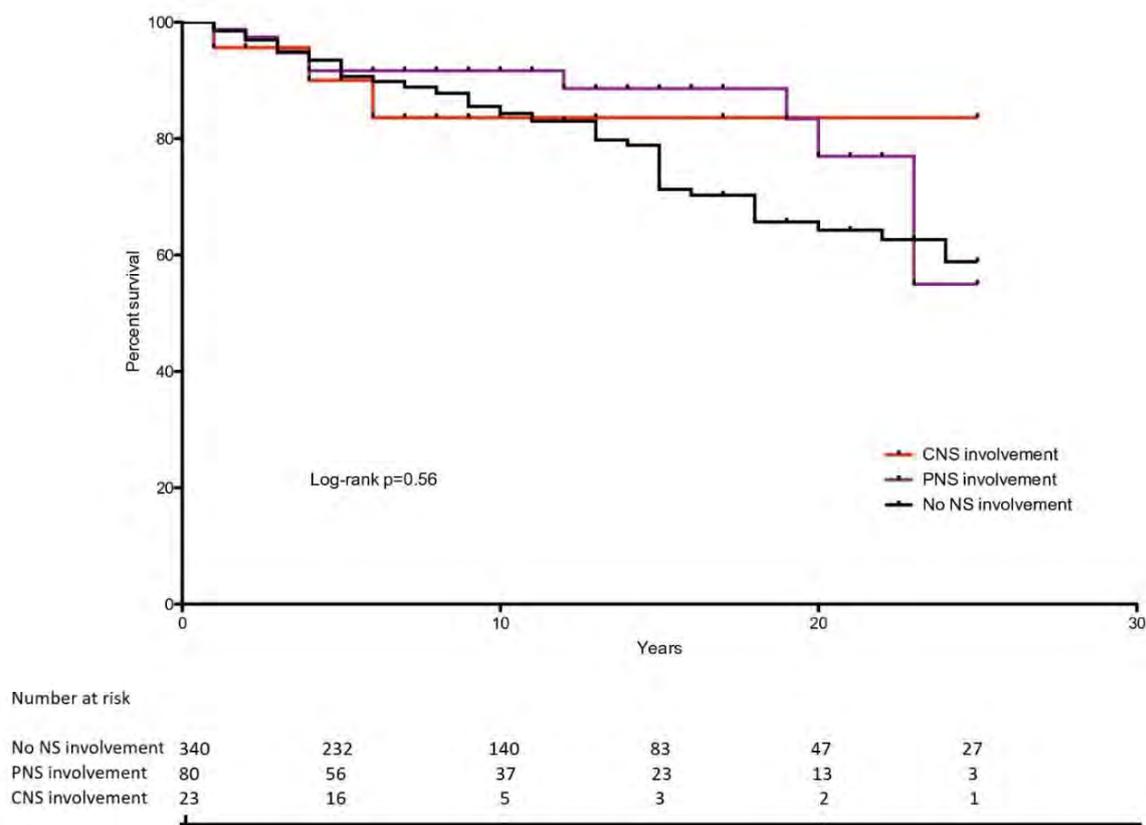
**Tableau 3. Facteurs associés à la survenue d'une atteinte du SNP ou d'une atteinte du SNC identifiés avec l'analyse multivariée selon le modèle de Cox**

	HR [IC95]	valeur p
<b>SNP</b>		
Anti-Scl 70	0.3 [0.1-1.1]	0.063
IMC >23,1 kg/m <sup>2</sup>	1.06 [1.01-1.12]	0.027
Atteinte arthro-musculaire	2.7 [1.3-5.5]	0.005
FEVG < 50%	3.8 [1.4-10.3]	0.008
<b>SNC</b>		
Ethnie caucasienne	0.2 [0.1-0.5]	0.001
Hémoglobine < 12g/dL	0.2 [0.04-0.8]	0.025
Age > 54 ans	2.5 [1.1-6.0]	0.036
Anti-PmScl	6.4 [1.5-28.2]	0.014

## 5. Survie (figure 3)

La survie à 5 ans était à 92% dans le groupe SNP, 90% dans le groupe SNC et 91% dans le groupe sans atteinte neurologique. La survie à 10 ans était à 92% pour le groupe SNP, 84% dans le groupe SNC et 83% dans le groupe sans atteinte neurologique. A 20 ans, la survie était à 77% dans le groupe SNP, 84% dans le groupe SNC et 64% dans le groupe sans atteinte neurologique. La courbe de survie du groupe SNC apparaissait moins déclinée que celle du groupe sans atteinte neurologique, même si la différence n'était pas significative.

