

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1665

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Eva BORIES

le 15 Octobre 2021

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE L'ATTEINTE CARDIAQUE
SEVERE DANS LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Directeur de thèse : Pr Gregory PUGNET

JURY

Monsieur le Professeur Laurent ALRIC	Président
Monsieur le Professeur Laurent SAILLER	Assesseur
Monsieur le Professeur Gregory PUGNET	Assesseur
Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ	Assesseur
Monsieur le Docteur Grégoire PREVOT	Suppléant
Monsieur le Docteur Mathieu HOULES	Membre invité



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
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. BONAFE 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. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOG Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENGUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

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

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^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies Infectieuses, maladies tropicales
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt. Fonct.	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	P.U. Médecine générale	
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. MESTHÉ Pierre	
M. GAME Xavier	Urologie	M. OUSTRIC Stéphane (C.E)	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Professeur Associé Médecine générale	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	Mme IRI-DELAHAYE Motoko	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence	Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	Mme MALAUAUD Sandra	
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 (C.E)	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 (C.E)	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie		
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		

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^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie Infantile
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. PUGNET Grégory	Médecine Interne, Gériatrie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie	P.U. Médecine générale	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie	Professeur Associé de Médecine	
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	M. BOYER Pierre	
M. OTAL Philippe	Radiologie		M. STILLMUNKES André
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
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.C.U. - P.H	
M. APOIL Poi Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDI Safuane	Biochimie	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine Interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
		Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
		M. VERGEZ François	Hématologie
		M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		M. ESCOURROU Emilie	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOUA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury

À Monsieur le Professeur Laurent Alric.

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous m'avez fait le premier découvrir cette belle spécialité qu'est la Médecine Interne et je vous en remercie. J'ai toujours apprécié votre enseignement empreint d'humour. Je vous remercie de la confiance que vous m'accordez en m'accueillant dans votre service.

À Monsieur le Professeur Laurent Sailler.

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Vous vous êtes attaché à nous transmettre l'importance du sens clinique et de l'esprit critique et je vous en remercie. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat, de m'avoir guidée et aidée dans mes choix avec pertinence et bienveillance.

À Monsieur le Professeur Olivier Lairez.

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie d'avoir pris le temps de m'aiguiller dans la bonne direction pour ce travail d'une néophyte au pays du cœur malade. Merci pour votre disponibilité, votre dynamisme et votre gentillesse.

À Monsieur le Professeur Gregory Pugnet.

Merci de m'avoir confié ce travail. J'ai écouté le conseil d'une amie : « le plus important dans la thèse n'est pas le sujet mais le Directeur ». Elle avait raison ! Merci pour ta patience à toute épreuve devant mes listes interminables de questions et mes incertitudes. Quand je suis hésitante, nerveuse et éparpillée, tu es posé, rassurant et pertinent. Merci de m'avoir initié au complexe et passionnant défi qu'est la consultation de Médecine Interne. Je suis impatiente de travailler avec toi et j'espère pouvoir être digne de ta confiance et de tes enseignements.

À Monsieur le Docteur Grégoire Prévot.

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Je te remercie pour ce semestre en 3 A qui était véritablement passionnant, et pour les consultations à tes côtés qui m'ont beaucoup appris. Lire tes courriers est toujours un réel plaisir et a rendu mes recueils de données de thèse et de mémoire moins pénibles ! Ta rigueur et ta gentillesse ne cessent de m'impressionner

À Monsieur le Docteur Mathieu Houles.

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Tu as bouleversé ma façon d'aborder la relation soignant/soigné. Je te remercie du fond du cœur pour toutes les connaissances que tu m'as transmises, et tout ce que tu m'as apporté. J'espère un jour arriver à faire preuve comme toi d'autant d'humanité et de bienveillance envers mes patients et collègues.

Merci à toutes les personnes, soignantes ou non, qui m'ont fait prendre le chemin des études médicales et m'ont aidée à savoir quel médecin je voulais devenir. Merci à tous ceux qui m'ont appris, accompagnée, soutenue, écoutée râler (souvent) et fait rire (encore plus souvent).

À Mesdames Chantal Agogué, Bénédicte Leo et Christine Diris, des enseignantes cultivant la curiosité, l'ouverture d'esprit, la rigueur et le sens de la justice chez leurs élèves. Merci pour votre super travail.

À Isabelle, à cette année de P1 qui nous a réunies un peu par hasard, et que tu as rendue moins terrible. A nos pique-niques sur les marches glacées devant les amphis et à tes cheveux oranges assortis à ton écharpe !

À mes copines d'externat qui sont devenues mes amies pour la vie

Depuis les cours en amphis assise entre mes deux gauchères préférées jusqu'aux plages du bout du monde, en passant par les pistes d'Ax, les saunas finlandais et le grand pruneau Show d'Agen on aura vécu les meilleures aventures !

À Marion ma Cornelia,

Brillantissime, attentive et rigoureuse, fine gastronome, et quand on s'approche un peu....une vraie casse-cou avec une énergie incroyable ! Je suis toujours ultra fan de tes Marion-manies, tu es la seule à préparer le petit dej la veille, à manger 1 galette frangipane par jour de janvier à mars et à plastifier le programme des vacances. Merci de me rassurer et de m'enrichir par ton amitié. Avec toi c'est des fous rires à la pelle avec en guest notre chorégraphie sur Eurythmics et le pétage de lit à Barcelone !

À Julie, ma Rebois p number one, ma sweetie, mon panda,

Tu m'as tapé dans l'œil depuis le tout début, quand tu n'étais encore que cette fille sympa du week end ski. Ta gentillesse et ton ardeur forment le plus beau des mélanges. Nous deux c'est des fous rires à en pleurer (vibrations japonaises for ever), nos traditionnelles sous colles, nos footings sous la pluie au bord du canal, nos conversations d'un siècle et demi, nos grandes déclarations au milieu des petits pois. Je ne crois pas avoir aimé quelqu'un si fort si vite. Le déchirement de t'avoir laissée partir loin et remplacé par la joie de te savoir plus heureuse que jamais.

À Eve une personne « MAgniFIque ! » (à prononcer avec le Eve/Camille style) en qui j'ai toute confiance pour te couvrir de bonheur, et que je suis ravie d'avoir dans ma vie grâce à toi.

À mes maitres

À mes premiers chefs, Odile Beyne-Rauzy, Sylvie Ollier, Karen Delavigne et Pierre Cougoul.

Vous m'avez patiemment accompagnée dans mes premiers pas de bébé interne, toujours avec le sourire même quand j'appelais en panique pour la posologie des gélules de potassium ou de l'insuline.

À Francis Gaches, Martin Michaud, Florian Catros et Anne Cella.

Ce semestre avec vous a été ma bouffée d'air frais, j'ai tout adoré c'était incroyable ! Merci pour votre sens clinique, votre curiosité, votre bonne humeur.

À Pierre Delobel, Guillaume Martin-Blondel, Muriel Alvarez, Lydie Porte, Alexa Debard, Lucie Lelièvre et Pauline Lansalot.

Vous m'avez énormément appris, avec humour, rigueur et bienveillance. Vous êtes une équipe du tonnerre et c'est toujours un plaisir de vous voir et d'avoir votre avis. Muriel, je garde des étoiles pleins les yeux de mes visites avec toi, merci. Lydie merci pour ta patience, ça fait maintenant 5 ans que tu réponds à mes questions (oups) !

À Laurent Balardy, Clément Gaudin, Delphine Brechemier et Claire Guerveno. Incontestablement un des meilleurs services de la terre entière... et aussi un des plus en pagaille !! Je suis tombée sous le charme de la gériatrie pendant mon stage d'externe chez vous et je pense que ça ne me lâchera plus jamais. Vous êtes extraordinaires de connaissances et de bienveillance. J'espère continuer à travailler avec vous à l'avenir. Delphine et Claire merci pour votre aide précieuse lors de ce semestre qui était si particulier pour moi.

Au Pr Daniel Adoue, Pr Alain Cantagrel et Sophie Henaux. Merci pour ce que vous m'avez enseigné durant ce trop bref passage en Rhumatologie, je garde précieusement ces connaissances transmises et je les réinvestis souvent !

À Laurent Alric, Delphine Bonnet, Marion Godard, Manon Schouler et Morgane Mourguet. A deux internes c'était dur, mais on a surtout appris énormément grâce à vous. Delphine merci pour ta rigueur et merci de nous pousser à toujours faire mieux. Marion merci de me faire rire aux larmes (vraiment, écrit un spectacle je viendrai) tout en m'expliquant plein de choses. Manon merci pour ta gentillesse et tous tes conseils. Morgane merci pour ton enthousiasme, ton efficacité et tes conseils.

À Laurent Sailler, Gregory Pugnet, Leonardo Astudillo, Guillaume Moulis, Kim Paricaud, et Albanie Toledano. Ce semestre avec vous était incroyable. Greg j'aurais dû me douter quand tu m'as fait hurler « GUILLAUME MOULIS ON T'AIME » sous les fenêtres du palace de Deauville à 4h du matin que tu étais capable de tout, même de me faire faire une thèse de Cardiologie. Leo merci pour tes connaissances tellement riches, ta curiosité et ta grande volonté de transmission. Guillaume, merci infiniment pour tout. Ton intelligence et ta gentillesse explosent tous les records, quel est ton secret ? (je soupçonne les chemises et les petits gâteaux). Kim et Albanie merci pour votre soutien, pour tout ce que vous m'avez appris pendant le stage, et pour tout le reste depuis. Je vous souhaite plein de bonheur !

À Grégoire Prévot, Elise Noel-Savina, Nicolas Guibert, Samy El Fil. Travailler avec vous a été un véritable plaisir, j'ai énormément appris à vos côtés, et aussi beaucoup rigolé ! Merci pour votre sens pédagogique, votre rigueur, vos sourires et votre gentillesse.

À toute l'équipe de Dermatologie du CHU Larrey, et particulièrement à Clothilde Borjesson, Marion Fradet et Maella Severino. Merci de m'avoir initiée à la Dermatologie pendant ces quelques semaines, c'était riche bien que trop court !

À Olivier Toulza et Mathieu Houles.

Je suis très reconnaissante d'avoir pu travailler avec vous. J'ai rarement vu entre deux chefs une telle complicité et un tel respect dans le travail de l'autre. Vous m'avez beaucoup appris, tant au niveau professionnel que personnel. Merci pour votre gentillesse, votre humour, votre sens pédagogique. Merci pour tout ! J'espère vous revoir souvent, sinon je serai dans l'obligation de vous forcer à venir à Ranguel via l'équipe mobile ! #TeamToulzaHoules

À Dominique Chauveau, David Ribes, Antoine Huart et Eloïse Colliou.

Merci pour la richesse de vos enseignements, merci pour les moments plus détentes et merci d'avoir supporté toutes mes râleries. David merci pour ta pédagogie, ton esprit de synthèse et ton efficacité folle. Antoine tu m'impressionnes par tes connaissances et ta capacité à gérer avec succès mille problèmes à la fois, merci pour ta patience et ta gentillesse. Eloïse, tu es une personne formidable et un super médecin, je te remercie pour tout et plus encore. J'espère à nouveau travailler avec toi, et surtout te voir en dehors du CHU !

À Yves Renaudineau, Françoise Fortenfant, Bénédicte Puissant et Chloé Bost,

Merci pour ce que vous m'avez appris, tant en immunologie qu'en méthodologie de recherche scientifique. Chloé merci pour tout, tu es incroyable, et je te souhaite d'être couronnée de succès dans tous tes projets, tu le mérites !

Aux équipes soignantes

À tou(te)s les infirmier(e)s, aides soignant(e)s, ASH, kinés, diètes, secrétaires, cadres, technicien(ne)s et étudiants avec qui j'ai travaillé au cours de l'externat et de l'internat. Merci pour votre patience à notre égard, jeunes internes hésitants puis vieux internes pénibles. Vous faites du super boulot !

À mes cointernes

Marie, ce premier semestre nous a liées, et depuis je suis toujours ravie de te retrouver ! J'espère qu'on pourra faire ces restos tant attendus, je te souhaite plein de réussite dans tes projets.

Morgane ma Maman chat, merci de m'accompagner depuis le premier semestre, merci pour tout ce que tu fais encore pour m'aider. J'ai hâte de retravailler avec toi.

Fanny, Victor et Victor, Arnaud : j'ai passé un super semestre avec vous, merci. C'est vous les véritables internes du mois de Ducuing !

Colleen et Julien, un an et demi d'internat ensemble ! Comment je vais faire sans vous ? Merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre incroyable gentillesse, pour les longues soirées courriers, pour les après-midi débats, pour les super fiestas. Julien tu m'impressionnes autant que tu me fascines ! Colleen tu es une si belle personne, je suis très reconnaissante d'avoir la chance et l'honneur d'être ton amie.

Marie pour l'amour partagé de la gériatrie et de l'Aveyron, les planchas sur ta belle terrasse et ta serviette chat absolument magnifique. Chloé pour ta spontanéité et ta perf de Nacl au bras pour faire la visite du samedi.

Marine parce que ton sourire et ta joie de vivre valent bien un été à faire des courriers jusqu'à 22h en face des nuées d'étourneaux de Dieulafoy.

Ghali pour tous les fous rires avec toi, pour tous les bilans lipidiques prescrits sous la contrainte, et parce que juste une fois au chalet.

Anthony pour tes courriers au futur et Celine le vendredi aprem en fond sonore de mon recueil de thèse. Marion pour cette rencontre fabuleuse, pour ton talent d'artiste et tes idées qui résonnent avec les miennes. Vous deux pour la team Poufsouffle !

Jeanne pour nos débuts en HDJ ensemble avec notre calendrier de l'avent de tisanes dégueues. Timila pour ton aide et ta gentillesse, tu es adorable.

Ludivine ma bébé interne devenue grande pour tes présentations de patients « très très cardiaques ». Jeanne parce que tu vois le meilleur des autres et que tu es beaucoup trop mimi. Estelle parce tu m'impressionnes énormément, que tu es efficace ET trop cool ET sympa, bilan = obliger de t'aimer !

Ma princesse Sarah devenue reine, pour ta mignonnerie diabolique et ton sens de l'orga toujours au top. Thomas et Christopher pour les cafés « Dialyse Péritonéale » et le fun absolu des semaines passées avec vous.

Caroline, Guillaume, Jean et Mathilde. Pour toutes nos discussions du quotidien, entre réflexions idéologiques, militantes, pseudo-psycho ou beaucoup plus légères. Merci pour toutes les découvertes, pour les rires, pour le traditionnel café « bureau des plaintes ». On semblait très différents à la base mais nos atypies, nos forces et nos failles se sont super bien accordées. Votre écoute, votre empathie et votre solidarité à toutes épreuves m'ont été précieuses. Vous êtes de belles personnes, et je vous souhaite tout le bonheur du monde. Et il est complètement EXCLU qu'on ne se revoit pas après le stage, la chef a parlé !

A tous les internes de médecine interne et de maladies infectieuses. C'était un vrai plaisir d'apprendre à vos côtés. Vous êtes tous impressionnants d'intelligence de bienveillance. Merci à Camille, Thibault, Xavier, Sébastien, Thomas, Morgane, Marie, Kim, Stella, Marie, Gaspard, Tiphaine, Julien, Marie, Etienne, Giridesh, Colleen, Ondine, Xavier, Mélanie, Marie, Caroline, Yoann, Marion, Jon et Natasha...et tous les plus jeunes ! Merci à Camille, Clara et Juliette de m'avoir gentiment écoutée radoter sur ma thèse tous les vendredis à Ranguel ces derniers mois ! Un merci particulier à Marie P et Romain, pour votre compétence et votre extrême gentillesse, vous avez toute mon admiration. Merci à Ondine parce que tu es juste géniale, j'ai hâte de travailler avec toi ! Merci à Sébastien et Tiphaine d'avoir permis que cette Thèse existe, merci pour votre travail et vos conseils.

Aux patients et à leurs familles,

Qui sont les acteurs principaux de mon apprentissage de l'Humain. Merci de votre indulgence face à nos faiblesses.

À mes amis de toujours

Laurène les années et les kilomètres ne changent pas mon amour, te retrouver est toujours un aussi grand bonheur, merci d'être toi et d'être dans ma vie.

Caroline comment peut-on être une aussi bonne amie que toi ? Tu es généreuse, à l'écoute, et tu sais toujours toucher juste et bien (ET tu me fais le meilleur gâteau aux marrons-chantilly).

Jonathan tu es génialissime, je chéris tous les moments passés ensemble, tu me fais pleurer de rire.

Guillaume tu éveilles ma conscience sur plein de domaines et tu me régales à CHAQUE plat, c'est juste merveilleux !

Elise tu m'impressionnes beaucoup, tu sais exactement ce que tu veux et tu fais tout pour y accéder, toujours avec succès (par contre je te rappelle que tricher à la belotte ça ne compte pas !!)

Sylvain je ne sais pas comment tu fais mais tu arrives toujours à me toucher en plein cœur. Vous me manquez fort tous les deux et j'ai hâte qu'on puisse se refaire des vacances ensemble.

Florent et Jenna parce que vous êtes beaucoup trop chouettes et que je suis ravie que vous reveniez près de nous.

Manon ma romanetti parce que tu es une personne en or, une nana qui déchire, et que je tiens fors à toi. Passe vite nous voir !

A Léa, Laurie, Clara, Marine, Anouck, Céline, Mathilde, leurs frères et leurs parents. Merci pour les précieux moments partagés, pour les vacances et les soirées de folie, pour votre soutien et votre amitié. Vive l'Aveyron, l'accordéon et la croziflette.

A ma marraine Anne-Cécile et mon parrain Jean-François, merci de m'entourer de votre gentillesse et de votre générosité. Merci à mes parents pour cet excellent choix !

À ma famille

Merci à la meilleure équipe de cousines et cousins : Laeti, Fanny, Kevin, Hugo, Clara, Flore, Yann, Yohan, Maël, et vos chéri(e)s ! A quand la prochaine cousinade ?

Merci à mes oncles et tantes : Jeannette, Luc et Josy, Pierre Yves et Corinne, Nadine et Jean-Pierre. Merci à Mamie Lalie, Nadine et Lucas.

Merci à Nathalie, Christian, Pauline et Swann pour votre soutien et votre gentillesse. Merci à Ginette, Denis, Marie-Jeanne, Magali, Nicolas, Mathéo, Théo, Tristan, Margaux, Marie, Aurélien et leurs parents pour votre gentillesse et votre super accueil dans la famille.

Merci à Oscar pour toutes tes gentilles attentions de beau-frère et de tonton.

Merci à ma sœur Chloé et ma mère Sylvie pour leur relecture de ce travail. Et merci à Caroline pour me l'avoir proposé au moins 15 fois, mais que j'ai décidé d'exempter de cette tâche !

À Mamie Jeannette, Mamie Lulu, Papi Jeannot et Papi Paul.

Grandir entourée de votre amour m'a convaincue que les grands-parents sont les personnes les plus merveilleuses qui soient. C'est avant tout de là que vient mon goût de la Médecine et surtout de la Gériatrie. Quand j'ai envie de tout arrêter, il me suffit de regarder une Grand-Mère ou un Grand-Père et je suis à nouveau motivée. Merci d'être mon bio carburant ! Merci d'être vous, je vous aime.

À mon Papi Paul.

Tu es le premier qui m'a parlé de Thèse, alors que clairement moi ça ne m'intéressait que moyennement. Je sais combien tu aurais aimé y assister, et j'ai envie de croire que ce n'est pas un hasard si elle parle de cœur. Merci d'avoir bâti une si belle famille, et merci pour tout ce que tu nous as transmis. J'espère aujourd'hui mériter ma couronne de lauriers. Je t'aime.

À mon Papa et ma Maman.

Vous êtes les plus fabuleux parents de la terre et je suis infiniment chanceuse d'être votre fille. Merci pour votre amour, votre humour, votre sincérité et votre intégrité. Merci d'avoir toujours cru en moi, même et surtout quand je n'y croyais pas. Merci de m'avoir donné les clefs pour devenir l'adulte et le médecin que je suis et celle que j'aspire à devenir. Je vous aime.

À Louis, mon petit frère extraordinaire.

Être ta grande sœur a profondément influencé mon regard sur le monde, ma façon d'être, et sûrement le choix de mon métier. Plus le temps passe et plus tu m'impressionnes. Tu es devenu un adulte épanoui et plein d'humour, et aussi un super tonton ! Je suis fière de toi. Je t'aime et je serai toujours là pour toi.

À Chloé, ma petite sœur la plus géniale de l'univers tout entier.

La meilleure, la plus incroyable, mon modèle encore et encore ! Je ne me lasserai jamais de t'admirer. Merci pour tous les fous rires que tellement il y en a qu'on ne peut même plus les compter. Merci pour la beauté de ton âme, pour tous tes talents, pour ton soutien inconditionnel, pour les adorables attentions, pour les coups de gueules partagés. Ne grandis pas trop vite, on aura bien le temps pour la sagesse quand on sera de vieilles grandes-taties qui mangent des gaufrettes molles. Je t'aime et je te souhaite tout le bonheur du monde.

À Julien.

Merci d'être à mes côtés depuis si longtemps : 12 ans déjà ! Merci de me faire rire, de m'émerveiller et de m'aider à devenir une meilleure personne. Merci pour ta patience incroyable. Tu me soutiens depuis le tout début en faisant semblant de croire à tous mes « ok là c'est dur, mais après tu verras ça ira mieux ». J'ai bien conscience de tout ce que tu as fait et de tout ce à quoi tu as renoncé pour que je puisse faire ce que j'aime. Tu as assuré comme personne, et sans toi je ne serai jamais arrivée jusqu'ici. Tu es aussi un super Papa et je suis fière de former cette équipe avec toi. J'ai hâte de découvrir tout ce que nous allons encore construire ensemble. Tu es mon meilleur ami et l'amour de ma vie. Je t'aime pour toujours.

À Camille et Noé.

Je n'ai pas de plus grand bonheur ni de plus grande fierté que d'être votre Maman. Je vous aime.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les Hommes, mes confrères et mes consœurs m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	20
I. Etat des connaissances sur sclérodermie systémique et cœur.....	20
1. Généralités sur la sclérodermie systémique	20
1.1. Définition	20
1.2. Epidémiologie	20
1.3. Présentation Clinique	20
1.4. Classification	21
1.5. Physiopathologie	22
1.6. Outils diagnostiques et de suivi	22
1.7. Pronostic	23
1.8. Traitements	23
2. L'atteinte cardiaque dans la sclérodermie systémique.....	26
2.1. Généralités	26
2.2. Les différentes présentations de l'atteinte cardiaque primitive	26
2.2.1. Péricarde.....	26
2.2.2. Myocarde.....	26
2.2.3. Troubles du rythme et de la conduction	28
2.2.4. Valvulopathies	28
2.3. Coronaropathie et sclérodermie systémique	29
2.4. Atteinte cardiaque secondaire à d'autres atteintes viscérales	30
2.4.1. Rein et sclérodermie systémique	30
2.4.2 Atteinte cardiaque et hypertension pulmonaire.....	31
3. Epidémiologie de l'atteinte cardiaque dans la sclérodermie systémique	33
3.1. Prévalence de l'atteinte cardiaque globale	33
3.2. Prévalence de l'atteinte cardiaque asymptomatique	36
3.3 Facteurs de risques associés à la survenue d'une atteinte cardiaque et de ses différentes présentations	36
4. Outils de diagnostic et de suivi de l'atteinte cardiaque	37
4.1. Définition de l'insuffisance cardiaque toutes pathologies confondues	37
4.2. Recommandations pour le diagnostic et le suivi de l'atteinte cardiaque dans la sclérodermie systémique	37
4.3. Les enzymes cardiaques	38
4.3.1 NT-proBNP.....	38

4.3.2. Troponine et CK.....	39
4.4. Electrocardiogramme et Holter-ECG.....	39
4.5. Echographie cardiaque transthoracique.....	40
4.6. IRM cardiaque.....	40
4.6. Autres examens	41
4.7. Les paramètres liés à la morbi-mortalité cardiaque	42
5. Pronostic.....	42
6. Prise en charge thérapeutique	43
MATERIEL ET METHODES	46
I. Schéma de l'étude	46
II. Source de la population et population étudiée	46
III. Données recueillies	47
1. Antécédents	47
2. Paramètres des systèmes extra-cardiaques.....	47
3. Paramètres du système cardiaque.....	48
4. Paramètres biologiques.....	49
5. Mortalité.....	49
IV. Critères de jugement.....	49
V. Analyses statistiques	50
VI. Considérations réglementaires et éthiques.....	51
RESULTATS	52
I. Description de la population	52
II. Incidence de l'atteinte cardiaque sévère	58
III. Analyses descriptives.....	62
1. Atteinte cardiaque.....	62
2. Atteinte cardiaque sévère	62
IV. Facteurs liés à l'atteinte cardiaque et l'atteinte cardiaque sévère.....	65
1. Analyse univariée	65
2. Analyse multivariée	65
V. Survie.....	67
1. Hospitalisations	67
2. Mortalité.....	68
2.1. Atteinte cardiaque.....	68
2.2. Atteinte cardiaque sévère	68
2.3. Hypertension pulmonaire	68
2.4. Atteinte péricardique	68

DISCUSSION	72
I. Résumé et explications des résultats principaux	72
1. Incidence de l'atteinte cardiaque et de l'atteinte cardiaque sévère	72
2. Facteurs associés à l'atteinte cardiaque sévère	72
3. Pronostic.....	74
II. Résumé et explications des résultats complémentaires.....	75
1. Incidence de l'atteinte cardiaque.....	75
2. Analyses descriptives.....	75
2. Facteurs associés à l'atteinte cardiaque	78
3. Pronostic.....	78
4. Autres résultats intéressants.....	78
III. Forces et limites de l'étude	79
1. Forces de l'étude	79
2. Limites	79
CONCLUSION	81
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	82
ANNEXES	93
RESUME EN ANGLAIS	Erreur ! Signet non défini.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : Critères de Classification ACR/EULAR 2013 de la Sclérodémie systémique, d'après le Plan national de diagnostic et de soins 2020	21
Tableau 2 : Traitement de la sclérodémie systémique selon l'organe atteint d'après le Plan national de diagnostic et de soins 2020	23
Tableau 3 : Prévalence de l'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique	34
Tableau 4 : Mesures échocardiographiques recommandées dans la sclérodémie systémique	40
Tableau 5 : Antécédents des patients et caractéristiques de la sclérodémie systémique	53
Tableau 6 : Description des anomalies cardiaques non comprises dans la définition d'atteinte cardiaque	63
Tableau 7 : Facteurs associés à la survenue d'une atteinte cardiaque et atteinte cardiaque sévère en analyse multivariée	66
Tableau 8 : Détails des hospitalisations pour motif cardio-vasculaire	67
Figure 1 : Diagramme de flux.....	57
Figure 2 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque	59
Figure 3 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque sévère	59
Figure 4 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque selon la forme cutanée de sclérodémie systémique.....	60
Figure 5 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque sévère selon la forme cutanée de sclérodémie systémique.....	60
Figure 6 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque selon la présence ou l'absence d'anticorps anti-centromères.....	61
Figure 7 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque sévère selon la présence d'anticorps anti-centromères.....	61
Figure 8 : Survie des patients avec atteinte cardiaque	69
Figure 9 : Survie des patients avec atteinte cardiaque sévère	70
Figure 10 : Survie des patients avec une hypertension pulmonaire	71
Figure 11 : Survie des patients avec une atteinte péricardique	71
Tableau A1 : Signes cliniques et paramètres biologiques du système cardiaque.....	93
Tableau A2 : Facteurs associés à la survenue d'une atteinte cardiaque et atteinte cardiaque sévère en analyse univariée	95

ABREVIATIONS

ACAN : Anticorps anti-nucléaires
ACR : Collège Américain de Rhumatologie
ADN : Acide désoxyribonucléique
ANCA : Anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles
ARA2 : Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II
AVC : Accident vasculaire cérébral
BNP : Peptide natriuretic de type B
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CK : Créatine kinase
CK MB : Créatine kinase MB
CRP : Protéine C-réactive
CRS : Crise rénale sclérodermique
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
ECG : Electrocardiogramme
EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires
ENA : Antigènes nucléaires solubles
ESC : Société Européenne de Cardiologie
ETT : échographie cardiaque transthoracique
EULAR : Alliance Européenne des Associations pour la Rhumatologie
FAI²R : Filière de santé des maladies auto-immunes et des maladies auto-inflammatoires rares
FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
HEp-2 : cellules épithéliales humaines provenant d'une lignée de cellules cancéreuses
HR : Hazard Ratio
HTA : Hypertension artérielle
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HTP : Hypertension pulmonaire
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%
IDM : Infarctus du myocarde
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IRM : Imagerie par résonance magnétique
NT-proBNP : fragment N terminal du pro peptide natriurétique de type B
NYHA : New York Heart Association
OR : Odd Ratio
PAD : Pression artérielle diastolique
PAPm : Pression moyenne de l'artère pulmonaire
PAPs : Pression de l'artère pulmonaire en systole
PAS : Pression artérielle systolique
PID : Pneumopathie interstitielle diffuse
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNDS : Protocole national de diagnostic et de soins
SAPL : Syndrome des anti-phospholipides
SMR : Ratio standardisé de mortalité
ScS : Sclérodemie systémique
ScScl : Sclérodemie systémique cutanée limitée

ScScd : Sclérodémie systémique cutanée diffuse
Sivd : Septum inter-ventriculaire en diastole
SLG : Strain longitudinal global
TEP : Tomographie par émission de positons
TGF : Facteur de croissance transformant
VEGF : Facteur de croissance de l'endothelium vasculaire
Vitesse max d'IT : Vitesse maximal d'insuffisance tricuspide

INTRODUCTION

I. Etat des connaissances sur sclérodermie systémique et cœur

1. Généralités sur la sclérodermie systémique

1.1. Définition

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare du tissu conjonctif et des micro-vaisseaux. Elle se caractérise par un processus de fibrose des tissus soutenant les organes, une microvasculopathie généralisée et des anomalies de l'immunité innée et acquise (1,2). Le durcissement de la peau est une des particularités de la sclérodermie systémique. Le nom « sclérodermie » vient d'ailleurs de la conjonction de deux termes grecs σκλήρωσις (sclerosis) qui signifie « durcissement » et δέρμα (derma), « la peau » (3).

