

# Sclérodermie systémique: Epidémiologie

Benjamin Chaigne

Service de Médecine Interne, hôpital Cochin,

Centre de Référence Vascularites nécrosantes et sclérodermie systémique

Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris

Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



Groupement d'hôpitaux Paris Centre



# Introduction

- Epidémiologie de la ScS: un challenge !
  - Maladie rare
  - Spectre des manifestations et des complications étendu
  - Classifications nombreuses et variables dans le temps
- Difficultés des enquêtes de population
  - Evènements trop rares pour être détectés en cross-sectional
- Caractéristiques des études épidémiologiques dans la ScS
  - Grande variabilité des estimations de prévalence, d'incidence, d'évaluation du risque et de la mortalité
- Pourtant, identifier des “pattern épidémiologiques” et leur évolution reste un objectif majeur

# Mesures de fréquence

## Maladie rare « orpheline »

Grande variation des estimations

- Prévalence: **31 à 659 / million**
- Incidence: **0.3 à 23 / million**

# Incidence, prévalence de la ScS

## Variations selon

- Les périodes d'observation
- Les méthodologies
- Les définitions des cas
- Les populations d'étude

Différence de fréquence de la maladie liée aux populations ou différences de méthodes d'estimation?

# Méthodes d'étude

- Enquêtes de population
- Données hospitalières
- Sources de signalement multiples
  - Capture recapture

# Classifications et définitions des cas

- Hétérogénéité des systèmes de classification : comparaison des chiffres difficiles
  - ACR 1980: formes cutanées diffuses
  - « Scleroderma spectrum disorder »
  - Classification des formes limitées (Le Roy et Medsger, 2001)
  - ...

# Données USA (<1991)

<b>Auteur</b>	<b>Période</b>	<b>Prévalence (par million)</b>	<b>Incidence (par million)</b>	<b>Sex ratio</b>
<b>Medsgger</b>	<b>1947-1952</b>	<b>4</b>	<b>0.6</b>	
	<b>1953-1958</b>	<b>7</b>	<b>1.5</b>	
	<b>1958-1962</b>	<b>21</b>	<b>4.1</b>	
	<b>1963-1968</b>	<b>28</b>	<b>4.5</b>	
<b>Michet</b>	<b>1950-1979</b>	<b>253</b>	<b>13</b>	
<b>Steen</b>	<b>1963-1972</b>		<b>14.1</b>	<b>3:1</b>
	<b>1973-1982</b>		<b>19.1</b>	
<b>Maricq</b>	<b>1985</b>	<b>286</b>		
<b>Mayes</b>	<b>1989-1991</b>	<b>242</b>	<b>18.7</b>	<b>5:1</b>

Publication	Region	Study period	Incidence per million	Prevalence per million
USA				
Steen <i>et al.</i> [4]	Pennsylvania	1963–1972, 1973–1982, 1963–1982	13.9 (entire period)	
Maricq <i>et al.</i> [5]	South Carolina	1989	–	286
Mayes <i>et al.</i> [6]	Michigan	1989–1991	21	276
Arnett <i>et al.</i> [7]	Oklahoma	1996		658.6
Bernatsky <i>et al.</i> [8]	Quebec	2003	–	443
Australia				
Englert <i>et al.</i> [9]	Sydney	1974–1988	12	45.2 (1975) 86.2 (1988)
Chandran <i>et al.</i> [10]	South Australia	1987–1993	–	208
Roberts-Thompson <i>et al.</i> [11]	South Australia	1993	15.1	200
		1999	22.8	233
Roberts-Thompson <i>et al.</i> [12]	South Australia	1993–2002	20.4	232.2
Japan				
Tamaki <i>et al.</i> [13]	Tokyo	1987	7.2	38
UK and Europe				
Silman <i>et al.</i> [14]	England (West Midlands)	1986	3.7	31
Allock <i>et al.</i> [15]	England (Newcastle)	2000	–	88
Geirsson <i>et al.</i> [16]	Iceland	1975–1990	3.8	71
Kaipainen-Seppanen and Aho [17]	Finland	1990	3.7	
Le Guern <i>et al.</i> [18]	France (Seine-St-Denis)	2001	–	158
Alamanos <i>et al.</i> [19]	Greece (Northwest)	1981–2002	11	154
Arias-Nunez <i>et al.</i> [20]	Spain (Northwest)	1988–2006	23	277

Publication	Region	Study period	Incidence per million	Prevalence per million
<b>USA</b>				
Steen <i>et al.</i> [4]	Pennsylvania	1963–1972, 1973–1982, 1963–1982	13.9 (entire period)	
Maricq <i>et al.</i> [5]	South Carolina	1989	–	286
Mayes <i>et al.</i> [6]	Michigan	1989–1991	21	276
Arnett <i>et al.</i> [7]	Oklahoma	1996		658.6
Bombardieri <i>et al.</i> [8]	Quebec	2003	–	443
<b>Australia</b>				
Englert <i>et al.</i> [9]	Sydney	1974–1988	12	45.2 (1975) 86.2 (1988)
Chandran <i>et al.</i> [10]	South Australia	1987–1993	–	208
Roberts-Thompson <i>et al.</i> [11]	South Australia	1993	15.1	200
		1999	22.8	233
Roberts-Thompson <i>et al.</i> [12]	South Australia	1993–2002	20.4	232.2
<b>Japan</b>				
Tamaki <i>et al.</i> [13]	Tokyo	1987	7.2	38
<b>UK and Europe</b>				
Silman <i>et al.</i> [14]	England (West Midlands)	1986	3.7	31
Allock <i>et al.</i> [15]	England (Newcastle)	2000	–	88
Geirsson <i>et al.</i> [16]	Iceland	1975–1990	3.8	71
Kaipainen-Seppanen and Aho [17]	Finland	1990	3.7	
Le Guern <i>et al.</i> [18]	France (Seine-St-Denis)	2001	–	158
Alamanos <i>et al.</i> [19]	Greece (Northwest)	1981–2002	11	154
Arias-Nunez <i>et al.</i> [20]	Spain (Northwest)	1988–2006	23	277