Figure 3. Courbes de survie des patients SSc du groupe sans atteinte neurologique, du groupe SNP et du groupe SNC



# DISCUSSION

---

Cette étude montre que l'atteinte neurologique n'est pas exceptionnelle au cours de la SSc, avec une incidence de 28 nouveaux cas pour 1000 patients-années et une prévalence de 24%. Les manifestations les plus fréquentes sont les syndromes du canal carpien et les polyneuropathies pour les atteintes périphériques, et les céphalées et les épilepsies pour les atteintes centrales. Les facteurs associés à la survenue de l'atteinte du SNP sont un IMC élevé, la présence d'une atteinte arthro-musculaire ou d'une altération de la FEVG. L'âge et la présence d'anti-PmScl apparaissent comme des facteurs de risque de développer une atteinte du SNC alors qu'une ethnie caucasienne et la présence d'une anémie sont des facteurs protecteurs. La survie n'apparaît pas diminuée chez les patients SSc avec atteinte neurologique *versus* sans atteinte neurologique.

## 1. Caractéristiques cliniques de la cohorte

Il s'agit de la plus grande cohorte rapportée dans la littérature étudiant spécifiquement la fréquence de survenue de l'atteinte neurologique au cours de la SSc (3–6,24,25). Les caractéristiques démographiques sont similaires aux grandes cohortes française, espagnole, italienne et à la cohorte européenne EUSTAR (7,26–28). Les formes diffuses (15%) sont un peu moins présentes que dans d'autres cohortes (7,26,27,29) où elles touchaient 26 à 42% des patients mais ces études n'incluaient pas toujours les SSc sine scleroderma. La fréquence de pneumopathie interstitielle, de syndrome restrictif, d'altération de la FEVG était similaire à celle habituellement retrouvée, sauf pour les ulcères digitaux qui étaient moins fréquents qu'habituellement rapportés (7,26,27,29). La CRS était assez peu fréquente dans notre étude (4%) mais similaire à plusieurs études récentes (7,26,29).

## 2. Manifestations neurologiques

À propos de l'atteinte neurologique périphérique, la prévalence dans notre cohorte est à 18%, plutôt supérieure à celles rapportées dans les anciennes études de cohorte, où elles variaient de 0% à 18% (2–4,6,7,24). Les neuropathies périphériques sensitives semblent sous estimées dans la SSc comme en attestent plusieurs travaux (30–32) et dans notre cohorte, de nombreux patients décrivaient des paresthésies mais n'avaient pas eu d'ENMG. Dans la revue systématique de la littérature d'Amaral réalisée en 2013 (9), les manifestations les plus fréquemment décrites de l'atteinte périphérique, en excluant les myopathies, étaient les neuropathies trigéminales (34,3%), les polyneuropathies (29,6 %) et les syndromes canaux (7,5%), alors que notre étude rapporte 74% de syndromes canaux, 12% de polyneuropathies et 7% de neuropathies trigéminales. Nous pouvons supposer que les syndromes canaux ont été moins rapportés dans la littérature, car les études de cohorte retrouvent une prévalence du canal carpien allant de 3,2 à 44% (6,31,33–35). De plus, l'incidence du canal carpien dans notre étude rétrospective est à 14 nouveaux syndromes pour 1000 patients-années, ce qui est même inférieure à celle retrouvée dans une étude prospective thaïlandaise à 30 pour 1000 patients années (36), contre 2,8 dans la population générale (37). Cette atteinte du nerf médian, probablement sous-estimée, doit être recherchée activement car un dépistage précoce permettrait d'améliorer le handicap fonctionnel de la main (38).