1.2. Epidémiologie

Il s'agit d'une pathologie à prédominance féminine avec un sex ratio de 3 à 8 femmes pour 1 homme. Les premiers signes hors phénomène de Raynaud surviennent entre 40 et 60 ans. La prévalence de la sclérodermie systémique chez l'adulte est de 130 à 228 cas par million d'habitants en France (1).

1.3. Présentation Clinique

La présentation clinique typique de la sclérodermie systémique est constituée d'une vasculopathie digitale accompagnée d'anomalies cutanées. Plusieurs signes peuvent être associés, parmi lesquels un phénomène de Raynaud quasiment toujours présent et initiant souvent la maladie, une sclérose cutanée, des télangiectasies, des calcinose sous cutanées, des ulcérations cutanées et des ischémies digitales.

L'atteinte du système cardio-respiratoire peut prendre la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) évoluant vers la fibrose, d'une hypertension pulmonaire (HTP) et/ou d'une atteinte cardiaque. Le reflux gastro-œsophagien et les troubles moteurs du tube digestif sont fréquents. La crise rénale sclérodermique est plus rare. Les autres manifestations sont arthro-tendineuses, musculaires et neurologiques centrales ou périphériques (1).

Les atteintes viscérales non cutanées surviennent principalement dans les trois à cinq premières années d'évolution de la maladie, sauf l'hypertension pulmonaire qui peut se développer plus tardivement (1). La sclérodermie systémique s'associe parfois à une

cholangite biliaire primitive, une myosite auto-immune, un lupus ou une polyarthrite rhumatoïde.

1.4. Classification

La sclérodermie systémique fait partie de la famille des connectivites. Selon l'étendue de l'atteinte cutanée, deux formes sont décrites par LeRoy et al. en 2001 (4) : la sclérodermie systémique cutanée limitée (ScScl), dans laquelle les lésions cutanées sont distales, ne remontant pas au-dessus des coudes et des genoux, et la sclérodermie systémique cutanée diffuse (ScScd) où les lésions cutanées touchent également les racines des membres et le tronc. La sclérodermie systémique sine scleroderma est une entité rare au cours de laquelle il n'existe pas de sclérose cutanée. Les complications viscérales s'associent plus volontiers à la sclérodermie systémique cutanée diffuse (1).

Les critères de classification plus récents du groupe Collège Américain de Rhumatologie (ACR)/ Alliance Européenne des Associations pour la Rhumatologie (EULAR) (5) tiennent compte de la vasculopathie digitale, de l'atteinte pulmonaire et de la présence d'auto-anticorps des sclérodermies (tableau 1).

Tableau 1 : Critères de Classification ACR/EULAR 2013 de la Sclérodermie systémique, d'après le Plan national de diagnostic et de soins 2020 de la sclérodermie systémique (1)

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

* Le critère peut être retenu s'il est présent à un moment au moins de l'histoire clinique.

Le poids de chaque item présent doit être associé pour obtenir un score total. Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.

ARN : acide ribonucléique ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; ScS : sclérodermie systémique.

1.5. Physiopathologie

La pathogénèse de la sclérodermie systémique n'est pas complètement élucidée. Elle associe des facteurs génétiques, environnementaux et auto-immuns. L'exposition à la silice ou aux solvants est un facteur de risque reconnu, pouvant mener à une reconnaissance en tant que maladie professionnelle (2).

Les acteurs majeurs dans le développement de la maladie sont les cellules endothéliales, les fibroblastes et les cellules de l'immunité innée et adaptative. Les interactions entre ces acteurs, via notamment le facteur de croissance transformant (TGF) bêta, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), des auto-anticorps et des cytokines pro-inflammatoires entraînent une vasoconstriction, des anomalies de l'angiogenèse, un recrutement du système immunitaire et à la synthèse excessive de collagène conduisant à la fibrose des tissus. Le stress oxydatif semble jouer un rôle clé à différents niveaux de la maladie (2).

1.6. Outils diagnostiques et de suivi

Les examens complémentaires utiles pour la confirmation du diagnostic de sclérodermie systémique sont la capillaroscopie péri-unguéale et la recherche d'anticorps associés à la sclérodermie systémique.

Les anomalies visibles en capillaroscopie peuvent prendre un aspect nommé « paysage sclérodermique ». Cutolo et al. (6) classent les profils d'anomalies capillaroscopiques en trois stades : précoce, actif et tardif en fonction de la proportion de mégacapillaires, d'hémorragies, de plages désertes et de la désorganisation de l'architecture capillaire.

Le reste du bilan initial doit s'attacher à rechercher les atteintes d'organes de la maladie. En plus de l'examen clinique, est réalisé au moins un bilan biologique comprenant un ionogramme sanguin, créatininémie, urémie, glycémie à jeun, calcémie, phosphorémie, albuminémie, bilan hépatique, protéine C-réactive (CRP), créatine kinase (CK), fragment N terminal du pro peptide natriurétique de type B (NT-proBNP), numération formule sanguine, thyroïdostimuline (TSH), ferritinémie, bandelette urinaire, ainsi qu'un électrocardiogramme (ECG), une échographie cardiaque transthoracique (ETT), des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) avec mesure de capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et une imagerie thoracique (radiographie thoracique de face ou scanner thoracique sans injection de produit de contraste) (1).

La sclérodermie systémique est une maladie chronique dont les complications, notamment l'hypertension pulmonaire, peuvent survenir très longtemps après le diagnostic. Cette pathologie nécessite donc une surveillance à vie. Celle-ci permet de dépister les potentielles nouvelles atteintes d'organes et de suivre l'évolution des complications déjà installées. En plus de l'examen clinique, les examens paracliniques effectués au diagnostic à la recherche d'une atteinte d'organe doivent être répétés. Le suivi comprend au moins un ECG, des explorations fonctionnelles respiratoires, une imagerie thoracique et une ETT. Les autres examens sont guidés par la clinique (1). Le rythme du suivi dépend de l'état clinique du patient,

de la sévérité de la maladie et des traitements utilisés, et sera détaillé pour l'atteinte cardiaque dans la suite de ce travail.

1.7. Pronostic

Le pronostic fonctionnel de la sclérodermie systémique est majeur, en particulier via la vasculopathie digitale, la fibrose cutanée et l'atteinte digestive qui sont les atteintes les plus fréquentes et qui ont un retentissement important sur la qualité de vie des patients (7).

La mortalité générale dans cette maladie est difficile à définir du fait de l'hétérogénéité des présentations cliniques. En 2012 la méta-analyse sur 40 ans de Elhai et al. retrouve un ration standardisé de mortalité (SMR) de 3,53, soit une augmentation de 250 % du risque de décès par rapport aux sujets sains de même âge et de même sexe (8). De Almeida Chaves et al. (9) retrouvent en 2019 un SMR de 1,85 (IC 95% [1,45 ; 2,34]) dans une cohorte de 375 patients Français ayant une sclérodermie systémique suivis pendant 18 ans.

Le pronostic dépend directement de l'étendue de l'atteinte cutanée et de la présence d'une ou plusieurs atteintes viscérales. Steen et al. en 2000 (10) retrouvent un taux de survie cumulative de 54 % à 9 ans chez les patients avec un score cutané de Rodnan supérieur à 40. Dans la même étude, le taux de survie cumulatif à 9 ans des patients avec une sclérodermie systémique cutanée diffuse est estimé à 38 % en cas d'atteinte sévère d'organes, contre 72 % sans atteinte sévère (10).

Dans l'étude de Tyndall et al. les principales causes de mortalité liées à la maladie étaient la fibrose pulmonaire, l'hypertension pulmonaire et l'atteinte cardiaque (arythmie, péricardite, insuffisance cardiaque gauche et ou droite), qui représentaient respectivement 35 %, 26 % et 26 % des décès liés à la sclérodermie systémique (11). Les autres causes majeures de décès étaient les infections, les cancers et les événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque gauche ou arythmie non liés à la ScS, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire). Les patients qui ne présentent pas d'atteinte pulmonaire, cardiaque ou rénale après 3 ans d'évolution ont une survie comparable à celle de la population générale (12).

1.8. Traitements

Les traitements recommandés par le Plan national de diagnostic et de soins selon l'organe atteint sont cités dans le tableau 2.

Le traitement de la vasculopathie digitale est symptomatique et repose sur les conseils de protection contre le froid et des inhibiteurs calciques associés aux soins locaux et à des vasodilatateurs puissants en cas de troubles trophiques. Le processus de sclérose cutanée peut être dans certains cas ralenti par l'utilisation d'immunosuppresseurs.

Les atteintes articulaires, musculaires, et pulmonaires sévères requièrent l'emploi de la corticothérapie orale et des immunosuppresseurs comme le METHOTREXATE, le LEFLUNOMIDE, le MYCOPHENOLATE MOFETIL, le CYCLOPHOSPHAMIDE ou le RITUXIMAB. Le NINTEDANIB est un anti-fibrosant qui peut être indiqué dans le traitement d'une

pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication (13). L'hypertension pulmonaire est prise en charge par les spécialistes à l'aide des thérapeutiques de l'HTP de type I notamment les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5, les agonistes des récepteurs à la prostacycline et les analogues de la prostacycline. Le traitement de la crise rénale sclérodermique est une urgence vitale est repose principalement sur de fortes doses d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et le recours fréquent à l'épuration extra-rénale. Les inhibiteurs des pompes à protons sont largement utilisés dans l'atteinte digestive, qui justifie parfois la prescription de prokinétiques et d'une alimentation artificielle et en cas de pullulation microbienne d'un traitement antibiotique séquentiel. Dans les situations extrêmes, la transplantation cardiaque, pulmonaire ou rénale peuvent être envisagées (1).

Devant une ScS cutanée diffuse récente rapidement évolutive avec atteinte viscérale sévère, une intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être proposée après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire nationale Maladie Auto-immunes et Thérapie Cellulaire (MATHEC) (1). Il s'agit du seul traitement ayant montré une amélioration de la morbi-mortalité dans la sclérodermie systémique (14–16).

La prise en charge thérapeutique de l'atteinte cardiaque sera détaillée ultérieurement.

Tableau 2 : Traitement de la sclérodémie systémique selon l'organe atteint, d'après le Plan national de diagnostic et de soins 2020 de la sclérodémie systémique (1)

MMF : mycophenolate mofetil ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; IV : intraveineux

Manifestations	Traitement	Manifestations	Traitement
Atteinte vasculaire périphérique	Inhibiteurs calciques Analogues de la prostacycline Antagonistes des récepteurs A et B de l'endothéline : Bosentan (prévention de la survenue de nouvelles ulcérations digitales) Inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase : sildénafil (cicatrisation des ulcérations digitales) Anti-agrégants plaquettaires à discuter si macroangioopathie	Hypertension artérielle pulmonaire	Oxygénothérapie Diurétiques Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan, ambrisentan Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : sildénafil, tadalafil Agonistes de Récepteurs de la prostacycline : séléxipag Analogues de la prostacycline : epoprostenol, tréprostinil Atrioseptostomie Transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire
Atteinte cutanée	Méthotrexate MMF Cyclophosphamide Intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques si forme diffuse sévère et évolutive après validation de l'indication en RCP (voir Annexe 4)	Cœur	Inhibiteurs calciques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou inhibiteur de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine II, Bêta-bloquants Diurétiques- Antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes Anti-arythmiques Défibrillateur implantable/ stimulateur Parfois immunosuppresseurs si myocardite Transplantation cardiaque
Atteinte articulaire	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens si pas d'atteinte digestive haute Corticoïdes à faible dose (≤ 10 mg/j) Méthotrexate Léflunomide Traitements biologiques ciblés seulement si polyarthrite réfractaire : abatacept, rituximab, tocilizumab	Crise rénale	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Inhibiteurs calciques par voie intraveineuse Epuration extra-rénale Transplantation rénale
Myopathie inflammatoire	Corticothérapie orale Méthotrexate Immunoglobulines intraveineuses	Atteinte digestive	Œsophage : inhibiteurs de la pompe à protons, prokinétiques (métoclopramide, dompéridone) Estomac : inhibiteurs de la pompe à protons, érythromycine (125 à 250 mgx2/j), acide clavulanique, prokinétique (métoclopramide, métopimazine) Grêle : si troubles moteurs et/ou pseudo-obstruction intestinale, octréotide (50 à 100 µg/j) Colique : si constipation, alimentation équilibrée en fibres et en mucilages, hydratation satisfaisante, activités physiques régulières, laxatifs et lavements évacuateurs, prokinétiques pour une durée limitée (métoclopramide, dompéridone) Alimentation entérale et parentérale : en cas d'atteinte sévère du grêle ou troubles de la déglutition Puillulation microbienne du grêle : antibiothérapie séquentielle (3 antibiotiques parmi amoxicilline, métronidazole, fluoroquinolones, gentamicine...)
Pneumopathie infiltrante diffuse	MMF Cyclophosphamide IV, relai azathioprine ou MMF Corticothérapie à faible dose (10 à 15 mg mg/j) (discutée) Rituximab Nintédanib Oxygénothérapie Transplantation pulmonaire		

2. L'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique

2.1. Généralités

L'atteinte cardiaque est une complication redoutable de la sclérodémie systémique. Ses mécanismes et ses présentations cliniques sont multiples.

Les trois tuniques cardiaques peuvent être touchées. L'atteinte myocardique primitive représente l'atteinte la plus spécifique. Longtemps infra-clinique, elle peut être responsable d'une insuffisance diastolique et plus rarement systolique, de troubles de la conduction et du rythme. L'atteinte péricardique est fréquente. Les valvulopathies sont plus exceptionnelles. L'association entre la sclérodémie systémique et un sur-risque de coronaropathie reste débattu (17–20).

En dehors de ces atteintes dites primitives, il existe des cardiopathies secondaires aux autres atteintes viscérales. Il s'agit du retentissement cardiaque de l'HTP du groupe I, de l'HTP du groupe III compliquant une pneumopathie interstitielle diffuse ou des conséquences cardiaques de la crise rénale sclérodémique et de l'insuffisance rénale chronique (18).

2.2. Les différentes présentations de l'atteinte cardiaque primitive

2.2.1. Péricarde

L'atteinte péricardique est fréquente mais en majorité asymptomatique (17,21). La péricardite aiguë, isolée ou récidivante, la tamponnade et la péricardite chronique constrictives sont les différentes manifestations cliniques rencontrées (22). Ces présentations correspondent sur des données d'autopsies à un épanchement péricardique, une péricardite fibreuse, fibrineuse ou des adhérences péricardiques (23).

La prévalence de la pathologie péricardique est évaluée à 11,4 % chez l'ensemble des patients sclérodémiques, symptomatiques ou non (24). Chez les patients sclérodémiques sans symptôme péricardique, un épanchement péricardique est retrouvé dans 15 % des cas contre 3,8 % chez des sujets contrôles (25). Cette prévalence peut s'élever à 72 % sur les séries d'autopsies (26). L'atteinte péricardique pourrait être un facteur de mauvais pronostic dans la sclérodémie systémique, avec dans une étude espagnole (27), une survie cumulée à 10 ans de 24 % en présence d'un épanchement péricardique contre 82 %, en son absence ($p = 0,004$).

2.2.2. Myocarde

L'altération du tissu myocardique est la conséquence, comme dans les autres organes, de mécanismes d'ischémie-reperfusion, de fibrose et d'inflammation. Des épisodes répétés de vasospasme artériolaire et une insuffisance de réserve coronarienne sont responsables d'ischémie intermittente ou définitive. Ces phénomènes itératifs d'ischémie-reperfusion entraînent l'apparition de multiples zones de fibrose et de nécrose focales au sein de myocarde. Cette vasculopathie est non systématisée à un territoire coronarien et survient

indépendamment d'une pathologie coronarienne athéromateuse (18,19,28). Le deuxième grand mécanisme à l'origine de l'atteinte myocardique est la fibrose. La fibrose myocardique est la forme la plus caractéristique de cardiopathie primitive liée à la sclérodermie systémique (19). Il existe fréquemment un chevauchement entre les phénomènes d'ischémie-reperfusion et de fibrose lors de la constitution de ces lésions myocardiques. Enfin, le muscle cardiaque peut être lésé par la formation d'un infiltrat inflammatoire via le recrutement des cellules du système immunitaire, en particulier dans la myocardite aiguë (29). Celle-ci peut ensuite évoluer vers une fibrose myocardique.

La fibrose et les altérations de la microperfusion myocardique sont courantes chez les patients atteints de sclérodermie systémique mais sont plus rarement responsables d'une insuffisance cardiaque cliniquement décelable (18).

L'insuffisance diastolique correspond à une altération du remplissage ventriculaire par défaut de sa compliance. Elle peut rester longtemps asymptomatique. Quand elle est évoluée, elle retentit sur les systèmes d'amont et conduit à une dilatation auriculaire et aux troubles du rythme qui y sont associés, à une congestion du système veineux, un œdème pulmonaire et une dysfonction ventriculaire systolique (19). De nombreuses études ont montré une fréquence majorée de dysfonction diastolique dans la sclérodermie systémique (30–32). Selon la définition choisie, elle est retrouvée entre 17 % et 63 % des patients (24,33,34).

Certains auteurs affirment que les anomalies observées en diastole ne sont pas primitives mais uniquement secondaires à d'autres atteintes comme l'HTP et la cardiopathie ischémique, puisqu'ils ne constatent pas de différence de fonction diastolique du ventricule gauche entre les sujets sclérodermiques et sains lorsque ces pathologies sont exclues (35). A l'inverse, d'autres auteurs retrouvent toujours une proportion majorée d'insuffisance diastolique chez les patients sclérodermiques lorsqu'ils excluent ces facteurs confondants (36).

L'altération de la fonction systolique du ventricule gauche est plus rare, évaluée entre 1,4 % (37) et 6 % (24,38,39). Son association indépendante avec la sclérodermie systémique est moins bien démontrée, et pour certains auteurs difficile à différencier de la cardiopathie ischémique (20).

Les deux ventricules sont susceptibles d'être atteints (40–42). La dilatation du ventricule droit et sa dysfonction diastolique et systolique peuvent être le reflet d'une insuffisance ventriculaire gauche, d'une hypertension pulmonaire ou d'une pneumopathie interstitielle diffuse associée via l'augmentation des pressions artérielles pulmonaires qu'elles entraînent (19,43). Mais l'atteinte du cœur droit peut également être primitive, par les mêmes mécanismes ischémiques et fibrosants que dans le cœur gauche. Des anomalies du ventricule droit sont observées chez les patients indépendamment d'une hypertension pulmonaire (32,42).

La myocardite aiguë se rencontre préférentiellement dans les formes de sclérodermie systémique associées à une myosite auto-immune (19), mais elle peut être isolée. Elle peut se compliquer de cardiomyopathie dilatée séquellaire (44). Le pronostic des myocardites aiguës associées à la sclérodermie est moins bon que dans d'autres pathologies auto-immunes (45).

La cardiopathie restrictive est une forme rare de cardiomyopathie pouvant compliquer la sclérodémie systémique. Elle est caractérisée par une mauvaise compliance ventriculaire en diastole (44).

2.2.3. Troubles du rythme et de la conduction

La survenue de troubles du rythme et de la conduction dans la sclérodémie est due à la combinaison entre une atteinte du système nerveux autonome et des mécanismes d'ischémie-fibrose du myocarde et des voies de conduction (17,20).

La réalisation d'ECG systématiques retrouve des anomalies chez 28 à 52 % des patients (24,46–48). La tachycardie, l'arythmie supraventriculaires et les blocs de branche sont les plus rencontrés (19,43). L'enregistrement d'un holter ECG sur 24h permet d'améliorer leur détection. Dans l'étude de Ferri et al. (49) menée chez 53 patients, une arythmie est retrouvée à l'ECG chez 30 % des patients. Si un holter-ECG est réalisé, ce chiffre passe à 60 % pour les troubles du rythme supra-ventriculaires et 90 % pour les arythmies ventriculaires. L'arythmie ventriculaire est associée à un plus grand risque de décès notamment par mort subite (47).

Les troubles de la conduction sont fréquemment asymptomatiques. Ils peuvent être retrouvés chez 45 % des patients (24). La présence d'un bloc de branche droit a néanmoins été mise en évidence comme facteur prédictif de mortalité, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires associés (48).

Certaines de ces anomalies sont sévères et nécessitent la mise en place d'un appareillage cardiaque pacemaker ou défibrillateur automatique implantable (DAI). Il est parfois difficile de distinguer les arythmies et troubles de conductions spécifiques de la sclérodémie et ceux en rapport avec une cardiopathie ischémique (20).

2.2.4. Valvulopathies

Les valvulopathies significatives ne sont pas communes dans la sclérodémie systémique (19,22,50,51). L'atteinte valvulaire est majoritairement liée à une atteinte myocardique avancée (52) et la physiopathologie en est mal connue. Des formes d'endocardites non infectieuses dites de « Libman Sacks » comme décrites dans le lupus et le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) sont rencontrées dans la sclérodémie systémique mais elles restent exceptionnelles (53–55).

La valve mitrale est la plus touchée, sous forme de végétations (14 %) ou d'épaississements nodulaires (28 %) sur les séries d'autopsies (23,52). Le prolapsus de la valve mitrale est retrouvé chez 17% des patients (56) et l'insuffisance mitrale chez 48 à 67% des patients (24,25). L'insuffisance aortique est moins fréquente, évaluée entre 18 % et 30 % des patients (24,25). Enfin, certains auteurs évoquent un sur-risque de rétrécissement aortique chez les patients avec une sclérodémie systémique (51,57).

2.3. Coronaropathie et sclérodémie systémique

L'association de la sclérodémie systémique à un sur-risque d'infarctus du myocarde (IDM) a été rapportée dans plusieurs études (58–60), ainsi que l'association avec plus de pathologies ischémiques artérielles périphériques (58,59), d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (58) et de lésions d'athérosclérose (61,62). Plusieurs auteurs intègrent la pathologie coronarienne dans la définition de l'atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique (19,63,64).

La prévalence de la pathologie coronarienne (angor ou IDM) dans une population de 111 patients avec une sclérodémie systémique est retrouvée à 12 % versus 4 % chez les témoins ($p = 0,03$), et la pathologie vasculaire ischémique périphérique (artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou thrombose artérielle périphérique) à 9 % versus 0 % chez les témoins ($p = 0,003$) (59). L'étude de Man et al. (58) retrouve chez 865 patients sclérodermiques un taux d'incidence d'infarctus du myocarde de 4,4 pour 1000 personnes-années et d'AVC de 4,8 pour 1000 personnes-années versus 2,5 et 2,5 dans une population contrôle appariée sur l'âge et le sexe avec ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires. Le Hazard Ratio (HR) ajusté était de 1,80 (IC 95% [1,07 ; 3,05]) pour l'IDM et 2,61 (IC 95% [1,54 ; 4,44]) pour l'AVC. Une autre étude sur 1344 patients met en évidence la sclérodémie systémique comme un facteur de risque indépendant d'infarctus du myocarde avec un HR de 2,45 (60).

Si l'atteinte microcirculatoire est bien connue au cours de la sclérodémie et fait partie intégrante de la pathogénie de l'atteinte myocardique (18), le mécanisme de l'atteinte macrovasculaire reste mal compris. L'hypothèse principale repose sur la dysfonction endothéliale, qui joue un rôle central à la fois dans la sclérodémie systémique et dans l'athérosclérose. A travers des mécanismes de remodelage, de fibrose et d'inflammation, elle entraînerait une rigidité artérielle. Des études ont également exploré le rôle potentiel des anticorps anti-phospholipides, de la cryoglobulinémie et de l'homocystéinémie (64). Selon certains auteurs, le phénomène d'athérosclérose accélérée existerait dans la sclérodémie systémique indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire (58), mais l'association avec ces mêmes facteurs de risque précipiterait la survenue d'une macrovasculopathie significative et par conséquent le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires (62–64).

Des marqueurs déjà utilisés en population générale ont été proposés dans la sclérodémie systémique, comme le « coronary artery calcium score » qui permet de quantifier l'athérome coronaire à partir d'un scanner cardiaque sans injection (65).

Une des problématiques soulevées par Bissel et al. (20) dans leur méta-analyse est la difficulté à distinguer les anomalies cardiaques liées à une cardiopathie ischémique et celles liées à la sclérodémie systémique de façon dite « primitive ». En effet la majorité des études portant sur le cœur dans la sclérodémie systémique n'exclue pas les patients ayant une coronaropathie préexistante ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires. Ceci influence significativement le recensement des anomalies diastoliques, systoliques, des arythmies et des troubles de la conduction comme signes d'une atteinte cardiaque de la sclérodémie. D'un

autre côté, si la cardiopathie ischémique est elle-même liée à la sclérodémie systémique, alors il est légitime d'intégrer tous ces éléments dans la définition de l'atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique.

2.4. Atteinte cardiaque secondaire à d'autres atteintes viscérales

2.4.1. Rein et sclérodémie systémique

La crise rénale sclérodémique (CRS) est une des atteintes d'organe les plus sévères de la sclérodémie systémique. Sa prévalence est estimée à 5 % dans les formes cutanées diffuses, et 2 % dans les formes cutanées limitées (39). Cliniquement, la crise rénale sclérodémique se manifeste par la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) modérée à sévère associée à une insuffisance rénale aiguë fréquemment oligo-anurique. Peuvent s'associer une encéphalopathie, une rétinopathie hypertensive, une insuffisance cardiaque aiguë et/ou des signes de micro-angiopathie thrombotique dont la présence est associée à un mauvais pronostic (66–68). Le risque de décès est évalué entre 31 et 50 % à 5 ans (58).

Dans 10 % des cas, la crise rénale est normotensive (66,68). Elle est alors associée à une plus grande proportion de microangiopathie thrombotique (90 % versus 38 %) et une mortalité importante, avec une survie à 1 an évaluée à 13 % dans la crise rénale normotensive, et à 35 % dans la crise rénale sclérodémique hypertensive (69). Pour certains auteurs, l'atteinte cardiaque primitive de la sclérodémie pourrait être un facteur de risque de survenue de crise rénale sclérodémique (70).

Les autres manifestations rénales de la sclérodémie sont les glomérulonéphrites liées aux anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA), les glomérulonéphrites extra-membraneuses associées à la D-pénicillamine, une protéinurie et/ou une altération de la fonction rénale isolées ou associées à d'autres atteintes viscérales (66).

L'atteinte cardiaque secondaire aux complications rénales peut être expliquée par les syndromes cardio-rénaux de type 3 et 4.

Le syndrome cardio-rénal de type 3 représente une défaillance cardiaque aiguë dans un contexte d'insuffisance rénale aiguë. Les mécanismes en jeu sont la survenue d'une surcharge hydrosodée rapide entraînant un œdème aigu pulmonaire, d'une poussée hypertensive à l'origine d'une augmentation brutale de la post-charge ventriculaire gauche et d'hyperkaliémie responsable de troubles du rythme cardiaque. L'hyperurémie peut conduire à des péricardites urémiques et à une dépression myocardique. L'acidose métabolique a un effet inotrope négatif. L'activation du système rénine-angiotensine entraîne une puissante vasoconstriction périphérique pouvant mener à une souffrance cardiaque ischémique (71). Il est important de réévaluer à distance les patients sclérodémiques ayant présenté une décompensation cardiaque en contexte d'insuffisance rénale aiguë, notamment après une CRS, pour s'assurer de l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente.

Le syndrome cardio-rénal de type 4 correspond aux conséquences cardiaques de l'insuffisance rénale chronique. L'insuffisance rénale chronique sévère est responsable d'hypertrophie ventriculaire, d'insuffisance diastolique et de sur-risque d'évènements cardio-vasculaires via une surcharge volémique prolongée, l'activation du système rénine angiotensine, l'accumulation de toxines urémiques, l'anémie, les anomalies du métabolisme phospho-calcique, la génération d'une inflammation chronique et la dénutrition (71).

2.4.2 Atteinte cardiaque et hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire est une complication sévère de la sclérodermie systémique. Sa prévalence est estimée entre 7 et 12 % (72–74). Il s'agit d'une des principales causes de décès liées à la sclérodermie avec la pneumopathie interstitielle diffuse et l'atteinte cardiaque primitive (8,11,12,75). Le taux de survie à 3 ans des patients ayant une hypertension pulmonaire associée à la sclérodermie systémique était de 52 % (IC 95% [47 ; 58%]) dans une méta-analyse de 2013 (76).

L'hypertension pulmonaire est souvent considérée comme une complication tardive de la sclérodermie systémique, mais elle peut se déclarer tôt dans l'histoire de la maladie (77). Une étude française menée chez 78 patients avec une ScS compliquée d'hypertension pulmonaire (HTP) retrouve une survenue moyenne de l'HTP après une durée moyenne de 6,3 ans (+-6,6) après le diagnostic de ScS. La survenue précoce d'une hypertension pulmonaire, c'est-à-dire dans les 5 ans suivant le diagnostic, était retrouvée chez 55,1 % des 78 patients inclus et survenait dans les formes cutanées limitées et diffuses (77).

L'hypertension pulmonaire est définie selon les recommandations de l'ESC 2015 (72) par une pression moyenne de repos dans l'artère pulmonaire (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg. Une nouvelle définition a été établie par Simonneau et al. (78) correspondant pour l'HTP pré-capillaire à une mesure de pression moyenne dans l'artère pulmonaire supérieure à 20 mmHg, associée à des résistances veineuses pulmonaires supérieures ou égales à 3 Wu et une pression d'occlusion de l'artère pulmonaire inférieure ou égale à 15 mmHg.

Le diagnostic reposant sur un examen invasif, plusieurs algorithmes ont été établis afin de réserver les explorations hémodynamiques aux situations où la suspicion diagnostique d'HTP est significative (1,73,79). La réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique permet de classer la probabilité d'HTP en faible, moyenne à haute, ce qui motive ou non la confirmation diagnostique par un cathétérisme cardiaque droit (72).

L'hypertension pulmonaire est classée en cinq grands groupes (72,80). La sclérodermie systémique peut se compliquer d'une HTP pré-capillaire associée aux connectivites, appartenant à l'HTP du groupe I (nommée hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)), d'une maladie veino-occlusive pulmonaire, et/ou d'une HTP du groupe II via le retentissement d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Une atteinte cardiaque dite primitive peut se compliquer d'hypertension pulmonaire post-capillaire (HTP du groupe III), dont le pronostic est mauvais (81).

Le pronostic de ces patients étant sévère (76) et la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire étant spécifique avec des traitements dédiés et une surveillance rapprochée, il est fortement recommandé de rechercher une hypertension pulmonaire au diagnostic de sclérodémie systémique et régulièrement au cours du suivi des patients. Le PDNS recommande, en plus de la surveillance clinique et biologique, la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique au moins annuelle avec évaluation de la fonction myocardique, mesure de la vitesse maximale d'insuffisance tricuspide et estimation de la pression de l'artère pulmonaire en systole (PAPs) (1,72). Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant une DLCO inférieure à 60 % et/ou une dyspnée avec une PID limitée ou absente, surtout si la durée d'évolution de la sclérodémie est supérieure à 3 ans (1).

Les systèmes cardiaque, vasculaire et pulmonaire étant étroitement liés et tous susceptibles d'être touchés par la sclérodémie systémique, il est souvent particulièrement difficile de distinguer les conséquences cliniques et paracliniques relatives à une atteinte pulmonaire, notamment à une hypertension pulmonaire, de celles d'une atteinte cardiaque dite primitive. L'hypertension pulmonaire peut en effet être responsable d'un retentissement cardiaque, allant de la dysfonction diastolique droite à l'insuffisance cardiaque globale. L'épanchement péricardique, les troubles du rythme et de la conduction cardiaque et certaines valvulopathies, notamment tricuspides, sont également des complications potentielles de cette maladie. Autrement dit, presque toutes les anomalies précédemment décrites dans la présentation des formes cardiaques de la sclérodémie systémique peuvent être rencontrées dans l'HTP. Lors de la démarche diagnostique d'une atteinte cardiaque, il est primordial de comprendre le mécanisme causal de celle-ci, et donc de s'astreindre à éliminer une hypertension pulmonaire. Les enjeux thérapeutiques sont en effet très différents en cas de mise en évidence d'une hypertension pulmonaire pré-capillaire, puisqu'il existe des traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire.

La complexité de discrimination de ces pathologies au sein de la sclérodémie systémique est une des raisons expliquant l'hétérogénéité des données ayant trait à l'atteinte cardiaque dans les études épidémiologiques. Dans la plupart des grosses études ciblées sur le cœur, les auteurs distinguent les patients ayant une HTP (24,82), tout en les maintenant parfois dans le groupe des patients ayant une atteinte cardiaque (33). Dans certaines études, notamment les méta-analyses, cette distinction n'est pas possible par biais d'information (12). De plus, l'HTP y est souvent définie par des critères écho-cardiographiques et non hémodynamiques. Tout ceci pourrait amener à une surestimation de l'incidence de l'atteinte cardiaque.

3. Epidémiologie de l'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique

3.1. Prévalence de l'atteinte cardiaque globale

Du fait de la diversité de ses mécanismes causaux, de ses manifestations cliniques et de ses méthodes diagnostiques, l'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique est complexe à définir et il n'en existe pas de définition validée dans la littérature. De cette difficulté de définition découle une grande variabilité de sa prévalence dans la littérature.

La prévalence de l'atteinte cardiaque est habituellement estimée entre 15 % et 35 % (10,83,84), mais peut varier de 3 % à 44 % selon les définitions et méthodes diagnostiques employées (24,30).

Le tableau 3 reprend la prévalence de l'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique dans plusieurs études, d'après la revue de la littérature de Bissel et al. (20). Les études présentées ici sont celles dont les critères de définition de l'atteinte cardiaque nous semblaient les plus homogènes et pertinents, c'est-à-dire objectifs, reproductibles et si possible validés comme des facteurs de risque de morbi-mortalité en population générale et/ou dans la sclérodémie systémique. Certains travaux utilisaient l'échelle de sévérité modifiée de Medsger et al. (85) pour définir l'atteinte cardiaque et sa sévérité (86,87). Cette échelle prend en compte les arythmies, les anomalies de conduction cardiaque, une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 50 %, et pour l'atteinte cardiaque dite terminale une insuffisance cardiaque symptomatique. L'hypertension pulmonaire y est classée dans l'atteinte pulmonaire. Parmi les études que nous n'avons pas retenues, certaines définissaient l'atteinte cardiaque comme une anomalie isolée à l'ECG ou plusieurs paramètres associés, dont un épanchement pleural ou une cardiomégalie à la radiographie thoracique.

Une étude sur autopsies mettait en évidence une atteinte du myocarde chez 81 % des patients sclérodermiques contre 26 % des témoins, et du péricarde chez 53 % versus 41 % des témoins. (23) Les auteurs précisait, pour l'examen du myocarde, qu'il était difficile de distinguer les anomalies caractéristiques de la sclérodémie des lésions pouvant être rencontrées chez des patients sans sclérodémie.

Tableau 3 : Prévalence de l'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique adapté de Bissel et al. (20)

Auteurs	Année	Pays	Nombre de patients	Type d'étude	ScScd %	Définition atteinte cardiaque	Prévalence %
Ashida et al.(88)	2009	Japon	211	Transversale	44	- Péricardite symptomatique - ou insuffisance cardiaque ventriculaire gauche symptomatique - ou arythmie nécessitant un traitement	7.1
Caramaschi et al. (86)	2007	Italie	103	Transversale	34	Selon échelle de Medsger (85) : atteinte faible (Modérée, sévère, terminale)	22,3 (12,6 ; 7,8 ; 1,9 ; 0)
Czirják L et al.(89)	1992	Hongrie	114	Transversale	30	- Anomalies de conduction intraventriculaire ou atrio-ventriculaire - ou signes d'ischémie myocardique à l'ECG - ou signes d'insuffisance cardiaque congestive - ou péricardite non urémique.	33,3
Fernández-Codina et al.(24)	2015	Espagne	393	Cohorte rétrospective survie	19	- Test altéré de façon concordante parmi : * ETT : HVG, IC diastolique (E/A ≤ 1 et temps de décélération mitral > 240 ms), FEVG < 50%, épanchement péricardique, insuffisance aortique ou mitrale * ECG * scintigraphie myocardique de repos ou de stress * coronarographie si indiquée - ou si symptôme parmi : péricardite, tamponnade, cardiopathie ischémique, œdème aigu pulmonaire, mort subite, nécessité d'un pacemaker.	44*
Ferri et al. (83)	2002	Italie	1012	Prospective	44	Au moins un symptôme parmi : péricardite, insuffisance cardiaque congestive, arythmie sévère et ou anomalie de conduction atrio-ventriculaire. Inclusion (Suivi)	30(35)

Tableau 3 : Prévalence de l'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique adapté de Bissel et al. (20)(suite)

Auteurs	Année	Pays	Nombre de patients	Type d'étude	ScScd %	Définition atteinte cardiaque	Prévalence %
Lee et al. (87)	1992	Canada	237	Prospective	43	Critères de Medsger (85)	8,9
Minier et al.(30)	2010	Hongrie	131	Prospective	31	- Insuffisance diastolique (non définie) - FEVG < 50%	51,9 3,1
Ricciari et al (90)	2008	Italie	62	Transversale	56	Péricardite, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie nécessitant un traitement	18
Sampaio-Barros et al. (91)	2012	Brésil	947	Prospective	25	Insuffisance cardiaque congestive, arythmie, anomalie de conduction nécessitant un traitement	11,7
Steen et al. (10)	2000	Etats-Unis	953	Prospective	100	Seulement les atteintes cardiaques sévères : - cardiomyopathie avec FEVG altéré et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive - ou péricardite symptomatique - ou arythmie attribuable à la sclérodémie et nécessitant un traitement.	15
Walker et al. (39)	2007	Etats-Unis	3450	Prospective	37	Palpitations, bloc de conduction, dysfonction diastolique, ou diminution de la FEVG	Systolique* : ScScd : 7,2 ScScl : 5 Diastolique* ScScd : 16,6 ScSc : 15,4

*ScScd : Sclérodémie systémique diffuse ; ScScl : sclérodémie systémique cutanée limitée ; ECG : électrocardiogramme ; ETT : échocardiographie transthoracique ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; *Proportion d'atteinte cardiaque.*

3.2. Prévalence de l'atteinte cardiaque asymptomatique

Du fait de sa gravité, il est essentiel de diagnostiquer l'atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique le plus tôt possible afin d'adapter la prise en charge.

En s'intéressant au diagnostic précoce des anomalies cardiaques, plusieurs auteurs ont mis en évidence ces anomalies chez une proportion importante de patients asymptomatiques par rapport aux témoins. Foochaoren et al. retrouvaient ainsi une élévation des enzymes cardiaques (CK, CK-MB, Troponine ou NT-proBNP), une anomalie à l'ECG ou à l'ETT chez 61 % des patients sans symptôme cardiaque (92). Dans une autre étude, des anomalies échocardiographiques sont rencontrées chez 42 % des patients asymptomatiques (93). Même chez les patients ne présentant aucun symptôme cardio-pulmonaire, les paramètres étudiés en ETT et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque sont significativement plus altérés chez les patients atteints de sclérodémie systémique que chez les témoins (40,94–96). L'IRM cardiaque a été largement étudiée dans le dépistage de l'atteinte cardiaque. Elle permet de retrouver une prévalence d'atteinte cardiaque asymptomatique entre 15 % et 55 % selon les séquences employées (97–100).

L'étude de l'atteinte cardiaque infra-clinique a aussi permis de mieux comprendre la physiopathologie de l'atteinte myocardique primitive, en mettant en évidence de façon précoce l'insuffisance de réserve coronaire et les signes de dysfonction endothéliale (101).

La significativité clinique de ces anomalies est difficile à démontrer. Une étude de 2021 a suivi 74 des 103 patients asymptomatiques de la cohorte Thaïlandaise de Foochroen et al. (92) pendant 2 ans. Une hypertension pulmonaire a été diagnostiquée chez deux des patients qui avaient une élévation persistante de la troponine (102). Une étude récente a été menée chez des patients avec une sclérodémie systémique asymptomatiques et sans pathologie cardiaque connue. Elle a montré que des chiffres hauts de NT-proBNP et des anomalies à l'IRM cardiaque à l'inclusion étaient associés de façon significative à une plus grande occurrence de troubles du rythme cardiaque après un suivi de 3 ans (103).

3.3 Facteurs de risques associés à la survenue d'une atteinte cardiaque et de ses différentes présentations

Plusieurs facteurs ont été associés au risque de développer une atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique.

Comme le montrent plusieurs études (24,104), la forme cutanée diffuse se complique plus fréquemment d'atteintes viscérales, dont cardiaque, avec un Hazard Ratio (HR) ajusté de 1,9 (IC 95% [1,2 ; 2,9], $p = 0,003$) (24). D'autres n'ont pas montré de différence entre les deux formes hormis pour la survenue de palpitations, plus fréquente dans le groupe ScScd (39). Selon Bissel (20), ce sur-risque cardiaque dans le groupe des formes cutanées diffuses pourrait être lié à une plus grande proportion d'hommes et une durée d'évolution plus courte de la maladie dans ce groupe, elles-mêmes associées au risque de complications d'organe.

Le sexe masculin (38) est retrouvé dans d'autres travaux comme un facteur de risque d'atteinte cardiaque avec un HR à 2,22 (IC 95% [1,06 ; 4,63], $p = 0,035$)(33).

L'âge avancé (Odd ratio (OR) 1,03 IC 95% [1,01 ; 1,06], p = 0,008)(38), une myosite auto-immune associée (OR = 2,88 IC 95% : 1,15-7,18 ; p = 0,0024) (38), des ulcérations digitales (OR = 1,91 IC 95% [1,05 ; 3,50], p=0,0035 (38,105) et la friction tendineuse (106) pourraient également être associés à la survenue d'une atteinte cardiaque. L'association avec certains auto-anticorps des sclérodermies et des syndromes de chevauchement n'est pas formellement établie. Des auteurs rapportaient que certains anticorps, notamment les anti-Scl70, anti-ARN polymérase III, anti-Ku, anti-U3-RNP, anti-histone ou anti-Th/T0, seraient plus fréquemment rencontrés chez les patients avec une atteinte cardiaque, mais d'autres auteurs ne trouvaient pas de différence (20). L'aspect « tardif » en capillaroscopie, serait plus souvent relié aux complications viscérales, dont cardiaques (OR = 5,75 IC 95% [2,04 ; 16,21]), que l'aspect précoce ou actif (86).

Enfin, des associations ont été décrites entre certains types d'atteinte cardiaque et les formes cliniques et biologiques de la maladie : la dysfonction diastolique et les myocardites aiguës avec les formes d'évolution récente (29,31,32), les troubles de la conduction avec les formes cutanées diffuses (104) et les anticorps anti-Th/T0 avec les péricardites (107).

4. Outils de diagnostic et de suivi de l'atteinte cardiaque

4.1. Définition de l'insuffisance cardiaque toutes pathologies confondues

La Société Européenne de Cardiologie (ESC) définit en 2016 l'insuffisance cardiaque comme un syndrome caractérisé par des symptômes (dyspnée, asthénie) pouvant être accompagnés de signes (œdèmes, râles crépitants) causés par une ou des anomalies cardiaques structurelles et/ou fonctionnelles (anomalie myocardique, valvulaire, péricardique, endocardique, trouble du rythme ou de la conduction cardiaque) et qui entraînent une diminution du débit cardiaque et/ou une augmentation des pressions intracardiaques au repos ou lors d'un stress. Cet état peut être précédé d'un stade de dysfonction diastolique et/ou systolique où les symptômes cliniques sont absents, mais où il existe des anomalies structurelles ou fonctionnelles (108).

En fonction de la valeur de la fraction d'éjection du ventricule gauche, sont distinguées l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée si la FEVG est supérieure ou égale à 50 %, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée si la FEVG est inférieure à 40 % et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyenne si la FEVG est entre et 40 et 49 % (108).

4.2. Recommandations pour le diagnostic et le suivi de l'atteinte cardiaque dans la sclérodermie systémique

Selon le PNDS sclérodermie systémique de 2017 mis à jour en 2020 (1), il est nécessaire de rechercher de façon systématique une atteinte cardiaque au diagnostic et régulièrement au cours du suivi. Cette recommandation est valable pour tous les patients, mais particulièrement chez ceux présentant des facteurs de risque de développer une atteinte cardiaque comme : patients de sexe masculin, avec une sclérodermie systémique cutanée

diffuse, d'évolution récente, avec un âge supérieur à 65 ans, la présence de friction tendineuse, d'ulcères digitaux, d'une atteinte pulmonaire, d'une myosite auto-immune associée, et de certains anticorps des sclérodermies (anti-Scl70 avec extension cutanée rapide, anti-ARN polymérase III, anti-Ku, anti-Histone, anti-U3-RNP). Les facteurs de risque cardio-vasculaires habituellement utilisés en population générale (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, dyslipidémie, insuffisance rénale chronique, antécédents familiaux d'évènement cardio-vasculaire) doivent également être recherchés (22).

Le bilan initial minimal recommandé par le PNDS en plus de l'examen clinique comprend un bilan biologique avec dosage du NT-proBNP (ou du BNP), un ECG et une ETT. La troponine est à doser en cas de suspicion d'atteinte coronarienne ou de myocardite. Un Holter-ECG doit être réalisé au diagnostic ou au cours du suivi en cas de palpitations, lipothymie ou syncope. L'IRM cardiaque n'est pas recommandée de façon systématique mais seulement en cas de symptômes ou d'anomalies paracliniques faisant suspecter une atteinte cardiaque (1) ou lors du bilan pré-thérapeutique avant intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (109).

Le rythme du suivi dépend de l'état clinique du patient, de la sévérité de la maladie, de son évolution et des traitements introduits. En cas de sclérodermie systémique cutanée diffuse diagnostiquée depuis moins de 3 ans, une surveillance trimestrielle est indiquée. En cas de ScS cutanée limitée sans atteinte viscérale, une surveillance semestrielle suffit.

Concernant l'atteinte cardio-pulmonaire, chaque consultation doit comporter un examen clinique et un bilan biologique avec ionogramme sanguin, urémie, créatininémie, CPK, numération formule sanguines, plaquettes. Il est recommandé de réaliser au moins une fois par an un dosage du NT-proBNP (ou BNP), de la glycémie à jeun, un ECG, une ETT avec l'estimation de la pression systolique dans l'artère pulmonaire (PAPS) et la vitesse maximale du flux d'insuffisance tricuspide et des explorations fonctionnelles respiratoires avec DLCO pour dépister la pneumopathie interstitielle diffuse et/ou l'hypertension pulmonaire. Ces examens peuvent être plus fréquents en cas de symptômes ou de forme cutanée diffuse récente. Certains auteurs rajoutent le bilan lipidique et l'hémoglobine glyquée une fois par an, en dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire (22). Le test de marche de six minutes, la saturation périphérique en oxygène et l'indice de Borg sont proposés par certaines équipes dans le suivi même en l'absence d'HTP (1).

4.3. Les enzymes cardiaques

4.3.1 NT-proBNP

Le dosage du NT-proBNP (ou du BNP) est recommandé par le PNDS au diagnostic et au moins une fois par an ou plus en cas de suspicion de dysfonction ventriculaire gauche ou droite ou d'hypertension pulmonaire (1).

L'ESC définit comme anormale et participant au diagnostic d'insuffisance cardiaque une valeur de NT-proBNP supérieure à 125pg/mL en situation chronique et supérieure à 300

pg/mL en situation aigüe (108). Les mêmes chiffres sont utilisés pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, altérée ou moyenne. Un NT-proBNP supérieur à 220pg/mL en rythme sinusal et à 660 pg/mL en fibrillation atriale sont des critères majeurs de définition de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (110). L'interprétation de ces paramètres doit être prudente, car le BNP et le NT-proBNP sont susceptibles de s'élever dans de nombreuses situations comme la fibrillation auriculaire et l'insuffisance rénale (108), et d'être plus bas chez les sujets obèses.

Pour certains auteurs, un NT-proBNP élevé pourrait être un marqueur d'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique (82,111). Dans l'étude d'Allanore et al., l'élévation du NT-proBNP était un facteur indépendant prédictif de mortalité à 3 ans ($p = 0,046$) (82). Des valeurs augmentées de NT-proBNP et de troponine se retrouvent aussi dans l'HTP (112).

4.3.2. Troponine et CK

Le dosage de la troponine est recommandé chez un patient suivi pour une sclérodémie systémique dans l'évaluation d'un syndrome coronarien aigu et en cas de suspicion d'atteinte cardiaque, en particulier de myocardite (22).

Il existe plusieurs types de troponines, dont la troponine I qui est la plus spécifique du tissu myocardique. Dans la population générale, la troponine est un marqueur indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire (113,114). Dans une étude de 2019, l'élévation de la troponine à l'inclusion chez des patients sclérodermiques était associée à la baisse de la FEVG ($R = -0,45$ IC 95% [0,15 ; 0,52], $p < 0,001$) et à une augmentation de la mortalité ($\chi^2 = 10,2$; $p = 0,001$) (115).

Le dosage des CK et CK-MB peut être utile dans le diagnostic de myocardite aigüe. Dans le contexte de myosite squelettique associée, leur interprétation est difficile (116). L'élévation des CK/CK-MB peut simplement refléter la rhabdomyolyse périphérique sans atteinte cardiaque, mais une complication myocardique de la myopathie est possible.

4.4. Electrocardiogramme et Holter-ECG

La réalisation d'un ECG 12 dérivations est recommandée, au moins annuellement. Il est impératif d'effectuer un holter ECG sur 24h en cas de symptômes de type palpitations, lipothymie ou syncope, surtout si l'ECG de repos est normal (22,45). Les arythmies et les troubles de la conduction étant favorisés par la fibrose et la dysautonomie cardiaques, un holter-ECG est à proposer au moins une fois, même en l'absence de symptôme, chez les patients ayant une fibrose myocardique significative (17).

En cas de forte suspicion d'arythmie ou de bloc de conduction sans preuve établie malgré les examens de première intention, le praticien peut avoir recours à un moniteur cardiaque implantable pour faire le diagnostic, voire à un défibrillateur automatique implantable en prévention secondaire (103,117). L'avis d'un(e) spécialiste reste indispensable dans ce type de situation.

4.5. Echographie cardiaque transthoracique

L'échographie cardiaque transthoracique est l'examen de référence pour le dépistage d'une atteinte cardiaque car il est facile d'accès, peu coûteux, non irradiant et permet d'étudier de nombreux paramètres. Les modes utilisés en pratique courante sont le mode temps-mouvement, bidimensionnel et les dopplers pulsé, de flux et couleur. Le groupe de travail sur la sclérodémie systémique recommande d'utiliser un protocole d'échographie standardisé, qui doit au moins comporter les 10 mesures reproductibles présentées dans le tableau 4 (22). S'il est disponible, le doppler tissulaire doit être employé. Il permet l'évaluation de la contractilité du myocarde (25).

La mesure du strain représente la déformabilité des ventricules. Elle est obtenue par la technique de speckle tracking. Le strain longitudinal global (SLG) est considéré comme anormal pour une valeur absolue inférieure à 20 % (118). Dans la sclérodémie systémique, l'altération du strain peut être reliée à une atteinte cardiaque (119). Il s'agit parfois du seul témoin de l'atteinte cardiaque retrouvé à l'échographie cardiaque (120). Dans une étude récente (121) portant sur 234 patients sclérodermiques, il était observé une diminution significative du SLG ($-21 \% \pm 2$ vs $-19 \% \pm 2$, $p < 0,001$) après un suivi médian de 2,3 ans, sans diminution significative de la FEVG. La diminution de plus de 15 % du SLG était associée à une DLCO basse, qui constitue elle-même un facteur de risque indépendant de mortalité dans la sclérodémie systémique (9). L'altération du strain est rencontrée en dehors de la ScS dans des pathologies cardiaques fibrosantes ou de surcharge (17,118,122). Il s'agit d'un bon marqueur de dysfonction myocardique (122). L'association entre le risque de décès et le strain serait plus forte qu'avec la FEVG chez les patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë (123).