A propos de l'atteinte neurologique centrale, l'incidence de l'atteinte neurologique centrale chez les patients SSc est à 6 nouveaux cas pour 1000 patients-années et la prévalence est retrouvée dans cette étude à 6%. Dans les études de cohorte antérieures (2–6,39), elle varie de 0% à 16%. Une étude prospective centrée sur l'épilepsie, menée chez 34 patients SSc, retrouvait une incidence à 8,8% contre 0,5% décrite dans la population générale (25,40). Les céphalées et les épilepsies étaient également les manifestations les plus fréquentes dans la revue d'Amaral de 2013 (9).

L'incidence cumulée de l'atteinte neurologique, centrale ou périphérique, n'a jamais été représentée dans la littérature, et semble non négligeable au vu des résultats rapportés dans notre étude. En effet, à 5 ans d'évolution, 8% des patients ont une atteinte neurologique périphérique et 3% une atteinte centrale, à 10 ans, ils sont 11% et 4% respectivement.

### 3. Physiopathologie

La physiopathologie de l'atteinte neurologique, qu'elle soit centrale ou périphérique, n'est pas élucidée, et probablement secondaire à des processus intriqués. Concernant les neuropathies périphériques, les premières descriptions montraient une atteinte scléreuse des nerfs périphériques avec une dégénérescence des fibres nerveuses (41). La perte de fibres nerveuses épidermiques sensitives et végétatives était plus sévère chez les sujets avec une nette réduction du lit vasculaire, suggérant que l'ischémie aurait un rôle déterminant dans l'atteinte neurologique (42). Plusieurs observations cliniques, ENMG, échographique et élastosonographique (34,43–45) avancent que le syndrome du canal carpien n'est pas uniquement secondaire à un mécanisme compressif, hypothèse soutenue par l'efficacité moindre du traitement chirurgical (34).

Concernant l'atteinte du SNC, les études autopsiques et scannographiques ont retrouvé des calcifications cérébrales, prédominant aux noyaux gris centraux (46,47). Plus récemment, sur des IRM, des hypersignaux de la substance blanche ont été plus fréquemment détectés chez les patients SSc que dans les contrôles sains (11–13), dont le nombre et la localisation suggéraient une atteinte des petits vaisseaux et des branches perforantes (13). La présence d'hypersignaux  $\geq 5$ mm était d'ailleurs associée à une vasculopathie digitale sévère et également corrélée significativement à la présence de symptômes évocateurs d'une atteinte du SNC (céphalées, épilepsie, perte de connaissance, et dépression) (13). Dans notre cohorte, sur les 13 patients ayant des céphalées, 9 ont eu des IRM cérébrales dont 3 retrouvaient des hypersignaux de la substance blanche. Une étude du flux sanguin par tomographie par émission monophotonique (48) a observé une hypoperfusion cérébrale localisée ou diffuse chez 22 des 40 patients SSc asymptomatiques. Cette hypoperfusion était associée à une fréquence d'hypersignaux à l'IRM plus élevée. L'ensemble de ces observations supporte la théorie d'une atteinte microvasculaire. Mais un processus inflammatoire direct semble également impliqué dans certaines manifestations comme les myélites, et les vascularites cérébrales, cérébelleuses et hypophysaires. D'autant que des améliorations cliniques et radiologiques ont été obtenues après traitement immunosuppresseur (9,49) et qu'une étude en spectroscopie cérébrale par résonance magnétique est en faveur de l'existence de lésions neuro-axonales et de gliose chez les patients SSc (50) même si le retentissement clinique de ces anomalies n'était pas évalué.

## 4. Facteurs associés

L'association entre atteinte arthro-musculaire et atteinte neurologique périphérique peut être expliquée par une surestimation de l'atteinte arthro-musculaire devant des douleurs mal systématisées. L'IMC apparaît comme un facteur associé à la survenue d'une atteinte neurologique périphérique, ce qui n'a pas été décrit dans la littérature, mais l'obésité est connue comme un facteur de risque de canal carpien (51). La présence d'anticorps anti-Scl70 semble diminuer le risque de développer une atteinte du SNP même si cela n'atteint pas le seuil de significativité. Nous n'avons pas trouvé d'association entre la présence de manifestation neurologique périphérique et la positivité des anticorps anti-U1RNP qui avait été rapportée dans 2 études (8,52). L'association entre l'altération de la FEVG et la survenue d'une atteinte neurologique périphérique n'est pas décrite.