Tableau 4 : Mesures échocardiographiques recommandées dans la sclérodémie systémique d'après Bissel et al. (22)

ECHO parameter	Measurement
Pulmonary haemodynamics	Tricuspid regurgitation velocity Pulmonary acceleration time Main pulmonary artery diameter
Right ventricular function	Tricuspid annular systolic plane excursion RA area (indirect index of RV dysfunction)
Left ventricle	Left ventricular systolic function (estimate) Ejection fraction
Left ventricular diastolic function (to calculate E/E')	Early diastolic transmitral velocity (E) Early diastolic septal tissue velocity (E')
Myocarditis (and more typically, with CAD)	Left atrial area Regional wall motion abnormality (RWMA)

4.6. IRM cardiaque

Dans la sclérodémie systémique, l'IRM cardiaque a un apport important dans le diagnostic positif et du type d'atteinte, cardiaque notamment dans la distinction entre phénomène ischémique, inflammatoire et/ou fibrosant (32). L'IRM cardiaque permet une évaluation morphologique et fonctionnelle du myocarde (22) et la mise en évidence

d'anomalies péricardiques. Les séquences habituelles d'une IRM cardiaque sont le T1, T2, T1 avec injection de gadolinium, ciné et spin-echo. Dans le cadre d'un bilan de sclérodermie, d'autres séquences sont réalisées : la recherche d'un rehaussement tardif de produit de contraste qui correspond à un œdème ischémique, un processus inflammatoire ou un remaniement fibreux et l'imagerie de perfusion qui évalue la viabilité du tissu myocardique. Ces anomalies aident à mieux comprendre la physiopathologie de l'atteinte cardiaque primitive. L'insuffisance rénale sévère est une contre-indication relative à l'injection de produit de contraste. L'évaluation de la fraction de volume extracellulaire permet comme dans les muscles périphériques d'évaluer l'expansion et la fibrose du secteur interstitiel. Elle est proposée comme un marqueur précoce d'atteinte myocardique primitive (96).

Il n'existe pas d'algorithme décisionnel précis guidant le recours à l'IRM cardiaque dans cette indication. L'IRM cardiaque est à réaliser en cas de signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte cardiaque de la sclérodermie systémique, où en cas d'anomalie(s) des autres examens : biomarqueurs cardiaques, ECG, ETT. L'IRM est d'autant plus justifiée chez les patients à risque de développer une atteinte cardiaque et en l'absence d'une autre cardiopathie pouvant expliquer les signes observés (1,22).

Des anomalies à l'IRM cardiaque sont observées chez 80 % des patients présentant des signes ou symptômes faisant suspecter une atteinte cardiaque (124). Dans certaines études, l'IRM cardiaque est anormale chez 75 % des patients sclérodermiques, contre 48 % pour l'ETT, ce qui rapproche l'IRM des données d'autopsies (23,26). L'interprétation de ces anomalies doit être prudente (125). Le recours systématique à l'IRM cardiaque dans le bilan d'une sclérodermie systémique n'est pas recommandé, les lésions infra-cliniques étant fréquentes et leur pronostic incertain (1).

4.6. Autres examens

D'autres examens peuvent être utiles pour affirmer le diagnostic d'atteinte cardiaque primitive ou écarter les diagnostics différentiels. La réalisation et l'interprétation de ces examens sont guidées par le spécialiste.

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen de référence pour confirmer diagnostic d'une hypertension pulmonaire suspectée d'après des critères cliniques, biologiques et d'échocardiographie.

La coronarographie permet d'identifier et de traiter si nécessaire les sténoses coronariennes athéromateuses.

La scintigraphie cardiaque au Thallium 201 a traditionnellement été utilisée dans la sclérodermie systémique pour étudier les anomalies de perfusion myocardique mais est progressivement abandonnée pour l'IRM cardiaque, moins irradiante et apportant un grand nombre d'informations supplémentaires (43,84).

Les épreuves de stress (échographie, IRM ou scintigraphie) sont indiquées en cas de suspicion de cardiopathie ischémique, et peuvent également révéler des anomalies de microperfusion myocardique (22,97).

La tomographie par émission de positons (TEP) a été étudiée pour rechercher des lésions myocardiques inflammatoires, mais les études ne permettent pas encore de conclure sur la corrélation clinique des anomalies observées (126).

Enfin, le recours à la biopsie myocardique ou péricardique est réservé à des cas complexes, au terme d'une concertation multidisciplinaire.

4.7. Les paramètres liés à la morbi-mortalité cardiaque

Dans la population générale, les facteurs de risque cardio-vasculaire principaux définis dans les modèles de Framingham sont l'âge, le sexe masculin, la dyslipidémie, la pression artérielle systolique, l'hypertension artérielle nécessitant un traitement, le diabète et le tabagisme. L'algorithme SCORE de l'ESC prend en compte le pays d'origine, l'âge, le sexe, la pression artérielle systolique, le cholestérol et le tabac pour évaluer le risque cardio-vasculaire (127).

Les critères supplémentaires modificateurs du risque à prendre en compte d'après les recommandations 2019 de l'ESC sont : le milieu social défavorisé, l'obésité et l'obésité abdominale, l'inactivité physique, le stress psychosocial, les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce, les maladies immuno-inflammatoires chroniques (maladie inflammatoire chronique de l'intestin, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique, spondylarthrite ankylosante), une maladie psychiatrique majeure, un traitement pour l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, une fibrillation auriculaire, une hypertrophie ventriculaire gauche, une insuffisance rénale chronique, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une stéatose hépatique non alcoolique, et le score calcique coronaire (127).

D'autres paramètres ont été reliés à la morbi-mortalité cardio-vasculaire. C'est le cas de la troponinémie I (113,114) et de la mesure du strain (123). L'élévation de la fréquence cardiaque de repos est également un paramètre indépendant de morbi-mortalité cardiaque (128). Chez les hommes, elle est plus particulièrement un facteur de risque de mort subite (129). Une étude récente conclue que le taux de NT-proBNP serait indépendamment associé à un risque accru d'évènement cardiovasculaire, notamment les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité toutes causes, quel que soit le niveau de pression artérielle (130).

Ces différents marqueurs doivent être recherchés et corrigés quand cela est possible chez les patients atteints de sclérodermie systémique, cette pathologie faisant elle-même partie des modificateurs du risque cardio-vasculaire.

5. Pronostic

L'atteinte cardiaque est une cause majeure de décès dans la sclérodermie systémique, représentant 29 % des décès dans la méta-analyse d'Elhai et al. (8). Dans l'étude de Tyndall et

al. elle constituait 26 % des causes de décès liés à la sclérodermie systémique, principalement par insuffisance cardiaque et arythmie (11). Le risque de décès est fortement lié à l'atteinte cardiaque avec un Hazard ratio à 2,8 (IC 95% [2,1 ; 3,8], $p < 0,001$) dans la méta-analyse de Ioannidis et al. (12) et HR = 2,1 (IC 95% [1,1 ; 3,8], $p = 0,02$) dans l'étude de Fernández-Codina et al. (24). Komócsi et al. (131) retrouvaient un risque cumulatif de décès de 3,15 (IC 95% [2,33 ; 4,26]) en cas d'atteinte cardiaque.

Entre 1972 et 1997 la survie globale des patients ayant une sclérodermie systémique s'est améliorée. Alors que parmi les décès liés à la sclérodermie, la proportion de décès par crise rénale sclérodermique a diminué et celle liée à la fibrose pulmonaire a augmenté, la part de décès par atteinte cardiaque n'a pas changé (132).

Le taux de survie à 10 ans est hétérogène, évalué à 59,1 % en cas d'atteinte cardiaque contre 77 % en son absence pour Ferri et al. (83) et à 90 % versus 98 % pour Fernández-Codina et al. (24). Une étude retrouve un taux survie à 7 ans de seulement 13 % dans une cohorte d'hommes avec atteinte cardiaque (133). Ces disparités de chiffres et la sévérité du pronostic pourraient être en partie liés à l'inclusion de patients ayant une hypertension pulmonaire dans les groupes de patients avec atteinte cardiaque (43), mais aussi aux différences de définition de l'atteinte cardiaque.

Certains types d'atteinte cardiaque ont un pronostic particulièrement sévère, comme les troubles du rythme ventriculaire qui sont associés à un risque de mort subite (47,134) et la dysfonction diastolique à un excès de mortalité (31,135). L'épanchement péricardique serait également un facteur de risque de mortalité (27,105).

6. Prise en charge thérapeutique

Sauf en cas de myocardite aigüe où les immunosuppresseurs peuvent avoir une place, il n'existe pas de traitement spécifique de l'atteinte cardiaque de la sclérodermie systémique. La prise en charge thérapeutique est celle de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), bêta-bloquant aux doses maximales tolérées, antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, diurétiques en cas de signes congestifs et contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaire. L'emploi d'un bêta-bloquant n'est pas contre-indiqué, mais son utilisation est limitée du fait du risque d'aggravation du phénomène de Raynaud et des ulcérations digitales. Les bêta-bloquants cardio-sélectifs sont privilégiés. Un inhibiteur calcique peut être proposé pour améliorer la perfusion et la réserve coronaire (1). En cas de dysfonction cardiaque systolique avancée, il faut discuter l'intérêt de l'IVRABRADINE, du SACUBITRIL VALSARTAN en remplacement de l'IEC/ARA2 et d'une resynchronisation ventriculaire. Le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée est symptomatique et repose sur les diurétiques en cas de signe d'hypervolémie.

Une anticoagulation curative est à prescrire en cas de trouble du rythme supra-ventriculaire avec CHADS VASC supérieur ou égal à 1. Dans la ScS particulièrement, la décision de mise en place d'une anticoagulation curative se fait après évaluation de la balance

bénéfice-risque. En effet, ces patients sont susceptibles de présenter des atteintes de type œsophagite, ulcérations digestives et/ou télangiectasies-angiodysplasies digestives qui entraînent un risque d'hémorragie digestive même en l'absence d'anticoagulation (1). L'appareillage par pacemaker peut être indiqué en cas de trouble de conduction de haut degré (1).

L'atteinte cardiaque modérée (certains troubles du rythme contrôlés, bloc atrio-ventriculaire du 2^{ème} et 3^{ème} degré, épanchement péricardique, insuffisance cardiaque congestive après élimination d'une cause non liée à la ScS) peut rentrer dans les indications de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'atteinte cardiaque « sévère » (FEVG < 45%, PAPm ou PAPs élevées, septum paradoxal, péricardite constrictive, tamponnade, athérosclérose marquée, troubles du rythme ne pouvant pas être contrôlés pharmacologiquement, par cardioversion ou ablation) est par contre une contre-indication à ce traitement (1). En effet, dans certains types d'atteintes cardiaques pré-existantes, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été associée à une plus grande mortalité par complications cardiaques liées au traitement (136).

II. Justificatif de l'étude : l'atteinte cardiaque sévère

L'atteinte cardiaque n'est pas rare dans la sclérodermie systémique et constitue une des principales causes de mortalité de cette maladie. Il n'en existe pas de définition validée (17,18,20). Elle peut se présenter sous de multiples formes cliniques et les méthodes employées pour en faire le diagnostic sont différentes d'une étude à l'autre. C'est pourquoi la prévalence de l'atteinte cardiaque de la sclérodermie systémique varie dans la littérature de 3 % à 44 % (20,24,30)

Il n'existe pas non plus de définition validée de l'atteinte cardiaque sévère de la ScS alors qu'elle est responsable d'une altération de la qualité de vie des patients (137) et d'une morbi-mortalité accrue avec une survie à 5 et 10 ans de respectivement 50 % et 38 % (10).

Medgser et al. (85) ont défini l'atteinte cardiaque sévère de la ScS comme la présence d'une FEVG entre 30 % et 40 % et/ou d'une arythmie nécessitant un traitement. En appliquant cette définition, Caramashi et al. (86) retrouvent une prévalence de l'atteinte cardiaque sévère de 1,9 % dans leur cohorte de 103 patients sclérodermiques suivis pendant une médiane de 7 ans (1 ; 46). D'autres études retiennent comme définition de l'atteinte cardiaque sévère de la ScS une atteinte cardiaque symptomatique, c'est-à-dire : la présence d'une FEVG altérée associée à des symptômes d'insuffisance cardiaque, ou d'une péricardite symptomatique ou d'une arythmie nécessitant un traitement (10,90,138). La prévalence de l'atteinte cardiaque sévère ainsi définie varie de 7 % à 18 % (8–10) mais son incidence n'est pas connue.

D'autre part, la littérature ne nous apporte que peu de données sur les facteurs associés à la survenue d'une atteinte cardiaque sévère dans la ScS. Quelques études ont décrit une

association avec la présence de télangiectasies ou d'un phénotype tardif à la capillaroscopie (90,138).

C'est pour toutes ces raisons que nous avons choisi d'axer notre travail de thèse sur l'évaluation de l'incidence et du pronostic d'une atteinte cardiaque sévère au cours de la sclérodermie systémique, et de l'identification de facteurs de risques associés à la survenue de cette atteinte.

Pour répondre à ces objectifs nous avons choisi une définition de l'atteinte cardiaque sévère robuste, reproductible et validée par de nombreux essais cliniques et épidémiologiques, c'est-à-dire une hospitalisation pour motif cardiovasculaire ou le décès de cause cardio-vasculaire (108,139).

III. Objectifs

L'objectif principal de cette étude de cohorte était la mesure de l'incidence de l'atteinte cardiaque sévère dans la sclérodermie systémique.

Les objectifs secondaires étaient la mise en évidence de facteurs de risque associés à la survenue d'une atteinte cardiaque sévère, l'évaluation du pronostic des patients ayant une atteinte cardiaque sévère, ainsi que la mesure de l'incidence, du pronostic et des facteurs de risque associés à la survenue d'une atteinte cardiaque dans la sclérodermie systémique.

MATERIEL ET METHODES

I. Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude de cohorte observationnelle rétrospective bi-centrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse et à l'Hôpital Joseph Ducuing de Toulouse.

II. Source de la population et population étudiée

La source de la population d'étude était la cohorte de sclérodémie systémique de Toulouse (Systemic Scleroderma Toulouse Cohort).

Dans cette cohorte ont été inclus tous les patients diagnostiqués ou suivis pour une sclérodémie systémique au CHU de Toulouse et à l'Hôpital Joseph Ducuing de Toulouse, rétrospectivement depuis le 01/01/1966 et prospectivement depuis le 01/01/2017.

Les patients étaient sélectionnés via la base de données hospitalière (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)) lorsque le diagnostic principal ou secondaire était le code sclérodémie (Code CIM10 : M34). La sélection était également effectuée grâce aux files actives des différents praticiens prenant en charge des patients atteints de sclérodémie systémique. Une analyse systématique du dossier médical de chaque patient était réalisée pour confirmer les critères d'inclusion dans la cohorte. Les données démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques étaient recueillies au diagnostic puis de manière annuelle. Les patients inclus devaient avoir plus de 15 ans et 3 mois lors du diagnostic et respecter les critères de classification de l'ACR/EULAR de 2013 (5).

Les données analysées ont été recueillies dans le cadre de soins courants 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 Filière de santé des maladies auto-immunes et des maladies auto-inflammatoires rares (FAI²R) avec l'autorisation de la Commission nationale informatique et libertés (numéro 914607).

Tous les patients inclus dans la Systemic Scleroderma Toulouse Cohort avant le 31/12/2018 étaient inclus dans notre étude et nous avons systématiquement revu chaque dossier source pour chaque patient inclus dans notre étude.

III. Données recueillies

La période de recueil allait du premier diagnostic de sclérodermie systémique de la cohorte le 01/01/1966 au 31/12/2018. Les données recueillies étaient les paramètres démographiques des patients (âge, sexe), les antécédents médicaux, les facteurs de risque cardio-vasculaire, les dates de diagnostic et de dernière visite, les caractéristiques et les atteintes viscérales de la sclérodermie systémique, les anomalies cliniques et paracliniques pouvant orienter vers une pathologie cardiaque, les hospitalisations pour évènement cardiovasculaire et les causes de décès.

1. Antécédents

Ont été recueillis : l'index de masse corporelle (IMC), le tabagisme, les antécédents personnels d'hypertension artérielle, de coronaropathie et d'infarctus du myocarde, les pathologies d'intérêt associées à la sclérodermie (syndrome de Sjögren, myosite auto-immune, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, cholangite biliaire primitive, syndrome des anti-phospholipides, vascularite, cancer, hémopathie), les expositions environnementales et professionnelles (aviaire, silice, solvants, amiante, poussières).

2. Paramètres des systèmes extra-cardiaques

Les données relatives aux différents systèmes pouvant être atteints dans la sclérodermie systémique ont été collectées.

(a) Pour la peau : la forme de sclérodermie systémique (cutanée diffuse, cutanée limitée ou sine scleroderma), le score de Rodnan (140), la présence de télangiectasies cutanées, calcinoses, ulcérations, ischémies digitales ;

(b) pour le système respiratoire : la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse (syndrome interstitiel ou fibrose pulmonaire), de signes de maladie veino-occlusive au scanner thoracique, une DLCO inférieure à 75 %, une hypertension pulmonaire définie par une mesure de PAPm de repos \geq à 25 mmHg au cathétérisme cardiaque droit (72) ;

(c) pour le système arthro-musculaire : une atteinte musculaire définie par la présence de myalgies ou de faiblesse musculaire, une atteinte articulaire définie par la présence d'arthralgies, de synovites ou de friction tendineuse ;

(d) pour le système digestif : l'atteinte œsophagienne (reflux gastro-œsophagien, dysphagie), gastrique (satiété précoce, vomissements), intestinale (diarrhée, constipation, pullulation microbienne, sub-occlusion, malabsorption, incontinence anale) ;

(e) pour le système nerveux : la présence d'une atteinte neurologie sous forme de céphalées, de neuropathie périphérique, de troubles cognitifs, de dépression ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ;

(f) pour le système rénal : la survenue d'une crise rénale sclérodermique définie par une tension artérielle supérieure à 140/90mmHg et une insuffisance rénale d'allure vasculaire rapidement progressive ; ou d'une crise rénale sclérodermique normotensive définie par une majoration de la créatininémie de base de plus de 50 % ou de plus de 120 % de la valeur normale avec au moins un des signes suivants parmi protéinurie, hématurie, hémolyse ou thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ ou une biopsie rénale compatible.

3. Paramètres du système cardiaque

Les paramètres recueillis concernant le système cardiaque étaient :

- (I) l'atteinte péricardique définie par une péricardite symptomatique dont une tamponnade, un épanchement péricardique ou un épaissement péricardique à l'ETT ou l'IRM.
- (II) la présence à l'ECG ou au holter-ECG d'un trouble du rythme de type fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, tachycardie atriale, tachycardie sinusale, tachycardie jonctionnelle, extrasystoles auriculaires, extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire ou la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable ;
- (III) la présence à l'ECG d'un trouble de la conduction de type bloc atrio-ventriculaire de type 1, 2 ou 3, bloc de branche gauche ou droit, hémi-bloc antérieur gauche, l'implantation d'un pacemaker ;
- (IV) la survenue d'une coronaropathie définie par un syndrome coronarien aigu (douleur thoracique compatible associée à une modification ECG transitoire ou persistante et à l'élévation de la troponine) nécessitant une hospitalisation ou une lésion coronaire nécessitant une revascularisation ;
- (V) une hypertrophie ventriculaire gauche définie par une mesure échocardiographique du septum interventriculaire en diastole (Sivd) ≥ 12 mm ;
- (VI) une cardiopathie dilatée définie par un échocardiographe entrainé ;
- (VII) la fraction d'éjection du ventricule gauche à l'ETT ;
- (VIII) des anomalies diastoliques à l'ETT définies par une onde Ea septale < 7 cm/s, Ea latérale < 10 cm/s, E/Ea latérale > 13 , volume de l'oreillette gauche (OG) > 34 mL/m² en fenêtre 4 cavités indexé, vitesse maximale d'insuffisance tricuspide (Vmax d'IT) $> 2,8$ m/s (122) ;
- (IX) le strain longitudinal global du ventricule gauche à l'ETT ;
- (X) une valvulopathie de type rétrécissement aortique, insuffisance aortique, insuffisance mitrale, rétrécissement mitral, insuffisance tricuspide et la mise en place d'une prothèse valvulaire.

Les symptômes et signes cardiaques pouvant orienter vers une insuffisance cardiaque et/ou une hypertension pulmonaire ont été recueillis : dyspnée avec grade de la New York Heart Association (NYHA), palpitations, angor, lipothymie, syncope, hépatomégalie, hépatalgie, reflux hépato-jugulaire, turgescence jugulaire, éclat du B2, œdèmes périphériques ; ainsi que la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD), une HTA étant définie par une PAS ≥ 140 mmHg ou une PAD ≥ 90 .

4. Paramètres biologiques

Les paramètres biologiques recueillies dans le cadre de la cohorte Systemic Scleroderma Toulouse Cohort étaient les anticorps anti-nucléaires sur cellules HEp-2 (ACAN), positifs pour un titre > 1/160 ; les anti-ADN double brin, et les anticorps anti-ENA solubles : anticorps anti-centromères, anti-Scl70, anti-SSA, anti-SSB, anti U1-RNP ; les anticorps de l'immunodot « sclérodermie » (depuis 2016 au CHU de Toulouse) : anti-ENA déjà cités ainsi que anti-SmRNP, anti-PMscl, anti-fibrillarine, anti-Th/T0, anti-Ku, anti-NOR90 et anti-ARN polymérase III ; la créatininémie, le débit de filtration glomérulaire (DFG), l'hémoglobininémie, la troponinémie T ultrasensible (définie comme haute si > 14ng/L selon norme du laboratoire), le NT-proBNP (défini comme haut si >300pg/mL (108), la créatinine kinase (définie comme haute si > 170 U/L selon la norme du laboratoire).

Dans le cadre de cette étude les données manquantes au moment de l'inclusion ont été recherchées retrospectivement dans les dossiers informatisés particulièrement pour la troponine, le NT-proBNP et les auto-anticorps.

5. Mortalité

Les causes et dates de décès ont été obtenues d'après les données de la Systemic Scleroderma Toulouse Cohort. Les motifs de décès identifiés comme en rapport avec une cause cardio-vasculaire, respiratoire ou une hypertension pulmonaire ont été systématiquement contrôlés par une nouvelle recherche dans les courriers de décès quand ceux-ci étaient disponibles.

Le décès d'origine cardio-vasculaire était défini par un décès secondaire à une insuffisance cardiaque aiguë ou une insuffisance cardiaque chronique terminale, à l'exclusion d'une insuffisance cardiaque droite ou à prédominance droite chez un patient ayant une hypertension pulmonaire et/ou une pneumopathie interstitielle diffuse ; un décès secondaire à une myocardite aiguë, une tamponnade, un infarctus du myocarde, un arrêt cardio-respiratoire sur trouble du rythme ou de la conduction, une mort subite, un AVC ischémique.

IV. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survenue d'une atteinte cardiaque sévère.

La définition d'une atteinte cardiaque reposait sur un critère composite comprenant au moins l'un des éléments suivants :

- FEVG <= 50 % à l'ETT.
- Dysfonction diastolique définie par au moins 3 paramètres anormaux parmi : Ea septale, Ea latérale, rapport E/Ea latérale, volume de l'OG, Vitesse maximale d'IT.
- Strain <= 18 en valeur absolue.

- Troponine > 14 ng/L.
- Tachycardie ventriculaire ou extrasystoles ventriculaires ayant nécessité une ablation ou la mise en place de DAI.
- Décès d'origine cardiovasculaire comme défini ci-dessus dans le paragraphe « Mortalité ».

Les patients ayant une sclérodémie systémique avec myosite associée étaient exclus du groupe cardiaque si leur seul paramètre d'entrée dans le groupe « atteinte cardiaque » était l'élévation de la troponine.

Les anomalies en diastole, la FEVG, le strain et la troponine ont été recueillis à la première et dernière visite. Si la donnée était anormale à la dernière visite une nouvelle recherche était effectuée pour conserver la première mention chronologique de l'anomalie et sa valeur.

La définition d'une atteinte cardiaque sévère était l'association d'une atteinte cardiaque telle que définie et d'un de ces deux critères :

- une hospitalisation pour un évènement cardio-vasculaire défini par : insuffisance cardiaque gauche ou globale, myocardite aiguë, péricardite aiguë symptomatique, IDM, revascularisation d'une sténose coronarienne, syndrome coronarien aigu, trouble du rythme mal toléré, ablation de trouble du rythme, implantation de DAI ou de pacemaker, remplacement valvulaire prothétique, AVC ischémique. Les causes de décompensation cardiaque et l'admission en service de réanimation ou de soins intensifs étaient notifiées.
- le décès par cause cardio-vasculaire comme défini ci-dessus dans le paragraphe « Mortalité ».

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque droite prédominante ou insuffisance cardiaque globale chez un patient ayant une pneumopathie interstitielle diffuse et/ou une hypertension pulmonaire n'étaient pas comptabilisées comme des hospitalisations pour motif cardio-vasculaire.

V. Analyses statistiques

Nous avons comparé dans la cohorte Systemic Scleroderma Toulouse Cohort les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des groupes avec versus sans atteinte cardiaque, et avec atteinte cardiaque sévère versus avec atteinte cardiaque non sévère. Les variables catégorielles ont été comparées avec le test exact de Fisher. L'égalité des moyennes des variables continues a été testée avec le test de Mann Whitney.

Nous avons identifié l'incidence de l'atteinte cardiaque et de l'atteinte cardiaque sévère pendant la période de suivi et calculé les taux d'incidence pour 100 personnes-années pour chaque résultat, individuellement. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été tracées pour déterminer la probabilité de survie, la proportion de survivants n'ayant pas d'atteinte cardiaque ou d'atteinte cardiaque sévère. Les patients étaient censurés dans les cas suivants :

- 1) Réalisation de l'évènement étudié (évènement cardiovasculaire majeur pour l'atteinte cardiaque sévère). Lorsque le patient a présenté plusieurs évènements, seul le premier a été retenu.
- 2) Décès.
- 3) Perdus de vue (« censurés vivants »).
- 4) Date de dernière nouvelle (« censurés vivants »).

Nous avons utilisé le test semi-paramétrique de Log-Rank pour comparer le groupe sans atteinte cardiaque sévère et le groupe ayant présenté une atteinte cardiaque sévère.

Enfin, nous avons utilisé les modèles de régression des risques proportionnels de Cox (technique de sélection par régression) pour évaluer le risque de survenue d'une atteinte cardiaque sévère, après ajustement pour les covariables.

Une analyse de régression de Cox en univariée a été réalisée sur les variables suivantes : âge supérieur à 54 ans, sexe féminin, tabagisme, IMC, antécédent d'HTA, de coronaropathie, d'IDM, existence d'une pathologie d'intérêt associée, myosite, expositions professionnelles et environnementales, type de SSc (forme diffuse versus forme limitée), télangiectasies, ulcérations digitales, calcinose sous cutanées, ischémie digitale, PID, syndrome interstitiel sans fibrose, fibrose pulmonaire, signes de MVO, hypertension pulmonaire, DLCO < 75%, atteinte musculaire, articulaire, tendineuse, digestive, œsophagienne, gastrique, intestinale, neurologique, crise rénale sclérodermique, atteinte péricardique, arythmie, trouble de la conduction cardiaque, valvulopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, dyspnée, stades de la NYHA, tension artérielle, fréquence cardiaque, présence de signe clinique évocateur de pathologie cardiaque, anticorps anti-centromères, anticorps anti-Scl70, créatininémie, DFG, hémoglobine, CRP, NT-proBNP, CK, NT-proBNP, CK. Puis une analyse de régression de Cox régression en multivariée par méthode pas-à-pas ascendante a été réalisée sur les variables avec un $p < 0,05$.

L'ensemble des analyses est réalisé avec le logiciel SAS® (version 9.4) et les courbes ont été tracées avec le logiciel GraphPad (version 9). Le p était considéré significatif s'il était inférieur à 0,05.

VI. Considérations réglementaires et éthiques

Cette étude rétrospective observationnelle a été menée conformément aux règles de 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 n'a pas été exigé.

Cette étude 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 Systemic Scleroderma Toulouse Cohort). Les patients ont donné leur consentement pour que des informations les concernant soient enregistrées dans un système sécurisé de gestion informatique de données. Ils ont été informés qu'une partie des données les concernant pouvaient être utilisées de façon anonyme dans le cadre d'analyses de santé publique.

RESULTATS

I. Description de la population

Quatre cent soixante-deux patients étaient suivis dans la Systemic Scleroderma Toulouse Cohort entre le 01/01/1966 et le 31/12/2018. Trois patients ont été exclus pour cause de doublon. La population étudiée était constituée par les 459 patients restants. Les données démographiques, les antécédents médicaux au diagnostic et les caractéristiques extra-cardiaques de la sclérodemie systémique sont réunies dans le tableau 5.

Parmi les 459 patients, 370 (81 %) étaient des femmes et 89 (19 %) étaient des hommes. L'âge médian était de 54 ans [43-62]. Trois cent cinquante-trois patients avaient une forme cutanée limitée (77 %), 69 une forme cutanée diffuse (15 %) et 36 une forme sine scleroderma (8 %).

Le suivi médian était de 7,1 ans [3,1 ; 13,3]. Sur les 459 patients, 60 ont été suivis pendant moins d'un an, pour cause de décès chez 18 patients. Vingt-six patients n'ont qu'une visite renseignée.

Une ETT au moins était disponible pour 292 patients sur 459, un ECG pour 437 patients et un dosage de la troponine pour 128 patients. Sur les 459 patients étudiés, quarante-huit patients avaient une troponine élevée, 45 patients avaient un strain altéré, 36 patients avaient une insuffisance cardiaque systolique, 19 patients sont décédés d'une cause cardio-vasculaire, 8 patients avaient une dysfonction diastolique selon notre définition et 6 patients ont présenté une tachycardie ventriculaire ou des extrasystoles ventriculaires ayant nécessitées un DAI ou une ablation. Parmi les 48 patients qui avaient une troponine élevée, 8 avaient une myosite. Sur ces 8 patients, 3 patients étaient exclus du groupe cardiaque car ils n'avaient pas d'autre critère d'entrée dans ce groupe que l'élévation de la troponine.

Au total, 105 patients avaient une atteinte cardiaque (23 %). Trente-six patients sur 105 (34 %) présentaient au moins deux éléments du critère composite définissant l'atteinte cardiaque. Pour les 69 patients (66 %) présentant un seul élément du critère composite, il s'agissait de l'altération du strain pour 22 patients, de l'élévation de la troponine pour 19 patients, du décès cardio-vasculaire pour 12 patients, de l'insuffisance cardiaque systolique pour 12 patients et de la dysfonction diastolique pour 4 patients. Le diagramme de flux est présenté dans la figure 1.

Tableau 5 : Antécédents des patients et caractéristiques de la sclérodémie systémique.

Antécédents et caractéristiques	Total N = 459 (%) M[IQ]	Pas d'atteinte cardiaque N= 354 (%) M[IQ]	Atteinte cardiaque N=105 (%) M[IQ]	p	AC non sévère N=49 (%) M[IQ]	AC sévère N=56 (%) M[IQ]	p
Femmes	370(81)	295(83)	75(71)	0,4	34(69)	41(73)	0,88
Hommes	89(19)	59(17)	30(29)	0,01	15(31)	15(29)	0,84
Age au diagnostic (années)	54[43-62]	53[43-62]	56[46-64]	0,02	59[48-72]	56[50-64]	0,2
IMC (kg/m²)	23[21-26]	23[21-26]	24[21-27]	0,14	24[21-28]	23[21-27]	0,68
Expositions professionnelles et de l'environnement	22(6)	14(5)	8(9)	0,19	6(11)	2(4)	0,15
Antécédent d'HTA	97(25)	60(21)	37(36)	0,003	16(33)	21(38)	0,68
Tabagisme	105(40)	71(37)	34(47)	0,16	16(43)	18(51)	0,63
Antécédent de coronaropathie	13(3)	3(1)	10(11)	<0.001	2(5)	8(16)	0,18
Antécédent d'IDM	9(2)	3(1)	6(7)	0,008	0(0)	6(12)	0,03
Pathologie associée	334(72)	248(74)	86(82)	0,12	43(88)	43(78)	0,2
Syndrome de Sjögren	26(6)	20(6)	5(5)	1	3(8)	2(4)	0,41
Myosite auto-immune	21(5)	11(3)	10(10)	0,01	4(8)	6(11)	0,7
LES	4(1)	4(1)	0(0)	.	0(0)	0(0)	.
Polyarthrite rhumatoïde	4(1)	4(4)	4(4)	0,08	1(2)	3(5)	.
Cholangite biliaire primitive	23(5)	20(6)	3(3)	0,32	0(0)	3(5)	.
SAPL	4(1)	4(1)	0(0)	.	0(0)	0(0)	.
Vascularite	2(0)	2(1)	0(0)	.	0(0)	0(0)	.

Tableau 5 : Antécédents des patients et caractéristiques de la sclérodémie systémique (suite)

Antécédents et caractéristiques	Total N = 459 (%) M[IQ]	Atteinte cardiaque		p	AC non sévère N=49 (%) M[IQ]	AC sévère N=56 (%) M[IQ]	p
		Pas d'atteinte cardiaque N= 354 (%) M[IQ]	N=105 (%) M[IQ]				
Cancer solide	32(7)	25(7)	7(7)	1	4(8)	3(5)	0,7
Hémopathie maligne	5(1)	3(1)	2(2)	.	1(2)	1(2)	.
Autre pathologie associée	212(46)	163(46)	49(47)	.	25(51)	25(45)	.
ScS cutanée diffuse	69(15)	44(12)	25(24)	0,008	10(20)	15(25)	0,65
ScS cutanée limitée	353(77)	278(79)	75(71)	.	35(71)	40(71)	.
ScS sine scleroderma	36(8)	31(9)	5(5)	.	4(8)	1(4)	.
Score de Rodnan	5 2-10]	4[2-9]	5 2-14]	0,9	4[2-20]	7[2-10]	1
Télangiectasies	149(46)	107(43)	42(56)	0,05	20(61)	22(52)	0,49
Calcinoses	66(20)	50(20)	16(23)	0,62	5(16)	11(28)	0,26
Ulcérations digitales	45(13)	32(12)	13(16)	0,34	4(11)	9(22)	0,23
Ischémie digitale	8(2)	5(2)	3(4)	0,39	0(0)	3(6)	.
Pneumopathie interstitielle	113(49)	83(48)	30(53)	0,79	16	14	1
Syndrome interstitiel	90(32)	66(39)	24(42)	0,75	13(45)	11(39)	0,79
Fibrose pulmonaire	63(29)	46(28)	17(31)	0,73	8(30)	9(32)	1
Signes de MVO	35(17)	27(17)	8(16)	1	5(20)	3(12)	0,7
DLCO <75%	136(68)	94(63)	42(84)	0,005	23(82)	19(86)	1
Hypertension pulmonaire	56(16)	34(12)	22(27)	0,003	7(19)	15(33)	0,19

Tableau 5 : Antécédents des patients et caractéristiques de la sclérodermie systémique (suite)

Antécédents et caractéristiques	Total N = 459 (%) M[IQ]	Pas d'atteinte cardiaque N= 354 (%) M[IQ]	Atteinte cardiaque		AC non sévere N=49 (%) M[IQ]	AC sévere N=56 (%) M[IQ]	p
			N=105 (%) M[IQ]	p			
Atteinte musculaire	27(7)	20(7)	7(9)	0,64	4(11)	3(5)	0,7
Atteinte articulaire et tendineuse	87(24)	72(26)	15(18)	0,19	5(13)	10(22)	0,39
Atteinte digestive	178(49)	129(46)	49(59)	0,05	22(56)	27(61)	0,39
Atteinte œsophagienne	147(42)	111(40)	36(47)	0,29	12(36)	24(56)	0,11
Atteinte gastrique	17(5)	9(3)	8(10)	0,02	3(9)	5(12)	1
Atteinte intestinale	42(12)	27(10)	15(19)	0,05	9(24)	6(14)	0,26
Atteinte neurologique	54(15)	37(13)	17(20)	0,12	4(10)	13(30)	0,05
Crise rénale sclérodermique	21(5)	7(2)	14(13)	<0.001	4(11)	10(22)	0,76

Tableau 5 : Antécédents des patients et caractéristiques de la sclérodémie systémique (suite).

Antécédents et caractéristiques	Total N = 459 (%) M[IQ]	Atteinte cardiaque			p	AC non sévère		p
		Pas d'atteinte cardiaque N= 354 (%) M[IQ]	N=105 (%) M[IQ]			N=49 (%) M[IQ]	AC sévère N=56 (%) M[IQ]	
Créatininémie (µmol/L)	72[60-91]	69[59-87]	75[65-101]	0.01	73[59-89]	80[70-120]	0,06	
DFG (mL/min/1.73m²)	67[51-84]	70[55-87]	62[41-81]	0.05	51[70-88]	53[36-80]	0,14	
Insuffisance rénale sévère	15(8)	5(3)	10(18)	0,001	3(12)	7(23)	0,31	
Hémoglobine (g/dL)	13 11-14]	13[12-14]	12[10-14]	0.002	13[12-14]	11[10-13]	0,01	
CRP (mg/L)	3[1-12]	3[1-10]	8[2-29]	0.007	2-[1-22]	9[3-36]	0,06	
ACAN +	448(99)	345(99)	103(100)	0,59	50(100)	53(100)		
Ac anti-centromères +	233(52)	193(56)	40(39)	0,003	21(42)	19(37)	0,69	
Ac anti-Sc170 +	102(23)	72(21)	30(29)	0,08	16(33)	14(33)	1	
Autres Ac anti-ENA +	49(11)	39(11)	10(10)	0,86	4(8)	6(11)	0,74	
Ac anti-ADN +	7(2)	6(2)	1(1)	1	1(2)	0(0)	.	

Variables quantitatives exprimées en médiane M, 25ème et 75ème interquartile [IQ]. Variables qualitatives exprimées en nombre de patients N et pourcentages (%). AC : atteinte cardiaque ; IMC : indice de masse corporelle ; expositions professionnelles et de l'environnement : exposition aviaire, à la silice, à l'amiante, aux solvants et aux poussières ; HTA : hypertension artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; LES : lupus érythémateux systémique ; SAPL : syndrome des anti-phospholipides ; ScS : Sclérodémie systémique ; MVO : maladie veino-occlusive, DLCO : capacité de diffusion du monoxyde carbone ; syndrome interstitiel, fibrose pulmonaire et signes de MVO : retrouvés au scanner thoracique ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; Insuffisance rénale sévère : DFG < 30mL/min/1.73m² CRP : protéine C-réactive ; ACAN + : anticorps anti-nucléaires positifs ; Ac : anticorps ; ENA : antigènes nucléaires solubles.

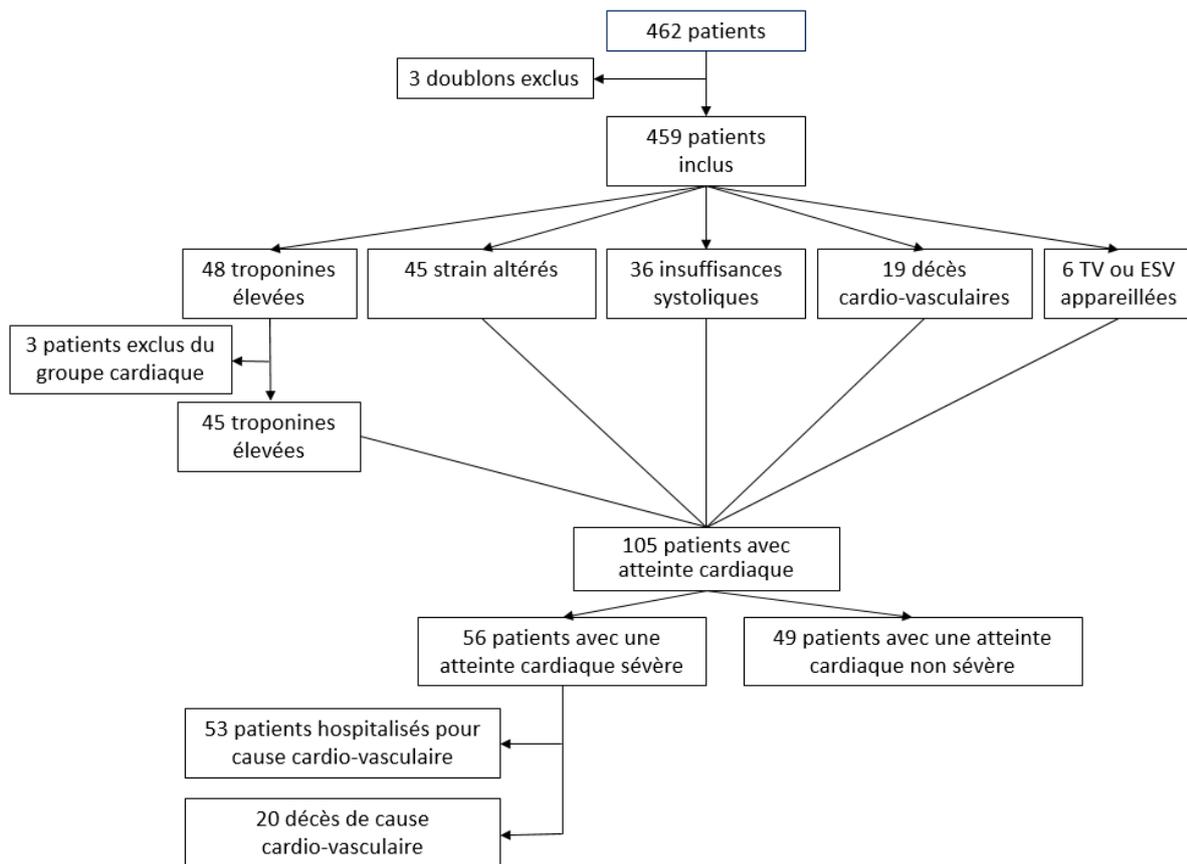


Figure 1 : Diagramme de flux

Troponines élevées : patients ayant une troponine > 14ng/L ; strain altérés : patients ayant un strain longitudinal global \leq à 18 en valeur absolue ; décès cardio-vasculaire : décès consécutif à une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance cardiaque chronique terminale, une myocardite aiguë, une tamponnade, un infarctus du myocarde, un trouble du rythme ou de la conduction, un accident vasculaire ischémique ou décès par mort subite ; TV ou ESV appareillées : patients ayant présenté une tachycardie ventriculaire ou des extrasystoles ventriculaires ayant nécessité une ablation ou un appareillage par défibrillateur automatique implantable (DAI); hospitalisation pour cause cardio-vasculaire : hospitalisation pour insuffisance cardiaque gauche ou globale, myocardite aiguë, péricardite aiguë symptomatique, Infarctus du myocarde, revascularisation d'une sténose coronarienne, syndrome coronarien aigu, trouble du rythme mal toléré, ablation de trouble du rythme, implantation de DAI ou de pacemaker, remplacement valvulaire prothétique, AVC ischémique.

II. Incidence de l'atteinte cardiaque sévère

Parmi les 105 patients avec une atteinte cardiaque, 56 (53 %) avaient une atteinte cardiaque sévère et 49 (47 %) une atteinte cardiaque non sévère. La proportion de patients avec une atteinte cardiaque sévère dans l'ensemble de la cohorte était de 12 %. Cinquante-trois patients ont été hospitalisés au moins une fois pour une cause cardio-vasculaire et 20 patients sont décédés de cause cardio-vasculaire.

L'incidence de l'atteinte cardiaque était de 3,62 pour 100 patients-années. L'incidence de l'atteinte cardiaque sévère était de 2,42 pour 100 patients-années dans la cohorte totale, et de 11,35 pour 100 patients-années dans le groupe avec une atteinte cardiaque. La figure 2 montre l'incidence cumulée de l'atteinte cardiaque en fonction du temps, et la figure 3 l'incidence cumulée de l'atteinte cardiaque sévère en fonction du temps.

Si l'on rajoutait le fait d'avoir une atteinte péricardique comme critère d'entrée dans le groupe des patients avec une atteinte cardiaque, 124 patients avaient une atteinte cardiaque. L'incidence de l'atteinte cardiaque comprenant l'atteinte péricardique était de 4,38 pour 100 patients-années.

L'incidence cumulée de l'atteinte cardiaque était deux fois plus importante en cas de forme cutanée diffuse avec un Hazard ratio (HR) = 2,0 (IC 95% [1,1 ; 3,7], p = 0,02) (figure 4). La présence d'anticorps anti-centromères était associée à un risque 39 % moins élevé d'avoir une atteinte cardiaque : HR = 0,61 (IC 95% [0,4 ; 0,9], p = 0,02) (figure 6). La même tendance était observée pour l'atteinte cardiaque sévère, avec un HR = 2,1 (IC 95% [0,9 ; 4,7], p = 0,08) pour la forme cutanée diffuse et un HR = 0,62 (IC 95% [0,4 ; 1,1], p = 0,09) pour la présence d'anti-centromères, mais elles n'étaient pas significatives (figure 5 et 7).

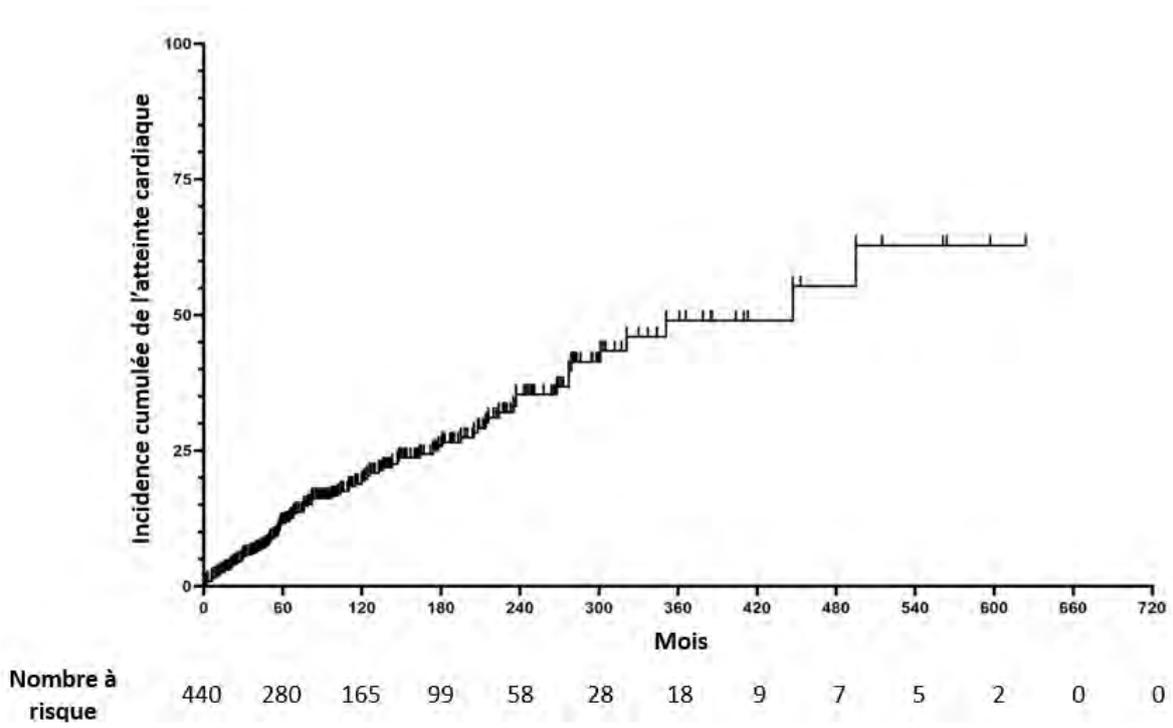


Figure 2 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque.

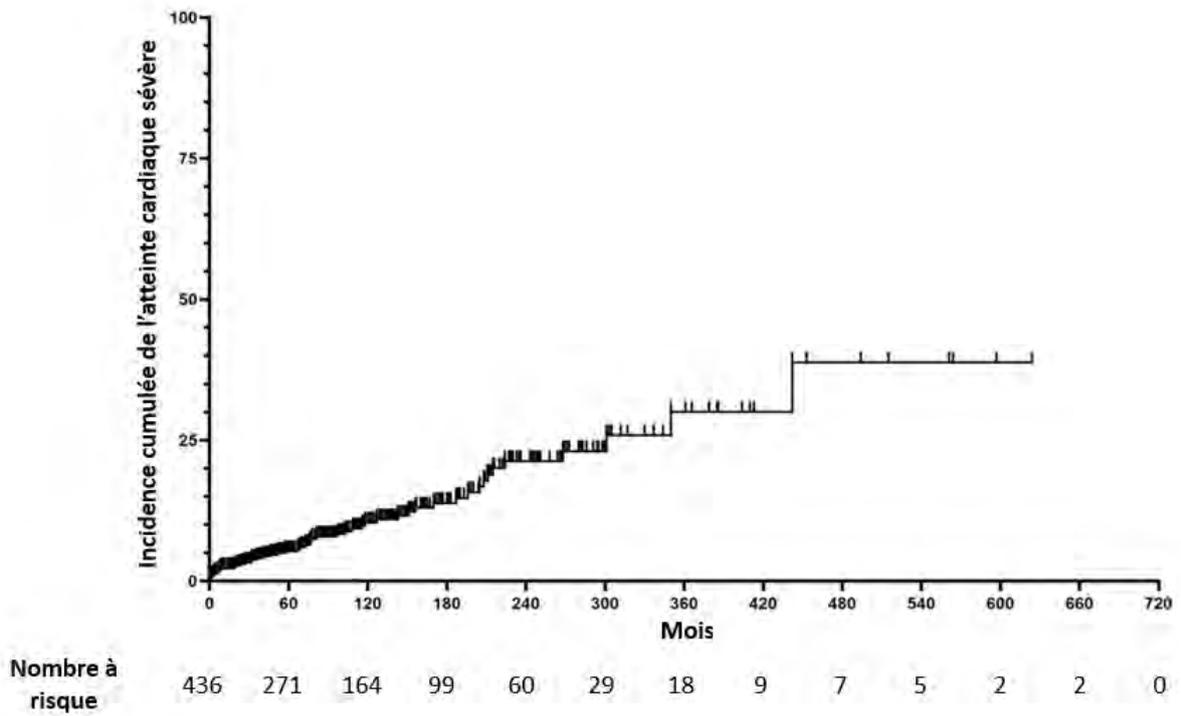
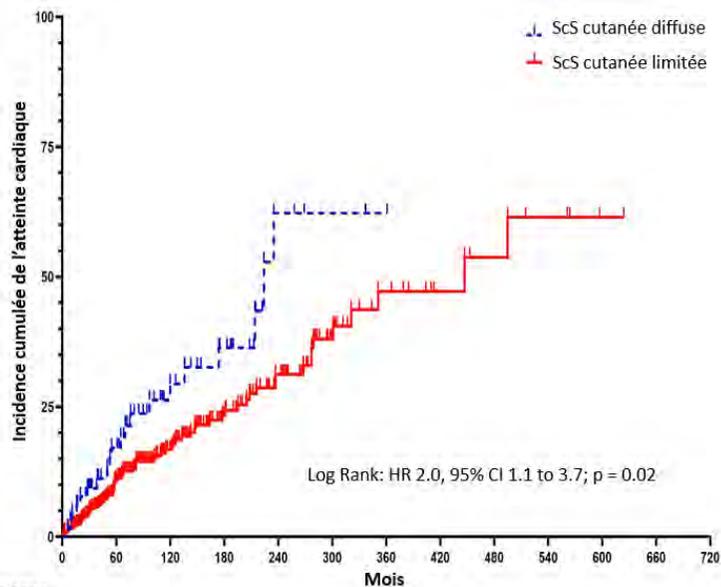


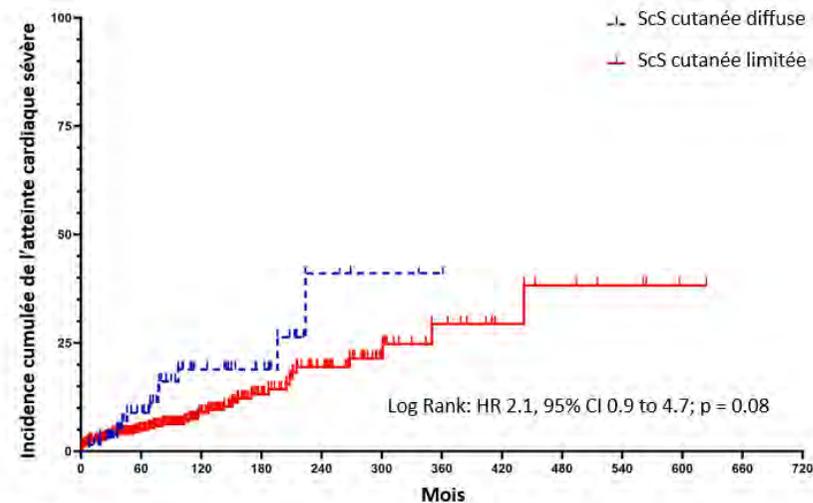
Figure 3 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque sévère.



Nombre à risque		Mois												
		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720
ScS cutanée diffuse	68	42	23	15	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0
ScS cutanée limitée	331	209	129	78	52	24	15	8	6	4	1	0	0	0

Figure 4 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque selon la forme cutanée de sclérodémie systémique.

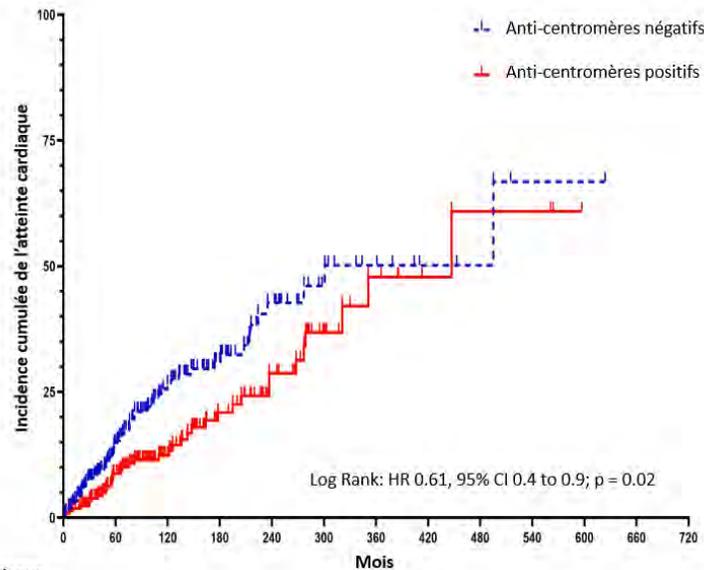
HR : Hazard ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95 % ;
 Scs : Sclérodémie systémique



Nombre à risque		Mois												
		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720
ScS cutanée diffuse	66	45	34	17	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0
ScS cutanée limitée	339	221	199	80	52	25	16	9	7	5	2	0	0	0

Figure 5 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque sévère selon la forme cutanée de sclérodémie systémique.

HR : Hazard ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95 % ; Scs : Sclérodémie systémique

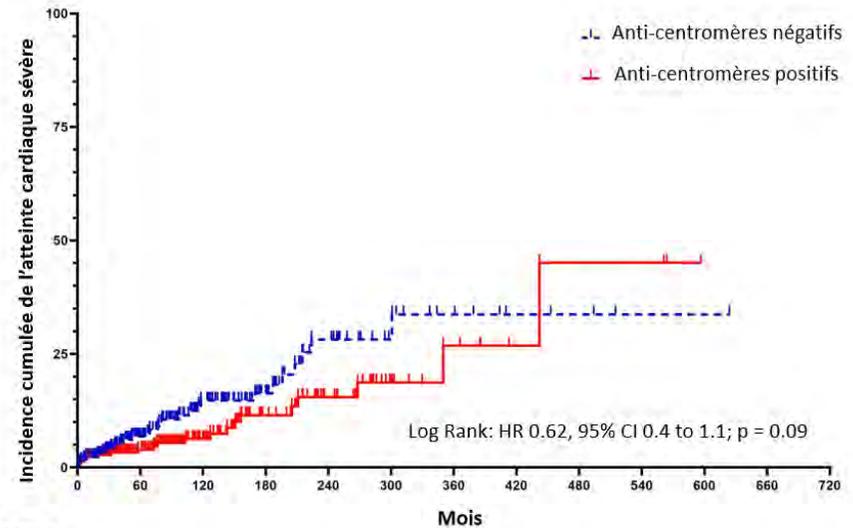


Nombre à risque

	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720
Anti-centromères positifs	221	143	87	51	34	16	10	5	4	4	1	0	0
Anti-centromères négatifs	215	129	77	49	27	14	9	5	4	2	2	0	0

Figure 6 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque selon la présence d'anticorps anti-centromères.