Concernant les facteurs associés à une atteinte du SNC, un tiers des patients du groupe SNC était d'ethnie noire, et une origine caucasienne diminuerait le risque de développer une atteinte du SNC de 80%. Cette association n'a jamais été décrite dans la littérature, de même que l'association entre la positivité des anti-PmScl et l'atteinte du SNC. L'étude de Terrier *et al.* (10) a montré que la présence d'une vasculopathie cérébrale sévère identifiée sur l'IRM et/ou la TDM était corrélée significativement aux manifestations vasculaires sévères (HTAP et/ou CRS), et ce même ajusté sur l'âge et l'HTA. Mais l'étude étudiait spécifiquement la vasculopathie cérébrale radiologique et non l'atteinte neurologique centrale symptomatique, la prévalence de l'HTAP et de la CRS étaient élevées dans cette étude, respectivement à 17% d'HTAP et 11% de CRS versus 8-12% (53,54) et 5% habituellement (55,56), et l'étude ne comportait pas de groupe contrôle. L'étude cas témoins de Sardanelli (11) menée sur 14 patients SSc et l'étude de Mohammed 2011 (13) menée sur 30 patients SSc ne retrouvaient pas d'association entre le nombre d'hypersignaux de la substance blanche sur IRM et l'âge ou la durée de la maladie, mais là encore, le critère de jugement était la présence d'hypersignaux de la substance blanche à l'IRM.

## 5. Survie

Finalement, la survie à long terme tend à être meilleure dans le groupe SNC mais le nombre de patients suivis au-delà de 15 ans est trop limité pour conclure. En tout cas, l'atteinte neurologique ne semble pas impacter négativement la survie des patients SSc dont le pronostic est surtout grevé par l'atteinte cardiopulmonaire (28,29,57). La survie du groupe sans atteinte neurologique était par ailleurs similaire à celle retrouvée dans des études récentes (7,29,58).

## 6. Les limites

Notre étude n'est pas exempte de limites, notamment son design rétrospectif, son caractère bi-centrique et le faible nombre de patients du groupe SNC. Nous avons également choisi de ne pas inclure les manifestations psychiatriques et cognitives, ni les atteintes du système nerveux autonome par la difficulté de recueil de manière rétrospective, sans questionnaire ni évaluation standardisée, mais cela mériterait d'être approfondi dans des études ultérieures. Les atteintes neurologiques étant très hétérogènes dans le groupe SNP et le groupe SNC, il est difficile de mettre en évidence un profil clinico-biologique d'un patient à risque. Ce profil de susceptibilité de développer un certain type d'atteinte neurologique pourrait être étudié dans une étude cas-témoin avec un plus grand échantillon.

# CONCLUSION

---

En conclusion, cette étude descriptive montre qu'une atteinte neurologique spécifique au cours de la SSc, même si peu décrite et peu recherchée, n'est pas rare. Elle mérite d'être connue par le clinicien et plus systématiquement recherchée, notamment en cas de syndrome douloureux complexes des mains ou de paresthésies. Cette atteinte ne semble pas augmenter la mortalité, mais elle peut avoir une conséquence sur le pronostic fonctionnel.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

*Bon pour impression  
Dr Saller.*

E. SERRANO

*18.12.19*



~~SERVICE DE MÉDECINE INTERNE~~  
~~Professeur Laurent SALLER~~  
Hôpital Purpan - TSA 40031  
31059 TOULOUSE cedex 9  
HOSPITALISATION : 05 61 77 96 77  
SECRETARIAT : 05 61 77 96 78