HR : Hazard ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95 %.



Nombre à risque

	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720
Anti-centromères positifs	222	147	88	52	33	15	10	5	4	4	1	0	0
Anti-centromères négatifs	218	135	78	48	26	14	9	5	4	2	2	1	0

Figure 7 : Incidence cumulée de l'atteinte cardiaque sévère selon la présence d'anticorps anti-centromères.

HR : Hazard ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95 %.

III. Analyses descriptives

1. Atteinte cardiaque

Les antécédents et les caractéristiques de la sclérodermie systémique des patients avec atteinte cardiaque sont décrits dans le tableau 5. Dans le groupe de patients avec atteinte cardiaque, il y avait plus d'hommes, de patients aux antécédents d'HTA, de pathologie coronarienne, d'infarctus du myocarde et de myosite auto-immune ; les patients étaient plus âgés. La forme cutanée diffuse, un DLCO < 75%, une atteinte digestive et la survenue d'une crise rénale sclérodermique étaient plus fréquentes dans le groupe avec atteinte cardiaque. L'hémoglobine était plus basse, la créatininémie et la CRP étaient plus hautes dans ce groupe. La présence d'anticorps anti-centromères était moins fréquente dans le groupe avec atteinte cardiaque. Il n'y avait pas de différence d'index de masse corporelle, de tabagisme, de présence de pneumopathie interstitielle, d'hypertension pulmonaire ni d'atteinte neurologique entre les deux groupes.

Les anomalies cardiaques non comprises dans la définition d'atteinte cardiaque : atteinte péricardique, troubles du rythme et de la conduction, valvulopathies, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiopathie dilatée et anomalies diastoliques isolées sont présentées dans le tableau 6. Parmi les 459 patients 50 % avaient une valvulopathie, 16 % une HVG, 16 % un trouble du rythme 15 % une atteinte du péricarde, 14 % un trouble de la conduction. Les patients avec une atteinte cardiaque avaient plus souvent une atteinte péricardique, un trouble du rythme, un trouble de la conduction, une HVG et des anomalies de l'onde Ea et du rapport E/Ea à l'ETT.

2. Atteinte cardiaque sévère

Les 56 patients avec une atteinte cardiaque sévère avaient plus fréquemment un antécédent d'infarctus du myocarde (tableau 5), une atteinte péricardique, un trouble du rythme notamment une fibrillation auriculaire, une hypertrophie ventriculaire gauche et un rétrécissement aortique que les patients avec une atteinte cardiaque non symptomatique (tableau 6). Il n'y avait pas de différence en termes de sexe, d'âge, de tabagisme, de présence de pneumopathie interstitielle, d'hypertension pulmonaire ni de crise rénale sclérodermique (tableaux 5 et 6).

Les signes cliniques évocateurs d'une atteinte cardiaque, les chiffres de NT pro-BNP et de CK pour les patients avec atteinte cardiaque et cardiaque symptomatique sont disponibles en annexe dans le tableau A1.

Tableau 6 : Description des anomalies cardiaques non comprises dans la définition d'atteinte cardiaque.

Type d'anomalie cardiaque	Total N = 459 (%) M[IQ]	Pas d'atteinte cardiaque N= 354 (%) M[IQ]	Atteinte cardiaque N=105 (%) M[IQ]	p	AC non sévère N=49 (%) M[IQ]	AC sévère N=56 (%) M[IQ]	p
Atteinte péricardique	45(15)	19(9)	26(30)	<0.001	8(19)	18(40)	0,04
Trouble du rythme	71(16)	34(10)	37(36)	<0.001	9(19)	28(50)	0,001
Fibrillation auriculaire	35(8)	13(4)	22(21)	<0.001	4(8)	18(32)	0,004
Flutter auriculaire	7(2)	3(1)	4(4)	0,06	0(0)	4(7)	.
Extrasystoles auriculaires	14(3)	6(2)	8(8)	0,007	2(4)	6(11)	0,28
Extrasystoles ventriculaires	16(4)	2(1)	14(13)	<0.001	6(13)	8(14)	1
Troubles de la conduction	61(14)	30(9)	31(30)	<0.001	11(23)	20(36)	0,2
Hypertrophie ventriculaire gauche	48(16)	0(0)	48(55)	<0.001	29(67)	19(42)	0,02
Cardiomyopathie dilatée	11(4)	1(0)	10(11)	<0.001	2(5)	8(18)	0,09
Onde Ea septale <7cm/s	3(1)	2(1)	1(1)	.	0(0)	1(2)	.
Onde Ea latérale <10cm/s	109(37)	57(28)	52(59)	<0.001	26(60)	26(58)	0,83
Rapport E/Ea latérales >13	22(8)	8(4)	14(16)	0,001	5(12)	9(20)	0,38
Volume OG >34mL/m ²	37(13)	21(10)	16(18)	0,08	5(12)	11(24)	0,17
Vitesse max d'IT >2,8m/s	51(17)	38(19)	13(15)	0,5	9(21)	4(9)	0,14

Tableau 6 : Description des anomalies cardiaques non comprises dans la définition d'atteinte cardiaque (suite).

Type d'anomalie cardiaque	Total N = 459 (%) M[IQ]	Pas d'atteinte cardiaque N= 354 (%) M[IQ]	Atteinte cardiaque N=105 (%) M[IQ]	p	AC non sévère N=49 (%) M[IQ]	AC sévère N=56 (%) M[IQ]	p
Valvulopathie	146(50)	107(52)	39(44)	0,25	16(37)	23(51)	0,21
Rétrécissement aortique	31(11)	19(6)	12(14)	0,3	2(5)	10(22)	0,03
Insuffisance aortique	50(17)	36(11)	14(16)	0,87	4(9)	10(22)	0,15
Insuffisance mitrale	113(39)	83(25)	30(34)	0,3	13(30)	17(38)	0,51
Rétrécissement mitral	8(3)	6(2)	2(2)	1	1(2)	1(2)	.
Insuffisance tricuspide	8(3)	5(2)	3(3)	0,7	2(5)	1(2)	.
Remplacement valvulaire prothétique	7(2)	1(0)	6(7)	0,003	.	.	.

Variables qualitatives exprimées en nombre de patients N et pourcentage (%). AC : atteinte cardiaque ; Atteinte péricardique : péricardite aiguë, épanchement péricardique ou épaissement péricardique ; Volume OG : volume de l'oreillette gauche, Vitesse max d'IT : vitesse maximale d'insuffisance tricuspide

IV. Facteurs liés à l'atteinte cardiaque et l'atteinte cardiaque sévère

1. Analyse univariée

Les facteurs associés à l'atteinte cardiaque en analyse univariée étaient l'âge supérieur à 54 ans, le sexe masculin, le tabagisme, l'antécédent d'HTA, de coronaropathie ou d'IDM, une myosite associée, l'exposition professionnelle ou environnementale (exposition aviaire, à la silice, l'amiante, aux solvants ou aux poussières), la forme cutanée diffuse, l'atteinte gastrique, l'atteinte péricardique, l'hypertrophie ventriculaire gauche, les troubles du rythme et de la conduction et l'absence d'anticorps anti-centromères.

Les facteurs associés à l'atteinte cardiaque sévère en analyse univariée étaient l'âge supérieur à 54 ans, le sexe masculin, une myosite associée, la forme cutanée diffuse, l'hypertension pulmonaire, l'atteinte gastrique, l'atteinte neurologique, l'atteinte péricardique, l'hypertrophie ventriculaire gauche, les troubles du rythme et de la conduction et l'absence d'anticorps anti-centromères.

Le tableau A2 détaillant les facteurs associés à l'atteinte cardiaque et l'atteinte cardiaque asymptomatique en analyse univariée est disponible en annexe.

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, les facteurs associés à l'atteinte cardiaque étaient l'âge, le sexe masculin, l'antécédent de myosite, l'exposition environnementale ou professionnelle, l'atteinte gastrique, la crise rénale sclérodermique et l'atteinte péricardique (tableau 7).

Les facteurs associés à l'atteinte cardiaque sévère en analyse multivariée étaient l'âge, l'antécédent de myosite, l'atteinte gastrique, l'atteinte neurologique, la crise rénale sclérodermique et l'atteinte péricardique (tableau 7).

Tableau 7 : Facteurs associés à la survenue d'une atteinte cardiaque et atteinte cardiaque sévère en analyse multivariée.

Facteurs	Atteinte cardiaque			Atteinte cardiaque sévère		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Age > 54 ans	3,13	[2,03 ; 4,83]	<0,001	3,21	[1,73 ; 5,95]	<0,001
Sexe féminin	0,49	[0,30 ; 0,78]	0,003	.	.	.
Myosite	3,86	[1,95 ; 7,63]	<0,001	5,01	[1,89 ; 13,28]	0,001
Expositions professionnelles et environnementales	2,44	[1,11 ; 5,35]	0,03	.	.	.
Atteinte gastrique	3,15	[1,43 ; 6,93]	0,004	3,32	[1,20 ; 9,15]	0,02
Atteinte neurologique	.	.	.	2,05	[1,03 ; 4,08]	0,04
Crise rénale sclérodermique	3,07	[1,64 ; 5,75]	<0,001	4,72	[2,05 ; 10,92]	<0,001
Atteinte péricardique	3,83	[2,41 ; 6,09]	<0,001	3,79	[2,05 ; 7,03]	<0,001

OR : odd ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; Expositions professionnelles et environnementales : exposition aviaire, silice, solvants, amiante, poussières ; Atteinte péricardique : péricardite aiguë, épanchement péricardique ou épaissement péricardique

V. Survie

1. Hospitalisations

Durant la période de suivi, 96 hospitalisations pour motif cardio-vasculaire ont été rapportées chez les 56 patients ayant une atteinte cardiaque sévère. Les motifs d'hospitalisation sont décrits dans le tableau 8.

Vingt-cinq hospitalisations (26 %) ont comporté un séjour dans un secteur de soins critiques (soins intensifs ou réanimation). Sept hospitalisations (7 %) se sont conclues par un décès du patient. Dans la moitié des cas d'insuffisances cardiaques hospitalisées (50%), aucune cause déclenchante n'était retrouvée. Les étiologies d'insuffisance cardiaque aiguë (de novo ou sur insuffisance cardiaque chronique) les plus fréquentes étaient une crise rénale sclérodermique (15 %), une infection (13 %) ou une fibrillation auriculaire (10 %). Parmi les 105 patients avec une atteinte cardiaque, 14 patients (15 %) ont été hospitalisés pour une coronaropathie (infarctus du myocarde, revascularisation d'une artère coronaire ou syndrome coronarien aigu).

Tableau 8 : Détails des hospitalisations pour motif cardio-vasculaire.

Motif d'hospitalisation	Total N(%)	Soins critiques N(%)	Hospitalisation s'étant conclue par le décès N(%)
Tous motifs cardio-vasculaires	96	25 (26)	7(7)
Insuffisance cardiaque	40(42)	12(30)	3(8)
Péricardite aiguë symptomatique	5(5)	3(60)	1(20)
Myocardite	6(6)	2(33)	1(17)
Trouble du rythme	19(20)	3(16)	0(0)
Coronaropathie	14(15)	2(15)	2(5)
Accident vasculaire cérébral ischémique	6(6)	3(50)	0(0)
Remplacement valvulaire prothétique	6(6)	0(0)	0(0)

Soins critiques : hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation. Insuffisance cardiaque : Insuffisance cardiaque aiguë ou insuffisance cardiaque chronique terminale, gauches ou globales. Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque droite prédominante ou insuffisance cardiaque globale chez un patient ayant une pneumopathie interstitielle diffuse et/ou une hypertension pulmonaire n'étaient pas comptabilisées comme des hospitalisations pour motif cardio-vasculaire ; Coronaropathie : syndrome coronarien aigu ayant nécessité une hospitalisation ou lésion coronarienne ayant nécessité une revascularisation.

2. Mortalité

Durant la période de suivi, 98 décès sont survenus, dont 62 dans le groupe de patients sans atteinte cardiaque et 36 dans le groupe avec atteinte cardiaque. Parmi les 56 patients avec atteinte cardiaque sévère, 29 patients (52 %) sont décédés, contre 7 des 49 patients asymptomatiques (14 %). Vingt décès d'origine cardio-vasculaire sont survenus, parmi lesquels : 9 secondaires à une insuffisance cardiaque gauche ou globale (dont 2 en contexte de fibrose pulmonaire associée), 2 myocardites aiguës, 1 péricardite aiguë, 2 morts subites, 1 arrêt cardio-respiratoire sur trouble du rythme, 2 infarctus du myocarde et 1 accident vasculaire cérébral ischémique. Deux patients sont décédés à la suite de plusieurs complications cardio-vasculaires rapprochées : insuffisance cardiaque terminale sur cardiopathie dilatée puis AVC ischémique pour l'un, et insuffisance cardiaque en contexte infectieux puis IDM et AVC ischémique pour l'autre.

2.1. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque était associée à une mortalité deux fois plus élevée par rapport à l'absence d'atteinte cardiaque, HR = 2,2 (IC 95% [1,4 ; 3,6], $p < 0,0001$).

La survie avec atteinte cardiaque était de 78 % à 5 ans et de 67 % à 10 ans, contre 92 % à 5 ans et 87 % à 10 ans en l'absence d'atteinte cardiaque. La figure 8 représente la survie des patients avec et sans atteinte cardiaque.

2.2. Atteinte cardiaque sévère

Le risque de décès était trois fois plus important en cas d'atteinte cardiaque sévère qu'en l'absence d'atteinte cardiaque sévère, HR = 3,1 (IC 95% [1,7 ; 5,7], $p < 0,0001$).

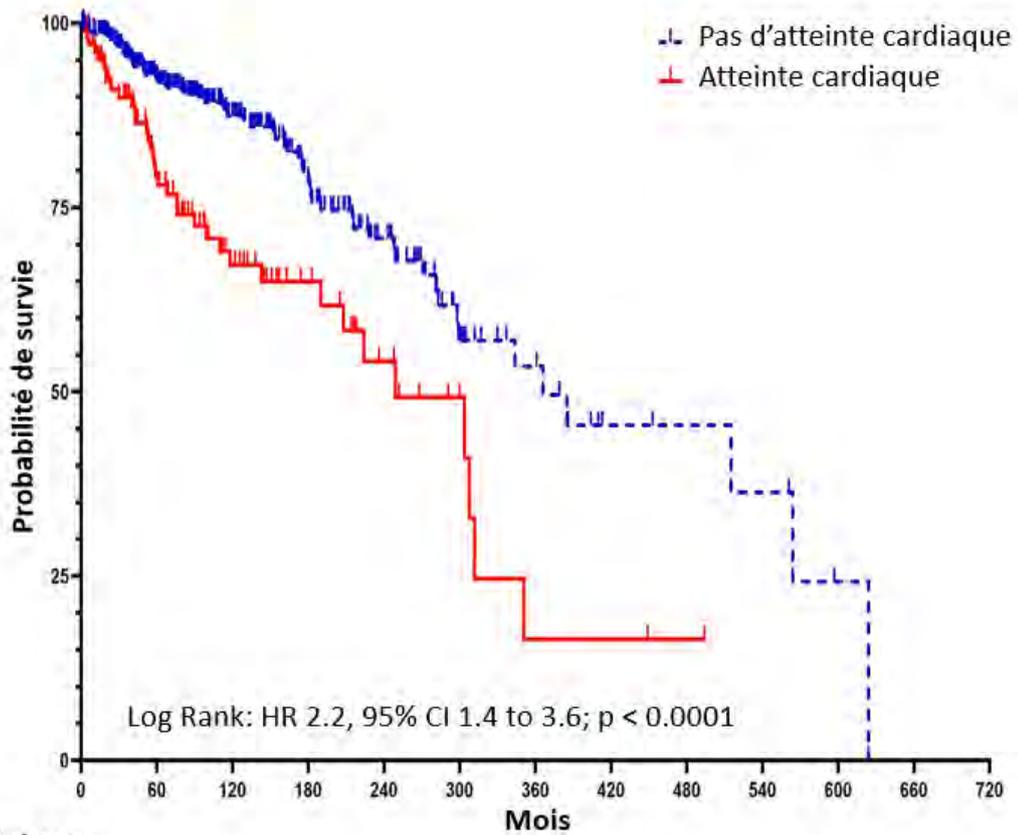
La survie des patients avec une atteinte cardiaque sévère était de 70 % à 5 ans et 53 % à 10 ans (figure 9). La survie des patients sans atteinte cardiaque sévère était comparable à celle des patients sans atteinte cardiaque, 92 % à 5 ans et 87 % à 10 ans.

2.3. Hypertension pulmonaire

La survie des patients avec hypertension pulmonaire était de 86 % à 5 ans et 67 % à 10 ans (figure 10) avec un HR = 1,8 (IC 95% [1,1 ; 3,2], $p=0,03$) en cas d'hypertension pulmonaire.

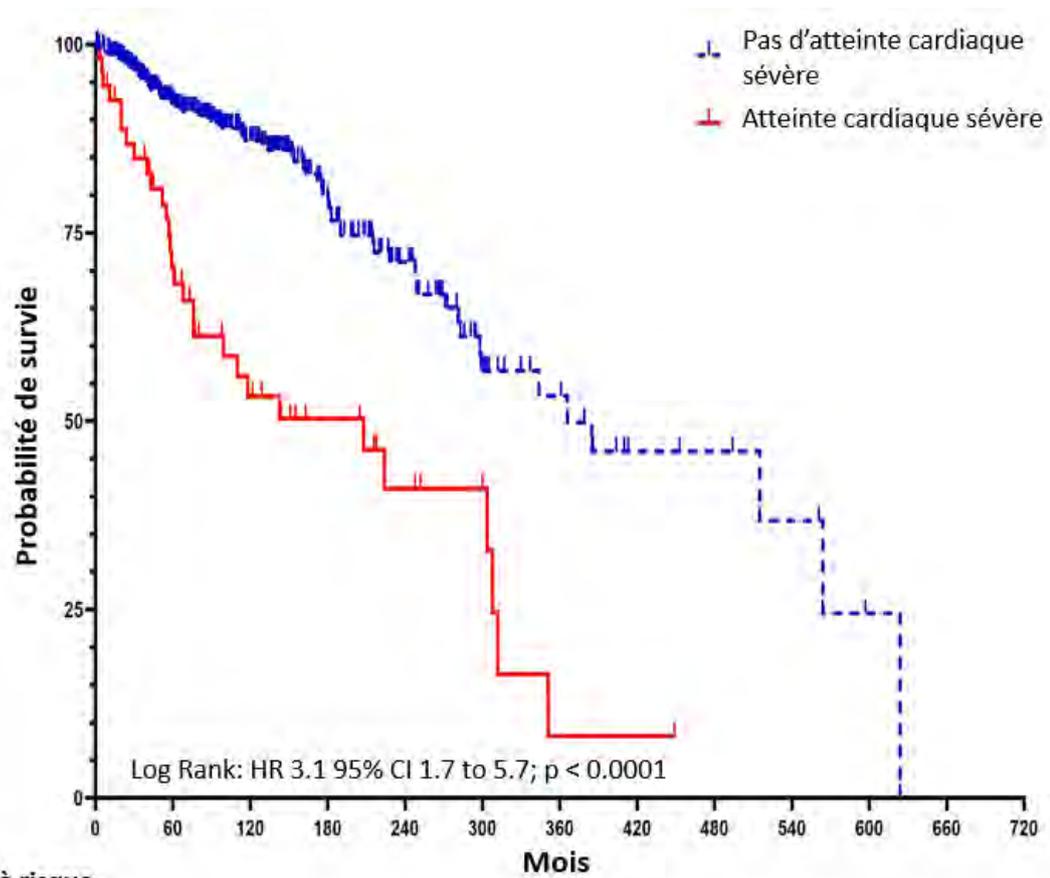
2.4. Atteinte péricardique

La survie des patients avec une atteinte péricardique était de 90 % à 5 ans et 84 % à 10 ans (figure 11). La présence d'une atteinte péricardique était un facteur de risque de mortalité avec un HR = 2,0 (IC 95% [1,02 ; 4,0], $p=0,04$).



Nombre à risque		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720
Atteinte cardiaque		101	64	36	21	12	6	2	2	1	0	0	0	0
Pas d'atteinte cardiaque		331	216	130	78	48	22	15	6	5	4	1	0	0

Figure 8 : Survie des patients avec atteinte cardiaque.
HR : Hazard ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95 %.

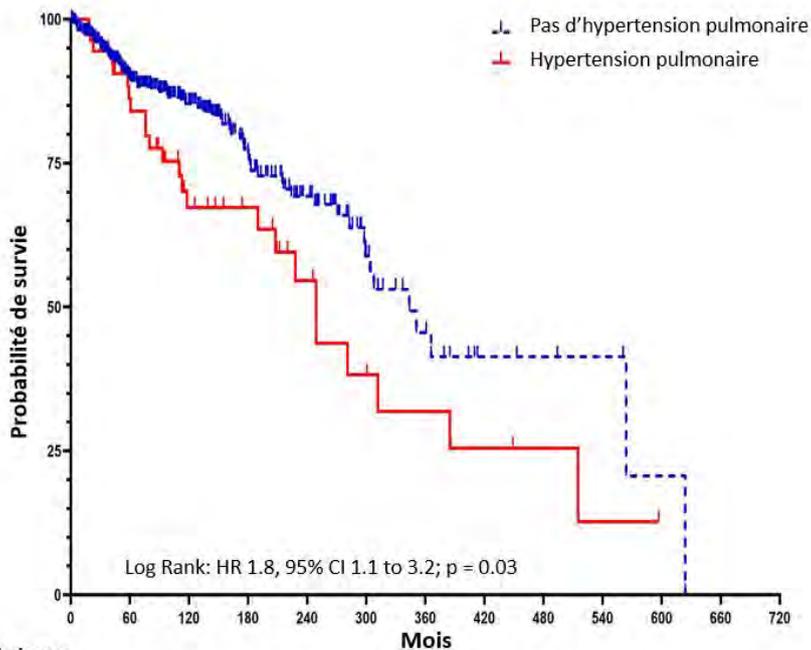


Nombre à risque

Atteinte cardiaque sévère	54	33	20	13	8	5	1	0	0	0	0	0
Pas d'atteinte cardiaque sévère	378	247	146	86	52	23	16	7	6	4	1	0

Figure 9 : Survie des patients avec atteinte cardiaque sévère.

HR : Hazard ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95 %.

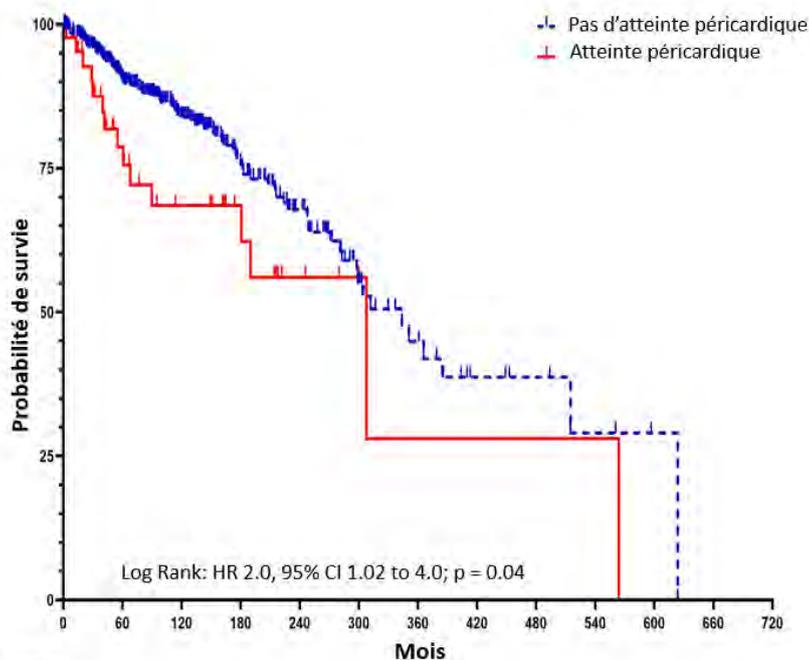


Nombre à risque

Hypertension pulmonaire	55	40	24	18	11	7	5	3	2	1	0	0	0
Pas d'hypertension pulmonaire	377	240	142	81	49	22	12	4	3	3	1	0	0

Figure 10 : Survie des patients avec une hypertension pulmonaire.

HR : Hazard ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95 %. Hypertension pulmonaire : pression moyenne de repos dans l'artère pulmonaire ≥ 25 mmHg au cathétérisme cardiaque droit.



Nombre à risque

Atteinte péricardique	43	25	17	11	5	2	2	1	1	1	0	0	0
Pas d'atteinte péricardique	389	255	149	88	55	26	16	7	5	3	1	0	0

Figure 11 : Survie des patients avec une atteinte péricardique.

HR : Hazard ratio ; 95% IC : Intervalle de confiance à 95 % ; Atteinte péricardique : péricardite aiguë, épanchement péricardique ou épaissement péricardique.

DISCUSSION

I. Résumé et explications des résultats principaux

1. Incidence de l'atteinte cardiaque et de l'atteinte cardiaque sévère

Dans notre étude, l'incidence de l'atteinte cardiaque était de 3,62 pour 100 patients-années. La proportion de patients présentant une atteinte cardiaque était de 23 % parmi les 459 patients ayant une sclérodémie systémique. Ce chiffre est proche de ceux retrouvés dans la littérature, avec une prévalence de l'atteinte cardiaque dans la ScS entre 11,7 % et 35 % (83,91). Bien que la prévalence de l'atteinte cardiaque sévère ne semble pas s'être modifiée de façon majeure en 16 ans (83), il est possible qu'elle ait diminuée mais que la réalisation d'exams complémentaires annuels systématiques comme recommandé par le PNDS ((1) soit à l'origine du dépistage et du diagnostic d'atteinte cardiaque chez un plus grand nombre de patients.

L'incidence de l'atteinte cardiaque sévère dans la sclérodémie systémique n'était pas connue dans la littérature. Nous retrouvons une incidence d'atteinte cardiaque sévère de 2,42 pour 100 patients-années chez 459 patients sclérodermiques lors d'un suivi médian de 7,1 ans [3,1 ; 13,3].

La prévalence de l'atteinte cardiaque sévère dans la ScS est estimée à 1,9 % (86) selon l'échelle de sévérité modifiée de Medsger (85) et à 15 % selon la définition de Steen et al. (10). La proportion de patients avec une atteinte cardiaque sévère dans notre cohorte était de 12 %, ce qui est proche de celle retrouvée dans la large étude prospective de Steen et al. menée chez 953 patients avec un suivi médian de 10 ans (10). Les patients définis comme ayant une atteinte cardiaque sévère par Steen et al. étaient des patients avec une atteinte cardiaque symptomatique : altération de la FEVG associée à des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive ou péricardite symptomatique ou arythmie nécessitant un traitement. Nous pouvons supposer que les événements cardio-vasculaires majeurs (hospitalisation pour motif cardio-vasculaire ou décès cardio-vasculaire), qui étaient les points d'entrée dans notre groupe « atteinte cardiaque sévère », surviennent préférentiellement chez les patients symptomatiques, ce qui pourrait expliquer que nous retrouvions des chiffres similaires.

2. Facteurs associés à l'atteinte cardiaque sévère

Les facteurs indépendants associés à la survenue d'une atteinte cardiaque sévère en analyse multivariée était l'âge supérieur à 54 ans au diagnostic de sclérodémie systémique (OR = 3,21 IC 95% [1,73 ; 5,95], $p < 0,001$) ; l'association à une myosite auto-immune (OR = 5,01 IC 95% [1,89 ; 13,28], $p = 0,001$) ; l'atteinte gastrique (OR = 3,32 IC 95% [1,20 ; 9,15] ; $p =$

0,02), l'atteinte neurologique (OR : 2,05 IC 95% (1,03 ; 4,08), p = 0,04), l'atteinte péricardique (OR = 3,79 IC 95% [2,05 ; 7,03] ; p < 0,001) et la crise rénale sclérodermique (OR = 4,72 IC 95% [2,05 ; 10,92], p < 0,001).

L'association avec l'âge avancé et la présence d'une myosite auto-immune a été décrite pour l'atteinte cardiaque de la sclérodermie systémique (31), mais pas pour l'atteinte cardiaque sévère.

L'association entre l'atteinte cardiaque sévère et l'atteinte gastrique dans la sclérodermie systémique n'était pas décrite dans la littérature à notre connaissance. L'atteinte gastrique était définie dans notre étude par la présence de vomissements et/ou de satiété précoce. Ces symptômes ont été choisis car ils faisaient suspecter un trouble de la motricité gastrique, qui est une forme d'atteinte gastrique sévère rencontrée dans la sclérodermie systémique (1). Douze pour cent des patients ayant une atteinte cardiaque sévère présentaient une atteinte gastrique contre 3 % des patients sans atteinte cardiaque et 9 % des patients avec une atteinte cardiaque non sévère. L'atteinte gastrique concernait 17 patients au total (5 %). Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte-tenu des effectifs réduits.

Les principales hypothèses physiopathologiques de la gastroparésie dans la ScS reposent sur la survenue de lésions vasculaires initiales associées à une dysfonction du système nerveux autonome et à des phénomènes immunologiques (141). Ceci rejoint la physiopathologie de l'atteinte myocardique primitive de la ScS, qui est la conséquence d'une vasculopathie avec des phénomènes d'ischémie-reperfusion, d'anomalies immunologiques et d'un processus de fibrose mais également d'une dysfonction du système nerveux autonome (17,22,142). L'association entre l'atteinte cardiaque sévère et l'atteinte gastrique dans la sclérodermie systémique pourrait être liée à des mécanismes physiopathologiques communs, spécifiques de la sclérodermie systémique.

Nous mettons en évidence une association significative entre l'atteinte péricardique et l'atteinte cardiaque (OR = 3,83 IC 95 % [2,41 ; 6,09], p < 0,001) et cardiaque sévère (OR = 3,79 IC 95% [2,05 ; 7,03], p < 0,001). Cette association était attendue puisque l'atteinte péricardique est comme nous l'avons dit une des formes cliniques fréquentes d'atteinte cardiaque dans la sclérodermie systémique. De nombreux auteurs choisissent d'ailleurs la survenue d'une péricardite comme un critère d'atteinte cardiaque (10,24,83,89,90,138).

L'atteinte péricardique qui est décrite comme majoritairement asymptomatique dans la sclérodermie systémique (17,21), était dans notre étude associée à une atteinte cardiaque sévère, c'est-à-dire à un risque accru d'hospitalisations cardio-vasculaires et de mortalité cardio-vasculaire. Les patients ayant une atteinte péricardique avaient une mortalité deux fois plus importante (HR = 2,0 IC 95% [1,02 ; 4,0], p = 0,04) que ceux n'ayant pas d'atteinte péricardique. Comme dans les travaux de Simeón et al. et Xu et al (27,105), notre étude confirme que l'atteinte péricardique est un facteur de mauvais pronostic dans la sclérodermie systémique.

Dans notre travail, il existait une association significative entre l'atteinte cardiaque sévère et la crise rénale sclérodermique (OR = 4,72 IC 95% [2,05 ; 10,92], $p < 0,001$). Il a été montré dans d'autres études que ces deux atteintes viscérales graves peuvent en effet s'associer chez le même patient (10,12). Que ce soit en pratique clinique courante ou dans le cadre d'études cliniques, il est parfois difficile dans la ScS de distinguer le rôle prédominant du système cardiaque et du système rénal lors de complications associant une insuffisance cardiaque aigüe et une insuffisance rénale aigüe.

La survenue d'une crise rénale sclérodermique a été décrite comme un facteur de risque indépendant d'insuffisance cardiaque systolique dans l'étude d'Allanore et al. (OR = 3,60 [2,14 ; 6,07], $p = 0,001$) (38). A l'inverse, l'atteinte cardiaque de la ScS est considérée par certains auteurs comme un facteur de risque indépendant de survenue d'une crise rénale sclérodermique (68,70,143). Dans notre cohorte, parmi les 40 hospitalisations pour insuffisance cardiaque, 6 étaient liées à la survenue d'une crise rénale sclérodermique (15 %). Il est intéressant de constater que dans la moitié des cas (3 patients sur 6), les signes cliniques d'insuffisance cardiaque précédaient l'apparition de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale aigüe.

De façon étonnante, les antécédents de pathologie coronarienne (coronaropathie ou IDM), l'HTA, le tabagisme et le chiffre d'IMC n'étaient pas associés à l'atteinte cardiaque sévère ni à l'atteinte cardiaque en analyse multivariée. Ceci est un argument supplémentaire en faveur de l'existence dans la sclérodermie systémique d'un mécanisme primitif à l'origine des lésions constitutives de l'atteinte cardiaque. Ce mécanisme serait spécifique de la sclérodermie systémique et indépendant des autres facteurs de risque cardio-vasculaires.

3. Pronostic

L'atteinte cardiaque était associée à une mortalité deux fois plus importante que l'absence d'atteinte cardiaque (HR = 2,2 IC 95% [1,4 ; 3,6], $p < 0,0001$).

La mortalité des patients avec une atteinte cardiaque sévère était trois fois plus importante que celle en l'absence d'atteinte cardiaque sévère HR = 3,1 IC 95% [1,7 ; 5,7], $p < 0,0001$, avec une survie à 10 ans de seulement 53 %, contre 87% en l'absence d'atteinte cardiaque sévère.

La sévérité du pronostic que nous décrivons était attendue, d'abord du fait de notre définition d'atteinte cardiaque sévère qui comprenait la mortalité cardiovasculaire, mais surtout car l'atteinte cardiaque est une des principales causes de décès dans la sclérodermie systémique (8,11). Bien qu'attendu comme sévère, le pronostic des patients avec une atteinte cardiaque sévère était mal connu, et nous n'avons trouvé qu'une seule étude l'ayant estimé (10). La survie des patients avec une atteinte cardiaque sévère de la ScS était meilleure dans notre étude que dans celle de Steen et al. (10), qui retrouvaient une survie à 10 ans de 38 %. Un des critères d'atteinte cardiaque sévère dans l'étude de Steen et al. était d'avoir une atteinte péricardique, ce qui n'était pas le cas dans notre travail. Nous avons démontré qu'une atteinte péricardique était un facteur indépendant de mauvais pronostic, ce qui pourrait

expliquer cette différence de survie entre nos deux études. Cette différence pourrait également s'expliquer par le fait que les 953 patients inclus dans l'étude de Steen et al (10) avaient tous une forme cutanée diffuse de ScS, contre seulement 15 % des patients dans notre étude, et que la forme cutanée diffuse est associée à un pronostic plus sévère (11,75).

De façon intéressante dans notre étude, la mortalité des patients avec une atteinte cardiaque sévère (HR = 3,1 IC 95% [1,7 ; 5,7], $p < 0,0001$) était plus importante que celle des patients avec une hypertension pulmonaire (HR = 1,8 IC 95% [1,1 ; 3,2], $p = 0,03$). Les patients ayant une atteinte cardiaque (HR = 2,2 (IC 95% [1,4 ; 3,6], $p < 0,0001$) et ceux ayant une atteinte péricardique (HR = 2,0 (IC 95% [1,02 ; 4,0], $p = 0,04$) avaient également une mortalité plus importante que les patients avec une hypertension pulmonaire, mais de façon plus discrète.

II. Résumé et explications des résultats complémentaires

1. Incidence de l'atteinte cardiaque

Comme d'autres études (24,104), nous avons retrouvé une incidence d'atteinte cardiaque plus importante en cas de forme cutanée diffuse (HR 2.0 ; IC 95% [1,1 ; 3,7], $p = 0,02$). Nous avons mis en évidence un rôle protecteur de la présence d'anticorps anti-centromères (HR = 0,61 IC 95% [0,4 ; 0,9], $p = 0,02$), ce qui n'avait pas été décrit à notre connaissance.

2. Analyses descriptives

Parmi nos 459 patients ayant une sclérodémie systémique, une insuffisance cardiaque systolique (FEVG ≤ 50 %) était retrouvée chez 36 patients, soit 12% des patients chez qui une ETT a été réalisée. Dans la littérature, une réduction de la FEVG (FEVG < 50 %) était retrouvée chez seulement 3,1% des patients chez Minier et al. (30). Cette prévalence augmentait à 6 % chez les patients ayant une atteinte cardiaque (24) et à 7 % chez les patients avec une ScS cutanée diffuse (39). La proportion de dysfonction systolique dans ces études reste néanmoins inférieure à celle retrouvée dans notre étude.

Nous nous sommes demandé si notre définition d'insuffisance cardiaque systolique par une FEVG inférieure ou égale à 50 % avait pu jouer un rôle dans ces chiffres plus élevés. La définition de l'insuffisance cardiaque à fraction altérée selon la Société Européenne de Cardiologie (108) est plus stricte, avec une FEVG < 40 % (l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyenne correspondant à une FEVG entre 40 et 49 % et l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée à une FEVG ≥ 50 %). Mais dans l'étude d'Allanore et al. (38) qui choisissaient un critère encore moins strict que le nôtre pour définir l'insuffisance cardiaque systolique (FEVG < 55 %), il était retrouvé une insuffisance systolique chez 5,4 % des patients, ce qui reste moins important que dans notre cohorte.

Huit patients soit 2,7 % avait une insuffisance diastolique selon notre définition. Dans d'autres travaux, l'insuffisance diastolique concernait entre 17 % et 63 % des patients (24,30,33,34). Mais dans ces études, la définition de la dysfonction diastolique, quand elle était indiquée, était moins stricte que celle que nous avons choisie. Chez Fernández-Codina et al. (24) elle était définie par un rapport E/A ≤ 1 et un temps de décélération mitrale > 240 ms ; chez Faludi et al. (34) par une onde Ea latérale < 10 cm/s. Si nous appliquons cette dernière définition à nos patients, 109 patients soit 37 % avaient une dysfonction diastolique.

Dans l'étude de Bosello et al. (115) sur 195 patients avec une sclérodémie systémique, 63 (32,3 %) avaient une troponine $> 0,014$ ng/mL, contre aucun chez les 35 patients sains contrôles. Dans notre population, sur 128 patients avec une troponine dosée, elle était supérieure à 14 ng/L chez 48 patients (37 %).

L'augmentation de la troponine est un facteur de mauvais pronostic dans la population générale (113,114) et pour certains auteurs dans la sclérodémie systémique (115). Dans notre étude, 18 des 48 patients (38 %) ayant une troponine élevée sont décédés.

Concernant le strain longitudinal global, il était difficile de trouver dans la littérature des points de comparaison. Dans l'étude de van Wijngaarden et al. (121), 19 % des patients avaient une diminution significative (≥ 15 %) du SLG, qui passait de $-20,9$ % $\pm 2,0$ à $-16,3$ % $\pm 2,4$. Dans notre étude, la proportion de patients ayant un SLG altéré (inférieur 18 en valeur absolue) était de 15 %.

Comme cela a déjà été décrit (118,119), l'altération du strain semble être un marqueur important de dépistage ou de diagnostic d'une atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique, puisqu'en l'incluant dans notre définition d'atteinte cardiaque nous obtenons une proportion d'atteinte cardiaque de la ScS (23 %) conforme à la prévalence retrouvée dans la littérature qui est entre 15 et 35 % (10,83,84). Dans notre étude, 23 patients avaient une altération du SLG sans altération de la FEVG. Quatre de ces patients ont présenté un événement cardio-vasculaire majeur et 2 sont décédés.

Dans notre étude, 15 % des patients avaient une atteinte péricardique, dont 30 % des patients avec une atteinte cardiaque. Nos résultats sont très proches de ceux de Meune et al. (25) qui retrouvaient un épanchement péricardique chez 15 % des patients, et de ceux de Fernández-Codina et al. (24) chez qui 26 % des patients avec une atteinte cardiaque avaient un épanchement péricardique. Sur les 7,1 ans de suivi médian, nous avons décrit 5 hospitalisations pour péricardite aiguë (dont tamponnade) chez 5 de nos 105 patients (4,7 %) avec une atteinte cardiaque. Une étude sur 10 ans ayant recueilli les motifs d'hospitalisations de 462 patients avec une ScS retrouve 32 (6,9 %) hospitalisations pour épanchement péricardique symptomatique (144).

Concernant les valvulopathies, leur prévalence est mal connue dans la sclérodémie systémique. Fernández-Codina et al. (24) retrouvaient 67 % d'insuffisances mitrales et 30 % d'insuffisances aortiques parmi les patients avec une atteinte cardiaque de la ScS. Nous n'avons retrouvé que 34 % d'insuffisance mitrale et 16 % d'insuffisance aortique chez les

patients avec une atteinte cardiaque, mais 50 % de valvulopathies sur l'ensemble de la cohorte. De façon intéressante, la proportion de rétrécissement aortique dans la population totale de nos patients était de 11 %. Ce chiffre est bien plus élevé que ceux habituellement décrits en population générale, avec une prévalence de la sténose aortique (gradient transvalvulaire moyen ≥ 15 mmHg) dans l'étude de Eweborn et al. (145) de 0,2 % dans la tranche des 50-59 ans, 1,3 % chez les 60-69 ans, 3,9 % chez les 70-79 ans et 9,8 % chez les 80-89 ans. Dans la sclérodémie systémique, Mashida et al. (57) retrouvaient une proportion de 12,5 % de rétrécissement aortique chez 40 patients, soit des chiffres très similaires aux nôtres. Tous ces résultats peuvent être influencés par les définitions retenues et la reproductibilité de la mesure entre les examinateurs et les différents centres.

Nous avons retrouvé un trouble du rythme à l'ECG chez 16 % des patients, ce qui est bien moins important que les 30 % retrouvés chez Ferri et al. (49).

Dans l'étude de Ferri et al. (49), en combinant l'ECG et le holter-ECG, il était retrouvé des salves de tachycardie ventriculaire chez 7 patients sur 53 (13 %). Bissel et al. (103) retrouvaient chez 2 patients sur 19 (10,5%) une tachycardie ventriculaire grâce à un holter-ECG implantable. Dans notre étude, 6 patients ont présenté une tachycardie ventriculaire ou des ESV ayant nécessité une ablation, diagnostiquées par ECG ou holter-ECG. Le nombre de holter-ECG réalisés n'était pas disponible dans notre étude.

La prévalence de l'hypertension pulmonaire dans la sclérodémie systémique est évaluée entre 7 et 12 % (72–74), 5 à 10% selon le PNDS ScS (1). Parmi l'ensemble de nos patients, 56 (16 %) avaient une hypertension pulmonaire prouvée par cathétérisme cardiaque droit. Le CHU de Toulouse est un Centre de Ressources et de Compétences pour l'Hypertension Pulmonaire, ce qui a pu influencer une partie du recrutement des patients au sein de la Systemic Scleroderma Toulouse Cohort. Ceci pourrait expliquer que nous retrouvions une proportion d'hypertension pulmonaire légèrement plus élevée dans notre cohorte que dans d'autres études.

Quarante-huit patients (16 %) avaient une hypertrophie ventriculaire gauche (septum interventriculaire en diastole ≥ 12 mm). La présence d'une HVG était plus fréquemment retrouvée dans le groupe avec atteinte cardiaque ($p < 0,001$), mais n'était associée ni avec l'atteinte cardiaque ni avec l'atteinte cardiaque sévère en analyse multivariée. Dans la population générale, la prévalence de la cardiomyopathie hypertrophique est évaluée à 1 personne sur 5000 en l'absence d'hypertension artérielle et de valvulopathie (44). Dans notre étude, si nous retirions 18 patients qui avaient soit un antécédent d'HTA à la première visite, soit une PAS ≥ 140 et/ou une PAD ≥ 90 à la première ou dernière visite, il restait 30 patients (10 %) ayant une HVG. Si nous retirions aussi les patients avec une valvulopathie ou une hypertension pulmonaire, il restait 12 patients avec une HVG (4 %), ce qui reste bien supérieur à la population générale. Ceci amène à un questionnement sur la possibilité d'une association entre sclérodémie systémique et hypertrophie ventriculaire gauche. Plusieurs cas de patients avec une cardiomyopathie hypertrophique et une sclérodémie systémique sont rapportés dans la littérature (146). D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

2. Facteurs associés à l'atteinte cardiaque

Comme dans d'autres études (33,38) le sexe masculin était un facteur de risque indépendant d'atteinte cardiaque (OR pour le sexe féminin = 0,49 IC 95% [0,30 ; 0,78], p = 0,003). L'atteinte cardiaque sévère était associée au sexe masculin uniquement en analyse univariée.

Contrairement à d'autres auteurs (38,86,90,106,138), nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre l'atteinte cardiaque et la présence de télangiectasies, d'ischémie digitale, d'ulcérations cutanées ou de friction tendineuse.

3. Pronostic

Il a été difficile de trouver dans la littérature des données sur la prévalence des hospitalisations pour événement cardiaque chez les patients sclérodermiques. Une étude française récente s'est intéressée à la survenue d'évènement cardio-vasculaire chez des patients sclérodermiques en fonction des anomalies présentes sur leur IRM cardiaque (147) Dans cette étude prospective menée chez 40 patients avec un suivi de 38,2 mois, 101 évènements cardio-vasculaires sont survenus, et il existait une association significative entre le T1 mapping élevé à l'IRM cardiaque et la survenue d'évènements cardio-vasculaires.

4. Autres résultats intéressants

L'exposition aviaire, aux poussières, à l'amiante, à la silice, aux solvants était dans notre étude un facteur de risque indépendant d'atteinte cardiaque et d'atteinte cardiaque sévère. Bien que l'exposition à la silice ou aux solvants soit un facteur de risque connu de sclérodermie systémique (1,2), et pour la silice de pneumopathie interstitielle diffuse (148,149), il n'existe pas à notre connaissance d'association rapportée entre ces expositions et l'atteinte cardiaque dans la sclérodermie systémique. Il a été décrit une association entre l'exposition à la silice et des formes plus sévères de fibrose pulmonaire dans la ScS (150). Nous pouvons émettre l'hypothèse d'une association similaire avec la fibrose myocardique, mais des études dédiées sont nécessaires pour explorer cette hypothèse.

Dans l'étude de Medsger (133) qui portait sur des hommes avec une sclérodermie systémique, la consommation chronique excessive d'alcool et l'atteinte cardiaque étaient des facteurs indépendants de mortalité. Dans notre étude, parmi les 105 patients avec une atteinte cardiaque, 9 avaient une consommation chronique excessive d'alcool. Parmi ces patients, 8 étaient des hommes, 1 avait une cirrhose alcoolique, 1 avait une pancréatite chronique calcifiante alcoolique et 1 une cardiopathie mixte (alcoolique et liée à la ScS). Trois de ces patients avaient une atteinte cardiaque sévère, et 3 sont décédés. L'association d'une atteinte cardiaque et d'une consommation d'alcool excessive dans la sclérodermie semble être liée à un pronostic sévère.

III. Forces et limites de l'étude

1. Forces de l'étude

La sclérodermie systémique est une pathologie rare. Nous avons mené une étude de cohorte large, incluant 459 patients avec une sclérodermie systémique, suivis sur une longue période, avec de nombreuses données recueillies.

Notre étude était représentative de l'épidémiologie connue de la sclérodermie systémique. La moyenne d'âge des patients ayant une ScS est de 57 ans en France (151). La moyenne d'âge était de 53 ans (+14) dans notre étude, avec une médiane de 54 ans [43 ; 62]. Le sex ratio était de 5 femmes pour 1 homme dans notre étude, ce qui est proche du ratio décrit de 3 à 8 femmes pour 1 homme (1). Une majorité d'études sur l'atteinte cardiaque dans la ScS incluait une grande proportion de patients ayant une forme cutanée diffuse, entre 19 % et 100 % de ScScd dans les études que nous présentons dans le tableau 4. Ces chiffres ne sont pas un reflet de ce nous rencontrons en pratique clinique, avec une proportion de la forme diffuse de 11,4 % dans une étude française menée en région Lorraine. Dans notre étude, il y avait 77 % de patient avec une formes cutanée limitée, 15 % avec une forme cutanée diffuse et 8 % avec une forme sine scleroderma. Ces conditions proches de la vie réelle procurent une force supplémentaire à nos résultats.

Notre étude est la première à notre connaissance à définir la sévérité de l'atteinte cardiaque dans la sclérodermie systémique par la survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur. Elle est la seule à décrire l'incidence et les facteurs associés à l'atteinte cardiaque sévère de la ScS.

Certaines des associations que nous avons retrouvées avec l'atteinte cardiaque étaient déjà décrites dans d'autres études. La proportion d'atteinte cardiaque que nous avons mise en évidence était proche des données de prévalence disponibles dans la littérature, ce qui donne de la valeur à notre définition.

Les critères que nous avons choisis pour définir l'atteinte cardiaque sévère : hospitalisation pour évènement cardio-vasculaire ou décès cardio-vasculaire sont des critères de sévérité validés dans la description des pathologies cardio-vasculaires et en épidémiologie générale. Ce sont des critères robustes, validés et pertinents car de bons indicateurs de morbi-mortalité.

2. Limites

Notre étude était limitée par son caractère rétrospectif et les biais susceptibles d'exister dans ce type d'étude. Il existait un biais de survie dont il est difficile de s'affranchir dans ce type d'étude.

La définition de l'atteinte cardiaque que nous avons retenue sélectionnait potentiellement d'autres patients que ceux ayant une atteinte cardiaque dite « primitive » de

la sclérodémie systémique. Il n'existe pas de critère satisfaisant et reproductible permettant de différencier une atteinte cardiaque primitive de la ScS d'une autre atteinte cardiaque. Nous avons fait le choix d'une définition qui ne risquait pas de sous-estimer cette atteinte, qui est empreinte d'une morbi-mortalité importante. Plusieurs études sur l'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique (83,86,90) n'excluaient pas les patients ayant des antécédents cardiologiques ou d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires que la ScS. Les auteurs qui excluaient les patients ayant des anomalies cardiaques semblant ne pas être en lien avec la ScS trouvaient des résultats proches des nôtres (10,24).

Le risque de biais était particulièrement présent pour les patients ayant une hypertension pulmonaire ou un antécédent de cardiopathie ischémique avant le diagnostic de ScS, car les anomalies cardiaques retrouvées chez ces patients pouvaient être en lien avec ces pathologies plutôt qu'avec une atteinte cardiaque primitive de la ScS. Dans notre étude, la proportion de patients ayant un antécédent de coronaropathie et/ou d'IDM était significativement plus importante dans le groupe des patients avec une atteinte cardiaque, mais la présence de ces antécédents n'était pas associée à l'atteinte cardiaque en analyse multivariée. En excluant les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires (tabagisme, antécédent de coronaropathie, d'IDM ou d'HTA), l'incidence cumulée de l'atteinte cardiaque sévère, les facteurs associés et le pronostic de ces patients n'étaient pas modifiés de façon significative (données non présentées). De la même façon, nous retrouvons une proportion plus grande d'hypertension pulmonaire chez les patients avec une atteinte cardiaque que chez ceux sans atteinte cardiaque (27 % versus 12 %, $p = 0,003$), mais l'hypertension pulmonaire n'était pas associée avec l'atteinte cardiaque ni à l'atteinte cardiaque sévère en analyse multivariée.

Nous avons mis en évidence une proportion de coronaropathies (définie par un IDM, une lésion coronaire revascularisée ou un SCA nécessitant une hospitalisation) de 15 % chez les 105 patients avec une atteinte cardiaque. Malheureusement, nous n'avons pas pu recueillir ces données chez les 354 patients sans atteinte cardiaque, ce qui ne nous permet pas de présenter la proportion de coronaropathies dans notre cohorte entière de patients sclérodermiques. Ceci pourra faire l'objet d'une étude ultérieure.

CONCLUSION

L'atteinte cardiaque sévère n'est pas rare dans la sclérodémie systémique puisqu'elle représente 12 % de nos 459 patients sclérodermiques au cours d'un suivi prolongé.

Notre étude retrouve comme principaux facteurs de risque indépendants associés à la survenue de cette atteinte cardiaque sévère un âge supérieur à 54 ans au diagnostic, une myosite associée, une atteinte péricardique ou un antécédent de crise rénale sclérodermique.

C'est chez ces patients que nous devons tout particulièrement dépister, au plus tôt, la survenue d'une atteinte cardiaque, car ils sont à risque de présenter une atteinte cardiaque sévère, elle-même associée à une mortalité 3 fois plus importante que l'absence d'atteinte cardiaque sévère avec une survie à 10 ans de 53 %.

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

E. SERRANO

29.9.2021

Avis favorable

Professeur Laurent ALRIC
Médecine Interne-Immunologie Clinique
Pôle Digestif
Bât H2-Hôpital Rangueil
31059 TOULOUSE CEDEX
RPPS : 10002872272
CHU de Toulouse: 26310012500016

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hachulla PE, Mouthon PL. Protocole National de Diagnostic et de soins : Sclérodémie systémique. révision 2020 2017;140.
2. Kahan K, Robbins A, Antonicelli F, Pham BN, Giusti D, Servettaz A. Actualités dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques. *Rev Médecine Interne*. oct 2019;40(10):654-63.
3. Legendre P et Mouthon L. Sclérodémie systémique [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://snfmi.org/node/52>
4. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. juill 2001;28(7):1573-6.
5. 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. *Ann Rheum Dis*. nov 2013;72(11):1747-55.
6. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum*. nov 2003;48(11):3023-30.
7. Almeida C, Almeida I, Vasconcelos C. Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. déc 2015;14(12):1087-96.
8. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl*. juin 2012;51(6):1017-26.
9. De Almeida Chaves Sébastien. Facteurs prédictifs de mortalité dans la sclérodémie systémique [Thèse 28p]. Université Toulouse III TOU3 1666; 2019.
10. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. nov 2000;43(11):2437-44.
11. 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.
12. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, Medsger TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: An international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. janv 2005;118(1):2-10.
13. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 27 juin 2019;380(26):2518-28.
14. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 6 août 2011;378(9790):498-506.

15. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 25 juin 2014;311(24):2490-8.
16. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med*. 4 janv 2018;378(1):35-47.
17. Rangarajan V, Matiasz R, Freed BH. Cardiac complications of systemic sclerosis and management: recent progress. *Curr Opin Rheumatol*. nov 2017;29(6):574-84.
18. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. oct 2006;45(suppl_4):iv14-7.
19. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic Sclerosis and the Heart. *Rheum Dis Clin N Am*. févr 2014;40(1):87-102.
20. Bissell L-A, Md Yusof MY, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma—a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. *Rheumatology*. 10 déc 2016;kew364.
21. Byers RJ, Marshall DA, Freemont AJ. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. juin 1997;56(6):393-4.
22. Bissell L-A, Anderson M, Burgess M, Chakravarty K, Coghlan G, Dumitru RB, et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology*. juin 2017;56(6):912-21.
23. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med*. mars 1969;46(3):428-40.
24. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodríguez-Palomares J, Pizzi MN, Hidalgo CE, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int*. janv 2017;37(1):75-84.
25. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. juin 2008;58(6):1803-9.
26. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. nov 1996;22(4):841-60.
27. Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 1 janv 2003;42(1):71-5.
28. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation*. mars 1976;53(3):483-90.
29. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G, Bosello S, Smaldone C, Campioni M, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2014;43(4):526-35.