## REFERENCES

---

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 7 oct 2017;390(10103):1685-99.
2. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol.* sept 1961;84:359-71.
3. Gordon RM, Silverstein A. Neurologic manifestations in progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol.* févr 1970;22(2):126-34.
4. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol.* déc 1992;49(12):1292-5.
5. Hietaharju A, Jääskeläinen S, Hietarinta M, Frey H. Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis (scleroderma): clinical and neurophysiological evaluation. *Acta Neurol Scand.* mai 1993;87(5):382-7.
6. Lee P, Bruni J, Sukenik S. Neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* août 1984;11(4):480-3.
7. Alba MA, Velasco C, Simeón CP, Fonollosa V, Trapiella L, Egurbide MV, et al. Early-versus Late-Onset Systemic Sclerosis: Differences in Clinical Presentation and Outcome in 1037 Patients. *Medicine (Baltimore).* mars 2014;93(2):73-81.
8. Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Shah AA, Hummers LK, Polydefkis M. Symptomatic and Electrodiagnostic Features of Peripheral Neuropathy in Scleroderma. *Arthritis Care Res.* 2016;68(8):1150-7.
9. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2013;43(3):335-47.
10. Terrier B, Charbonneau F, Touzé E, Berezne A, Pagnoux C, Silvera S, et al. Cerebral vasculopathy is associated with severe vascular manifestations in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* juill 2009;36(7):1486-94.
11. Sardanelli F, Iozzelli A, Cotticelli B, Losacco C, Cutolo M, Sulli A, et al. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* mai 2005;64(5):777-9.
12. Mohamed RHA, Nassef AA. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 1 févr 2010;13(1):61-7.
13. Mohammed RHA, Sabry YY, Nasef AA. Brain MRI screening showing evidences of early central nervous system involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* mai 2011;31(5):667-71.
14. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* nov 2013;65(11):2737-47.
15. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* juill 2001;28(7):1573-6.
16. Clements P, Lachenbruch P, Furst D, Paulus H. The course of skin involvement in systemic sclerosis over three years in a trial of chlorambucil versus placebo. *Arthritis Rheum.* nov 1993;36(11):1575-9.
17. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol.* avr 2009;53(15):e1-90.
18. « 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). » Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam

- Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori and Marius Hoeper. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975. *Eur Respir J. déc 2015;46(6):1855-6.*
19. Chiang C-H, Liu C-J, Huang C-C, Chan W-L, Huang P-H, Chen T-J, et al. Systemic sclerosis and risk of ischaemic stroke: a nationwide cohort study. *Rheumatol Oxf Engl. janv 2013;52(1):161-5.*
  20. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis. juill 2013;72(7):1188-93.*
  21. Meiszterics Z, Tímár O, Gaszner B, Faludi R, Kehl D, Czirják L, et al. Early morphologic and functional changes of atherosclerosis in systemic sclerosis-a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl. déc 2016;55(12):2119-30.*
  22. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia. avr 2005;46(4):470-2.*
  23. Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. sept 2002;113(9):1373-81.*
  24. Hietaharju A, Jääskeläinen S, Kalimo H, Hietarinta M. Peripheral neuromuscular manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *Muscle Nerve. nov 1993;16(11):1204-12.*
  25. Araújo FG, Amaral TN, Appenzeller S, de Carvalho JF. Seizures in systemic sclerosis. *Rheumatol Int. juill 2013;33(7):1721-4.*
  26. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. sept 2019;71(9):1553-70.*
  27. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther. 03 2019;21(1):86.*
  28. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore). mars 2002;81(2):139-53.*
  29. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol. 2017;69(5):1067-77.*
  30. Frech TM, Smith G, Reily M, Chamberlain J, Murtaugh MA, Penrod J, et al. Peripheral neuropathy: a complication of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol. juin 2013;32(6):885-8.*
  31. Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle Nerve. sept 2003;28(3):330-5.*
  32. Schady W, Sheard A, Hassell A, Holt L, Jayson MI, Klimiuk P. Peripheral nerve dysfunction in scleroderma. *Q J Med. août 1991;80(292):661-75.*
  33. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Esteve E, Muller C, Khallouf R, et al. Carpal tunnel syndrome and systemic sclerosis. *Dermatol Basel Switz. 1992;185(2):101-3.*
  34. Mondelli M, Romano C, Della Porta PD, Rossi A. Electrophysiological evidence of « nerve entrapment syndromes » and subclinical peripheral neuropathy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *J Neurol. mars 1995;242(4):185-94.*

35. Nimitbancha T, Sirasaporn P, Wattanapan P, Foocharoen C. The prevalence of median neuropathy at wrist in systemic sclerosis patients at Srinagarind Hospital. *J Sci Soc.* 9 janv 2015;42(3):180.
36. Sriwong PT, Sirasaporn P, Foocharoen C, Srichompoo K. Median neuropathy at the wrist in patients with systemic sclerosis: two-year follow-up study. *Reumatologia.* 2018;56(5):294-300.
37. Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology.* 22 janv 2002;58(2):289-94.
38. Casale R, Buonocore M, Matucci-Cerinic M. Systemic sclerosis (scleroderma): an integrated challenge in rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* juill 1997;78(7):767-73.
39. Farmer RG, Gifford RW, Hines EA. Prognostic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma. A study of 271 cases. *Circulation.* juin 1960;21:1088-95.
40. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol.* avr 2005;12(4):245-53.
41. Richter RB. Peripheral neuropathy and connective tissue disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* janv 1954;13(1):168-80.
42. Provitera V, Nolano M, Pappone N, di G, Stancanelli A, Lullo F, et al. Distal degeneration of sensory and autonomic cutaneous nerve fibres in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1524-6.
43. Yagci I, Kenis-Coskun O, Ozsoy T, Ozen G, Direskeneli H. Increased stiffness of median nerve in systemic sclerosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 7 nov 2017;18(1):434.
44. Lori S, Matucci-Cerinic M, Casale R, Generini S, Lombardi A, Pignone A, et al. Peripheral nervous system involvement in systemic sclerosis: the median nerve as target structure. *Clin Exp Rheumatol.* déc 1996;14(6):601-5.
45. Bandinelli F, Kaloudi O, Candelieri A, Conforti ML, Casale R, Cammarata S, et al. Early detection of median nerve syndrome at the carpal tunnel with high-resolution 18 MHz ultrasonography in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2010;28(5 Suppl 62):S15-18.
46. Héron E, Fornes P, Rance A, Emmerich J, Bayle O, Fiessinger JN. Brain involvement in scleroderma: two autopsy cases. *Stroke.* mars 1998;29(3):719-21.
47. Heron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger JN. Intracerebral calcification in systemic sclerosis. *Stroke.* oct 1999;30(10):2183-5.
48. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F, et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2000;39(12):1366-73.
49. Sharma A, Ali M, Arya V, Jain P. Central nervous system vasculitis presenting as an ischaemic stroke in a young woman with systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* 12 juill 2017;
50. Bertinotti L, Mortilla M, Conforti ML, Colangelo N, Nacci F, Del Rosso A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy reveals central neuroaxonal impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* mars 2006;33(3):546-51.
51. Shiri R, Pourmemari MH, Falah-Hassani K, Viikari-Juntura E. The effect of excess body mass on the risk of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of 58 studies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* déc 2015;16(12):1094-104.
52. Hietarinta M, Lassila O, Hietaharju A. Association of anti-U1RNP- and anti-Scl-70-antibodies with neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *Scand J Rheumatol.* 1994;23(2):64-7.
53. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* nov 2003;62(11):1088-93.

54. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* déc 2005;52(12):3792-800.
55. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis.* janv 2008;67(1):110-6.
56. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM Mon J Assoc Physicians.* août 2007;100(8):485-94.
57. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2010;69(10):1809-15.
58. Hoffmann-Vold A-M, Molberg Ø, Midtvedt Ø, Garen T, Gran JT. Survival and causes of death in an unselected and complete cohort of Norwegian patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* juill 2013;40(7):1127-33.
59. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* nov 2013;65(11):2737-47.