30. Minier T, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl*. juin 2010;49(6):1133-45.
31. Hinchcliff M, Desai CS, Varga J, Shah SJ. Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2012;30(2 Suppl 71):S30-37.
32. Hachulla A-L, Launay D, Gaxotte V, Groote P de, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*. 1 déc 2009;68(12):1878-84.
33. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. janv 2016;75(1):163-9.
34. Faludi R, Költő G, Bartos B, Csima G, Czirják L, Komócsi A. Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: determinants of mortality and disease progression. *Semin Arthritis Rheum*. oct 2014;44(2):220-7.
35. Aguglia G, Sgreccia A, Bernardo ML, Carmenini E, Giusti De Marle M, Reali A, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. juill 2001;28(7):1563-7.
36. Maione S, Cuomo G, Giunta A, Tanturri de Horatio L, La Montagna G, Manguso F, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum*. avr 2005;34(5):721-7.
37. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillevin L, Kahan A, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. janv 2008;67(1):31-6.
38. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. janv 2010;69(01):218-21.
39. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. juin 2007;66(6):754-63.
40. Bezante GP, Rollando D, Sessarego M, Panico N, Setti M, Filaci G, et al. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. déc 2007;34(12):2431-7.
41. Giunta A, Tirri E, Maione S, Cangianiello S, Mele A, Luca AD, et al. Right ventricular diastolic abnormalities in systemic sclerosis. Relation to left ventricular involvement and pulmonary hypertension. *Ann Rheum Dis*. 1 févr 2000;59(2):94-8.
42. Meune C, Allanore Y, Devaux J-Y, Dessault O, Duboc D, Weber S, et al. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. oct 2004;31(10):1941-5.
43. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol*. nov 2011;23(6):545-54.

44. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. janv 2008;29(2):270-6.
45. De Luca G, Campochiaro C, De Santis M, Sartorelli S, Peretto G, Sala S, et al. Systemic sclerosis myocarditis has unique clinical, histological and prognostic features: a comparative histological analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 sept 2020;59(9):2523-33.
46. Nordin A, Björnådal L, Larsson A, Svenungsson E, Jensen-Urstad K. Electrocardiography in 110 patients with systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with population-based controls. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):221-5.
47. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med*. juin 1988;84(6):1007-15.
48. Draeger HT, Assassi S, Sharif R, Gonzalez EB, Harper BE, Arnett FC, et al. Right Bundle Branch Block: A Predictor of Mortality in Early Systemic Sclerosis. *PLOS ONE*. 31 oct 2013;8(10):e78808.
49. Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P, et al. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum*. nov 1985;28(11):1259-66.
50. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol*. 26 sept 2014;6(9):993-1005.
51. Nie L-Y, Wang X-D, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)*. 5 déc 2019;132(23):2865-71.
52. East T, Oram S. THE HEART IN SCLERODERMA. *Br Heart J*. juill 1947;9(3):167-74.
53. Kinney E, Reeves W, Zelis R. The Echocardiogram in Scleroderma Endocarditis of the Mitral Valve. *Arch Intern Med*. 1 oct 1979;139(10):1179-80.
54. Dinser R, Frerix M, Meier FMP, Klingel K, Rolf A. Endocardial and myocardial involvement in systemic sclerosis--is there a relevant inflammatory component? *Joint Bone Spine*. mai 2013;80(3):320-3.
55. De Langhe E, Seghers A, Demaerel P, Verschueren P, Lemmens R. Non-infective endocarditis with systemic embolization and recurrent stroke in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl*. mars 2016;55(3):589-91.
56. Gottdiener JS, Moutsopoulos HM, Decker JL. Echocardiographic identification of cardiac abnormality in scleroderma and related disorders. *Am J Med*. 1 mars 1979;66(3):391-8.
57. Machida A, Funaki T, Nishida K, Imai R, Nakaoka Y, Seki S, et al. Premature Onset Aortic Stenosis in Systemic Sclerosis: A Report of a Series of Cases. *Intern Med*. 15 déc 2020;59(24):3177-81.
58. 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.
59. Nordin A, Jensen-Urstad K, Björnådal L, Pettersson S, Larsson A, Svenungsson E. Ischemic arterial events and atherosclerosis in patients with systemic sclerosis: a population-based case-control study. *Arthritis Res Ther*. 14 août 2013;15(4):R87.

60. Chu S-Y, Chen Y-J, Liu C-J, Tseng W-C, Lin M-W, Hwang C-Y, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Am J Med.* nov 2013;126(11):982-8.
61. 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.
62. Ozen G, Inanc N, Unal AU, Korkmaz F, Sunbul M, Ozmen M, et al. Subclinical Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: Not Less Frequent Than Rheumatoid Arthritis and Not Detected With Cardiovascular Risk Indices. *Arthritis Care Res.* oct 2016;68(10):1538-46.
63. Soriano A, Afeltra A, Shoenfeld Y. Is atherosclerosis accelerated in systemic sclerosis? Novel insights. *Curr Opin Rheumatol.* 1 nov 2014;26(6):653-7.
64. Bertolino J, Scafi M, Benyamine A, Aissi K, Boufi M, Schleinitz N, et al. Atteintes macrovasculaires de la sclérodermie : état de la question en 2019. *JMV-J Médecine Vasc.* 1 déc 2019;44(6):400-21.
65. Mok MY, Chiu SSH, Lo Y, Mak HKF, Wong WS, Khong PL, et al. Coronary atherosclerosis using computed tomography coronary angiography in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 1 janv 2009;38(5):381-5.
66. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2012;24(6):669-76.
67. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology.* 1 juin 2009;48(suppl_3):iii32-5.
68. Mouthon L, Bussone G, Berezné A, Noël L-H, Guillevin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol.* juin 2014;41(6):1040-8.
69. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* sept 1989;32(9):1128-34.
70. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2015;44(6):687-94.
71. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 4 nov 2008;52(19):1527-39.
72. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 1 janv 2016;37(1):67-119.
73. 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.
74. 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.

75. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology*. 17 oct 2008;48(3):304-8.
76. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. sept 2013;65(9):2412-23.
77. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest*. nov 2009;136(5):1211-9.
78. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. janv 2019;53(1):1801913.
79. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 1 juill 2014;73(7):1340-9.
80. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 16 juin 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
81. Grigioni F, Potena L, Galiè N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2006;25(10):1241-6.
82. Allanore Y, Komocsi A, Vettori S, Hachulla E, Hunzelmann N, Distler J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a strong predictor of mortality in systemic sclerosis. *Int J Cardiol*. nov 2016;223:385-9.
83. 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.
84. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl*. juin 2009;48 Suppl 3:iii45-48.
85. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 Suppl 29):S42-46.
86. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatol Oxf Engl*. oct 2007;46(10):1566-9.
87. LEE P, LANGEVITZ P, ALDERDICE C, AUBREY M, BAER P, BARON M, et al. Mortality in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *QJM Int J Med*. 1 févr 1992;82(2):139-48.
88. Ashida R, Ihn H, Mimura Y, Jinnin M, Asano Y, Kubo M, et al. Clinical and laboratory features of Japanese patients with scleroderma and telangiectasia. *Clin Exp Dermatol*. oct 2009;34(7):781-3.
89. Czirják L, Nagy Z, Szegedi G. Systemic sclerosis in the elderly. *Clin Rheumatol*. déc 1992;11(4):483-5.

90. Riccieri V, Germano V, Alessandri C, Vasile M, Ceccarelli F, Sciarra I, et al. More severe nailfold capillaroscopy findings and anti-endothelial cell antibodies. Are they useful tools for prognostic use in systemic sclerosis? *Clin Exp Rheumatol*. déc 2008;26(6):992-7.
91. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio APT, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol*. oct 2012;39(10):1971-8.
92. Foocharoen C, Pussadhamma B, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Asymptomatic cardiac involvement in Thai systemic sclerosis: prevalence and clinical correlations with non-cardiac manifestations (preliminary report). *Rheumatology*. sept 2015;54(9):1616-21.
93. Handa R, Gupta K, Malhotra A, Jain P, Kamath PK, Aggarwal P, et al. Cardiac involvement in limited systemic sclerosis: non-invasive assessment in asymptomatic patients. *Clin Rheumatol*. 1999;18(2):136-9.
94. D'Andrea A, Stisi S, Bellissimo S, Vigorito F, Scotto di Uccio F, Tozzi N, et al. Early impairment of myocardial function in systemic sclerosis: non-invasive assessment by Doppler myocardial and strain rate imaging. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. déc 2005;6(6):407-18.
95. Bratis K, Lindholm A, Hesselstrand R, Arheden H, Karabela G, Stavropoulos E, et al. CMR feature tracking in cardiac asymptomatic systemic sclerosis: Clinical implications. *PLOS ONE*. 21 août 2019;14(8):e0221021.
96. Galea N, Rosato E, Gigante A, Borrazzo C, Fiorelli A, Barchetti G, et al. Early myocardial damage and microvascular dysfunction in asymptomatic patients with systemic sclerosis: A cardiovascular magnetic resonance study with cold pressor test. *PloS One*. 2020;15(12):e0244282.
97. Kobayashi H, Yokoe I, Hirano M, Nakamura T, Nakajima Y, Fontaine KR, et al. Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. janv 2009;36(1):106-12.
98. Sugiyama K, Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Takei M, Kitamura N. Association of cardiac magnetic resonance-detected myocardial abnormalities with disease characteristics and brain natriuretic peptide levels in systemic sclerosis without cardiac symptoms. *Int J Rheum Dis*. juin 2019;22(6):1016-22.
99. Nassenstein K, Breuckmann F, Huger M, Ladd SC, Schlosser T, Kreuter A, et al. Detection of myocardial fibrosis in systemic sclerosis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. déc 2008;180(12):1054-60.
100. Di Cesare E, Battisti S, Di Sibio A, Cipriani P, Giacomelli R, Liakouli V, et al. Early assessment of sub-clinical cardiac involvement in systemic sclerosis (SSc) using delayed enhancement cardiac magnetic resonance (CE-MRI). *Eur J Radiol*. juin 2013;82(6):e268-273.
101. D'Andrea A, Caso P, Cuomo S, Scotto di Uccio F, Scarafile R, Salerno G, et al. Myocardial and vascular dysfunction in systemic sclerosis: the potential role of noninvasive assessment in asymptomatic patients. *Int J Cardiol*. 18 oct 2007;121(3):298-301.
102. Pussadhamma B, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R, Foocharoen C. Clinical outcomes of asymptomatic cardiac involvement in systemic sclerosis patients after a 2-year follow-up (extended study). *Am J Med Sci*. 1 juin 2021;S0002-9629(21)00213-5.

103. Bissell L-A, Dumitru RB, Erhayiem B, Abignano G, Fent G, Kidambi A, et al. Incidental significant arrhythmia in scleroderma associates with cardiac magnetic resonance measure of fibrosis and hs-TnI and NT-proBNP. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 juill 2019;58(7):1221-6.
104. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2008;47(8):1185-92.
105. Xu D, Li M-T, Hou Y, Wang Q, Hu C-J, Song N, et al. Clinical characteristics of systemic sclerosis patients with digital ulcers in China. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2013;31(2 Suppl 76):46-9.
106. Steen VD, Medsger TA. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* juin 1997;40(6):1146-51.
107. Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F, Airò P, Tincani A, Cattaneo R, et al. Anti-Th/To are common antinucleolar autoantibodies in Italian patients with scleroderma. *J Rheumatol.* oct 2010;37(10):2071-5.
108. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 30 déc 2016;14;37(27):2129-200.
109. Pugno G, Castilla-Llorente C, Puyade M, Terriou L, Badoglio M, Deligny C, et al. [Indications and follow-up for autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune and autoinflammatory diseases: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris).* déc 2017;104(12S):S169-80.
110. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 21 oct 2019;40(40):3297-317.
111. Chighizola C, Meroni PL, Schreiber BE, Coghlan JG, Denton CP, Ong VH. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting clinically significant cardiac involvement in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2012;30(2 Suppl 71):S81-85.
112. Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Lefevre G, Kahan A, et al. Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Arthritis Care Res.* juill 2015;67(7):1022-30.
113. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, Nambi V, Matsushita K, Folsom AR, et al. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation.* 4 juin 2019;139(23):2642-53.
114. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol.* 1 août 2017;70(5):558-68.
115. Bosello S, De Luca G, Berardi G, Canestrari G, de Waure C, Gabrielli FA, et al. Cardiac troponin T and NT-proBNP as diagnostic and prognostic biomarkers of primary cardiac involvement and disease severity in systemic sclerosis: A prospective study. *Eur J Intern Med.* févr 2019;60:46-53.

116. Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL, Chinoy H. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity. *Ann Rheum Dis.* mai 2015;74(5):795-8.
117. Bernardo P, Conforti ML, Bellando-Randone S, Pieragnoli P, Blagojevic J, Kaloudi O, et al. Implantable cardioverter defibrillator prevents sudden cardiac death in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* août 2011;38(8):1617-21.
118. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* janv 2015;28(1):1-39.e14.
119. Yiu KH, Schouffoer AA, Marsan NA, Ninaber MK, Stolk J, Vlieland TV, et al. Left ventricular dysfunction assessed by speckle-tracking strain analysis in patients with systemic sclerosis: relationship to functional capacity and ventricular arrhythmias. *Arthritis Rheum.* déc 2011;63(12):3969-78.
120. Kepez A, Akdogan A, Sade LE, Deniz A, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiogr Mt Kisco N.* févr 2008;25(2):191-7.
121. van Wijngaarden SE, Ben Said-Bouyeri S, Ninaber MK, Huizinga TWJ, Schaliij MJ, Bax JJ, et al. Progression of Left Ventricular Myocardial Dysfunction in Systemic Sclerosis: A Speckle-tracking Strain Echocardiography Study. *J Rheumatol.* avr 2019;46(4):405-15.
122. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* avr 2016;29(4):277-314.
123. Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 8 mai 2018;71(18):1947-57.
124. Meduri A, Molfetta DVD, Natale L, Manfredi R. Cardiac magnetic resonance in systemic sclerosis patients with cardiac symptoms. :7.
125. Mousseaux E, Agoston-Coldea L, Marjanovic Z, Stanciu R, Deligny C, Perdrix L, et al. Left Ventricle Replacement Fibrosis Detected by CMR Associated With Cardiovascular Events in Systemic Sclerosis Patients. *J Am Coll Cardiol.* 13 févr 2018;71(6):703-5.
126. Besenyi Z, Ágoston G, Hemelein R, Bakos A, Nagy FT, Varga A, et al. Detection of myocardial inflammation by 18F-FDG-PET/CT in patients with systemic sclerosis without cardiac symptoms: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* août 2019;37 Suppl 119(4):88-96.
127. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 1 janv 2020;41(1):111-88.
128. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham study. *Am Heart J.* 1 juin 1987;113(6):1489-94.

129. Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 12 mai 2005;352(19):1951-8.
130. Hussain A, Sun W, Deswal A, de Lemos JA, McEvoy JW, Hoogeveen RC, et al. Association of NT-ProBNP, Blood Pressure, and Cardiovascular Events: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol*. 9 févr 2021;77(5):559-71.
131. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költö G, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatol Oxf Engl*. juin 2012;51(6):1027-36.
132. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2 févr 2007;66(7):940-4.
133. Medsger TA, Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis*. oct 1973;26(10):647-60.
134. De Luca G, Bosello SL, Gabrielli FA, Berardi G, Parisi F, Rucco M, et al. Prognostic Role of Ventricular Ectopic Beats in Systemic Sclerosis: A Prospective Cohort Study Shows ECG Indexes Predicting the Worse Outcome. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153012.
135. Tennøe AH, Murbræch K, Andreassen JC, Fretheim H, Garen T, Gude E, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction Predicts Mortality in Patients With Systemic Sclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 9 oct 2018;72(15):1804-13.
136. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA, Simoes B, Gheorghiade M, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet Lond Engl*. 30 mars 2013;381(9872):1116-24.
137. Peytrignet S, Denton CP, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, Silman A, et al. Disability, fatigue, pain and their associates in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 févr 2018;57(2):370-81.
138. Ashida R, Ihn H, Mimura Y, Jinnin M, Asano Y, Kubo M, et al. Clinical and laboratory features of Japanese patients with scleroderma and telangiectasia. *Clin Exp Dermatol*. oct 2009;34(7):781-3.
139. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJV, Gavazzi A, Bergh C-H, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. juill 2007;9(6-7):684-94.
140. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. avr 2017;2(1):11-8.
141. Sallam H, Mcnearney TA, Chen JDZ. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(6):691-712.
142. Ferri C, Emdin M, Giuggioli D, Carpeggiani C, Maielli M, Varga A, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J Rheumatol*. juin 1997;36(6):669-76.

143. Steen VD, Medsger TA, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med.* mai 1984;76(5):779-86.
144. Hosoya H, Derk CT. Clinically Symptomatic Pericardial Effusions in Hospitalized Systemic Sclerosis Patients: Demographics and Management. *BioMed Res Int.* 2018;2018:6812082.
145. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart Br Card Soc.* mars 2013;99(6):396-400.
146. Moyssakis I, Papadopoulos DP, Anastasiadis G, Vlachoyannopoulos P. Hypertrophic cardiomyopathy in systemic sclerosis. A report of two cases. *Clin Rheumatol.* mai 2006;25(3):404-6.
147. Terrier B, Dechartres A, Gouya H, Ben Arfi M, Bérézine A, Régent A, et al. Cardiac Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging With T1 Mapping to Assess Myocardial Perfusion and Fibrosis in Systemic Sclerosis: Association With Cardiac Events From a Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* sept 2020;72(9):1571-80.
148. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *Lancet Lond Engl.* 26 mai 2012;379(9830):2008-18.
149. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA, Cammarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med.* févr 1967;66(2):323-34.
150. Ballerie A, Cavalin C, Lederlin M, Nicolas A, Garlantézec R, Jouneau S, et al. Association of silica exposure with chest HRCT and clinical characteristics in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2020;50(5):949-56.
151. El Adssi H, Cirstea D, Virion J-M, Guillemin F, de Korwin J-D. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2013;42(5):530-8.

ANNEXES

Tableau A1 : Signes cliniques et paramètres biologiques du système cardiaque.

Caractéristiques	Total N = 459 (%) M[IQ]	Atteinte cardiaque		p	AC non sévère N=49 (%) M[IQ]	AC sévère N=56 (%) M[IQ]	p
		Pas d'atteinte cardiaque N= 354 (%) M[IQ]	N=105 (%) M[IQ]				
Dyspnée	164(46)	110(40)	54(85)	<0.001	21	33	0,07
NYHA I	18(5)	15(6)	3(4)	0,58	3(8)	0(0)	
NYHA II	83(23)	60(22)	23(27)	0,37	10(25)	13(29)	0,81
NYHA III	44(12)	23(8)	21(25)	<0.001	8(20)	13(29)	0,45
NYHA IV	13(4)	7(3)	6(7)	0,08	0(0)	6(13)	0,02
FC (bpm)	75[69-82]	75[67-82]	75[70-80]	.	75[70-80]	75[70-82]	0,97
PAS (mmHg)	120[110-140]	120[110-140]	120[110-140]	.	120[110-140]	120[110-140]	0,78
PAD (mmHg)	70[62,8-80]	70[64-80]	70[60-80]	.	72[60-82]	70[62-77]	0,57
HTA	50(32)	37(33)	13(29)	0,71	7(33)	6(25)	0,74
Signes cliniques cardiaques	57(15)	33(11)	24(28)	<0.001	9(22)	15(34)	0,24
Palpitations	3(1)	2(1)	1(1)	.	1(2)	0(0)	
Angor	9(2)	6(2)	3(3)	0,44	1(2)	5(11)	0,2
Lipothymie	3(1)	3(1)	0(0)	.	0(0)	0(0)	
Syncope	0(0)	0(0)	0(0)	.	0(0)	0(0)	
Hépatomégalie	2(1)	0(0)	2(2)		0(0)	2(5)	
Hépatalgie	1(0)	0(0)	1(1)	.	1(2)	0(0)	
Reflux hépato-jugulaire	8(2)	3(1)	5(6)	0,02	2(5)	3(7)	
Turgescence jugulaire	6(2)	4(1)	2(2)	0,63	1(2)	3(7)	

Tableau A1 : Signes cliniques et paramètres biologiques du système cardiaque (suite).

Caractéristiques	Total N = 459 (%) M[IQ]	Pas d'atteinte cardiaque N= 354 (%) M[IQ]	Atteinte cardiaque N=105 (%) M[IQ]	p	AC non sévère N=49 (%) M[IQ]	AC sévère N=56 (%) M[IQ]	p
Eclat du B2	2(1)	1(0)	1(1)	.	1(2)	0(0)	
Ascite	2(1)	1(0)	1(1)		0(0)	1(2)	
Œdèmes périphériques	38(10)	21(7)	17(20)	0,002	8(20)	9(20)	1
NT-proBNP (pg/mL)	200[74-1400]	120[59-302]	936[248-2705]	<0.001	251[98-1798]	1898[66-7857]	<0.001
CK (UI/L)	82,5[59-124]	87[60-124]	70[58-107]	0.80	83[69-277]	59[57-79]	0.14

Variables quantitatives exprimées en médiane M, 25^{ème} et 75^{ème} interquartile [IQ]. Variables qualitatives exprimées en nombre de patients N et pourcentages (%). AC : atteinte cardiaque ; NYHA : classification de la dyspnée selon le la New York Heart Association ; FC : fréquence cardiaque ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; HTA : hypertension artérielle (Pression artérielle systolique \geq 140mmHg et/ou Pression artérielle diastolique \geq 90mmHg) ; NT pro-BNP : fragment N-terminale du Brain Natriuretic Peptide ; CK : créatine kinase.

Tableau A2 : Facteurs associés à la survenue d'une atteinte cardiaque et atteinte cardiaque sévère en analyse univariée.

Facteurs	Atteinte cardiaque			Atteinte cardiaque sévère		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Age > 54 ans	2,60	[1,71 ; 3,93]	<0,001	2,86	[1,59 ; 5,13]	<0,001
Sexe féminin	0,34	[0,22 ; 0,53]	<0,001	0,39	[0,21 ; 0,71]	0,002
Tabac	1,830	[1,21 ; 2,77]	0,005	.		
Antécédent d'HTA	2,34	[1,56 ; 3,50]	<0,001	2,18	[1,23 ; 3,84]	0,008
Antécédent de coronaropathie	4,89	[2,53 ; 9,42]	<0,001	6,25	[2,44 ; 16,01]	0,001
Antécédent d'IDM	6,99	[3,03 ; 16,14]	<0,001	10,15	[3,59 ; 28,68]	<0,001
Pathologie associée	1,73	[1,05 ; 2,85]	0,03	.		
Myosite	3,43	[1,73 ; 6,48]	<0,001	3,27	[1,29 ; 8,33]	0,01
Expositions professionnelles et environnementales	2,80	[1,35 ; 5,83]	0,006	.		
ScS cutanée limitée	0,65	[0,43 ; 1,00]	0,05	0,54	[0,31 ; 0,96]	0,04
Hypertension pulmonaire	.			2,19	[1,20 ; 4,01]	0,01
Atteinte gastrique	2,69	[1,30 ; 5,56]	0,008	3,27	[1,30 ; 8,26]	0,01
Atteinte neurologique	.			2,06	[1,08 ; 3,93]	0,03
Crise rénale sclérodermique	4,91	[2,78 ; 8,68]	<0,001	6,17	[2,99 ; 12,69]	<0,001
Atteinte péricardique	3,54	[2,27 ; 5,53]	<0,001	4,42	[2,46 ; 7,95]	<0,001
Trouble du rythme	2,66	[1,78 ; 4,00]	<0,001	5,24	[3,05 ; 9,00]	<0,001

Tableau A2 : Facteurs associés à la survenue d'une atteinte cardiaque et atteinte cardiaque sévère en analyse univariée (suite).

Facteurs	Atteinte cardiaque			Atteinte cardiaque sévère		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Trouble de la conduction	3,18	[2,07 ; 4,89]	<0,001	4,27	[2,41 ; 7,56]	<0,001
Hypertrophie ventriculaire gauche	3,56	[2,37 ; 5,36]	<0,001	4,52	[2,60 ; 7,84]	<0,001
Signes cliniques cardiaques	1,76	[1,11 ; 2,78]	0,02	2,16	[1,17 ; 3,98]	0,01
Dyspnée	1,65	[1,21 ; 2,43]	0,01	2,40	[1,38 ; 4,15]	0,002
NYHA III	1,95	[1,21 ; 3,16]	0,006	2,30	[1,21 ; 4,38]	0,01
NYHA IV	2,51	[1,10 ; 5,76]	0,03	5,12	[2,17 ; 12,10]	<0,001
Anticorps anti-centromères +	0,57	[0,38 ; 0,85]	0,006	0,55	[0,32 ; 0,96]	0,04
Hémoglobine	.			0,87	[0,78 ; 0,96]	0,007

OR : odd ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%; HTA : hypertension artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; Expositions professionnelles et environnementales : exposition aviaire, silice, solvants, amiante, poussières ; Atteinte péricardique : péricardite aiguë, épanchement péricardique ou épaissement péricardique ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; NYHA : score de dyspnée de la New York Heart Association.

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE L'ATTEINTE CARDIAQUE SEVERE DANS LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

RESUME EN FRANÇAIS :

Objectifs : Les objectifs étaient de déterminer l'incidence, les facteurs associés et le pronostic de l'atteinte cardiaque sévère (ACS) dans la sclérodémie systémique (ScS). **Méthodes :** Les patients inclus étaient ceux de la Systemic Sclerosis Toulouse Cohort jusqu'au 31/12/2018. L'ACS était définie par une hospitalisation cardio-vasculaire ou un décès cardio-vasculaire en présence d'une atteinte cardiaque. **Résultats :** Quatre cent cinquante-neuf patients étaient inclus, 15% de ScS cutanées diffuses, 81% de femmes, d'âge médian 54 ans, de suivi médian 7,1 ans. Douze pourcents avaient une ACS soit une incidence de 2,42 pour 100 patients-années. Les facteurs associés à l'ACS étaient l'âge supérieur à 54 ans, une myosite, l'atteinte péricardique, la crise rénale sclérodémique. La survie des patients avec une ACS était de 53% à 10ans, HR = 3,1 (IC 95% [1,7 ; 5,7], $p < 0,0001$). **Discussion:** L'ACS n'étant pas rare dans la ScS et son pronostic péjoratif, sa prise en charge est une priorité.

TITRE EN ANGLAIS : Descriptive epidemiology of severe cardiac involvement in systemic sclerosis (scleroderma).

RESUME EN ANGLAIS

Objectives: To determine the incidence, risk factors and prognosis of severe cardiac involvement (SCI) in systemic sclerosis (SSc). **Methods:** The patients included were those from the Systemic Sclerosis Toulouse Cohort until 12/31/2018. SCI was defined by a cardiovascular hospitalization or a cardiovascular death in the presence of cardiac involvement. **Results:** Four hundred and fifty-nine patients were included, 15% had diffuse SSc, 81% were female. The median age was 54 [42-63]. They were followed for a median of 7.1 years [3.1-13.3]. Twelve percent had a SCI, with an incidence of 2.42 for 100 patients-years. Factors associated with SCI were: the age over 54, a myositis, a pericardial involvement, a scleroderma renal crisis. Patient survival at 10 years was 53%; HR 3.1 (95% CI [1.7 to 5.7], $p < 0.0001$). **Discussion:** We need to focus our clinical attention on cardiac involvement in SSc because severe cardiac involvement is not rare and is responsible for a poor prognosis.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Sclérodémie systémique ; atteinte cardiaque sévère ; incidence ; survie ; facteur de risque ; épidémiologie ; événement cardio-vasculaire ; péricardite ; hospitalisation.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Gregory PUGNET