# ANNEXES

---

## **Annexe 1 : Systemic Scleroderma Toulouse Cohort (SSTC).**

La cohorte de Sclérodémie Systémique (SSc) de Toulouse (Systemic Scleroderma Toulouse Cohort (SSTC)) a été construite par analyse systématique des dossiers médicaux sur tous les patients diagnostiqués pour SSc au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, centre de compétence pour la SSc et à l'hôpital Joseph Ducuing de Toulouse, à partir du 07/03/1978 rétrospectivement et prospectivement depuis le 01/01/2017. Les patients étaient sélectionnés grâce la base de données hospitalière (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)), ayant pour diagnostic principal ou secondaire le code sclérodémie (Code CIM10 :M34), mais aussi grâce aux files actives des différents praticiens prenant en charge des SSc. Une analyse systématique du dossier médical de chaque patient sélectionné était réalisée pour confirmer les critères d'inclusion dans la cohorte avant de recueillir ses données démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques. Les patients inclus devaient avoir (1) plus de 15 ans et 3 mois lors du diagnostic , (2) avoir au moins une visite de suivi après la visite d'inclusion (permettant notamment d'étudier la mortalité précoce de l'HTAP ou de la CRS), et (3) respecter les critères de classification de l' American College of Rheumatology (ACR) /EULAR 2013 (59). Les données analysées ont été recueillies dans le cadre de soins cliniques courant, conformément aux bonnes pratiques cliniques. Les données des patients étaient hébergées au sein de la base de données French National Systemic Scleroderma Cohort administrée par la FAI<sup>2</sup>R (autorisation CNIL : No. 914607). Nous avons nommé cette cohorte : Systemic Scleroderma Toulouse Cohort (SSTC).

## **Annexe 2 : Définitions de la crise épileptique et de l'épilepsie de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie et du Bureau International de l'Epilepsie. Rapport Fisher *and al*, 2005.**

An epileptic seizure is a transient occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain.

Epilepsy is a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures and by the neurobiologic, cognitive, psychological, and social consequences of this condition. The definition of epilepsy requires the occurrence of at least one epileptic seizure.

## **ATTEINTE NEUROLOGIQUE AU COURS DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE : DONNEES DE LA SYSTEMIC SCLERODERMA TOULOUSE COHORT**

Directeur de thèse : Gregory PUGNET  
Soutenance : Toulouse, le 10 janvier 2020

---

L'atteinte neurologique au cours de la sclérodémie systémique (SSc) est peu décrite dans la littérature. L'objectif de ce travail est de déterminer sa fréquence au cours de l'évolution de la maladie, en excluant les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques clinico-biologiques et le pronostic de ces patients ainsi que d'identifier les facteurs associés à la survenue d'une atteinte neurologique. Issus de la Systemic Scleroderma Toulouse Cohort, 447 patients ont été inclus. Quarante-deux (18%) patients présentaient une atteinte neurologique périphérique, 29 (6%) une atteinte centrale. Les manifestations les plus fréquentes étaient les syndromes du canal carpien et les polyneuropathies pour les atteintes périphériques, et les céphalées et les épilepsies pour les atteintes centrales. La survie n'apparaît pas diminuée chez les patients SSc avec atteinte neurologique *versus* sans atteinte neurologique.

---

### **Neurologic involvement in Systemic Scleroderma: data from Sytemic Scleroderma Toulouse Cohort**

Neurologic involvement in Systemic Scleroderma (SSc) is poorly described in the literature. The aim of this paper is to assess its frequency throughout the progression of the disease, excluding cerebrovascular accidents (stroke). The secondary objectives are to describe the clinico-biological characteristics and prognosis of these patients and to identify the factors associated with the occurrence of neurological impairment. Four hundred forty-seven patients from the Systemic Scleroderma Toulouse Cohort (SSCT) were enrolled in the study. Eighty-two (18%) patients had a peripheral neurological involvement and twenty-nine (6%) had central involvement. The most frequent manifestations were carpal tunnel syndromes and polyneuropathies for peripheral disorders, and headache and epilepsy for central disorders. Survival did not appear to be decreased in SSC with neurological involvement versus without neurological involvement.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : Sclérodémie systémique, Manifestations neurologiques, Maladie du système nerveux, Neuropathie périphérique, Polyneuropathie, Syndrome du canal carpien, Céphalées, Epilepsie

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---