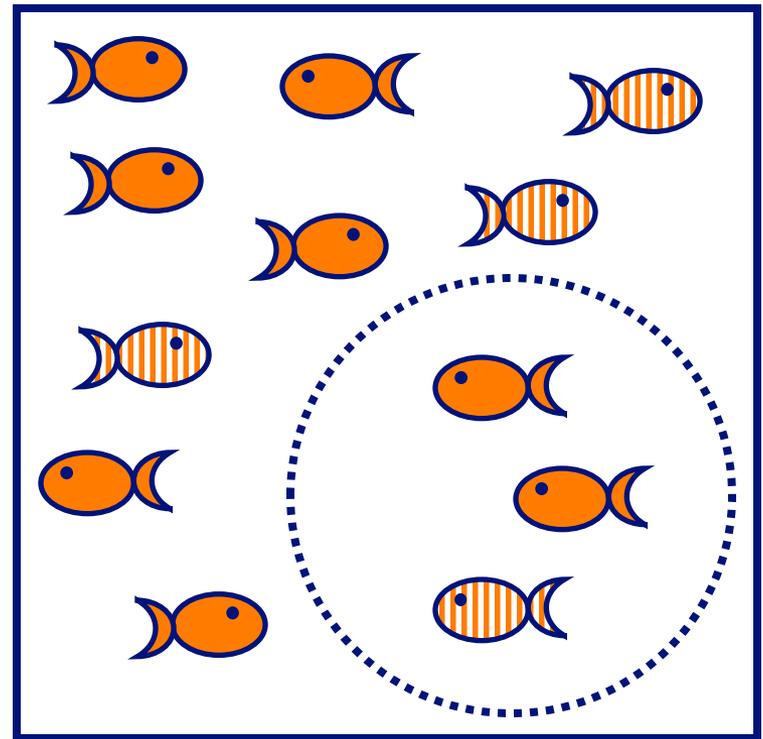
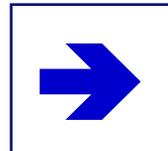
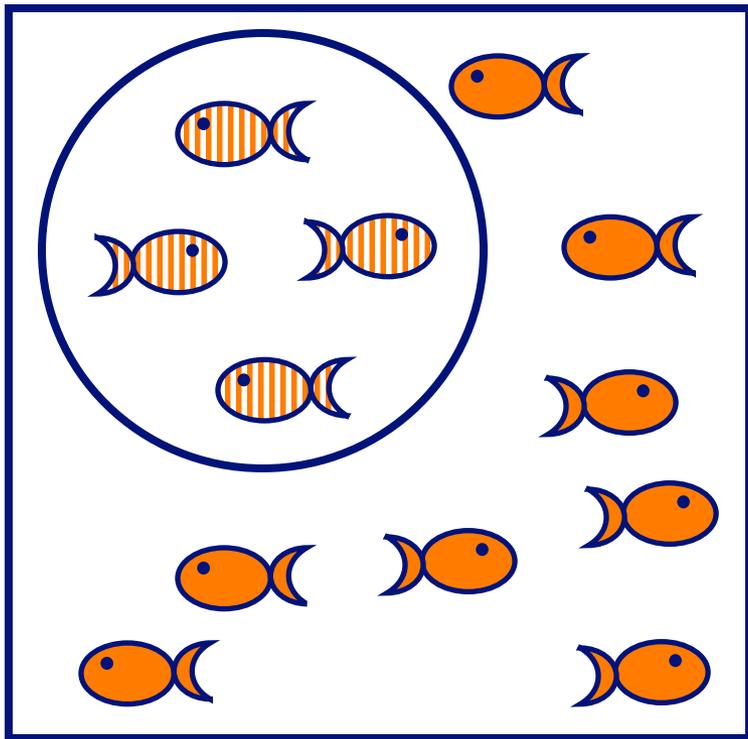
Publication	Region	Study period	Incidence per million	Prevalence per million
<b>USA</b>				
Steen <i>et al.</i> [4]	Pennsylvania	1963–1972, 1973–1982, 1963–1982	13.9 (entire period)	
Maricq <i>et al.</i> [5]	South Carolina	1989	–	286
Mayes <i>et al.</i> [6]	Michigan	1989–1991	21	276
Arnett <i>et al.</i> [7]	Oklahoma	1996		658.6
Robertson <i>et al.</i> [8]	Quebec	2003	–	443
<b>Australia</b>				
Englert <i>et al.</i> [9]	Sydney	1974–1988	12	45.2 (1975) 86.2 (1988)
Chandran <i>et al.</i> [10]	South Australia	1987–1993	–	208
Roberts-Thompson <i>et al.</i> [11]	South Australia	1993	15.1	200
		1999	22.8	233
Roberts-Thompson <i>et al.</i> [12]	South Australia	1993–2002	20.4	232.2
<b>Japan</b>				
Tamaki <i>et al.</i> [13]	Tokyo	1987	7.2	38
<b>UK and Europe</b>				
Silman <i>et al.</i> [14]	England (West Midlands)	1986	3.7	31
Allock <i>et al.</i> [15]	England (Newcastle)	2000	–	88
Geirsson <i>et al.</i> [16]	Iceland	1975–1990	3.8	71
Kaipainen-Seppanen and Aho [17]	Finland	1990	3.7	
Le Guern <i>et al.</i> [18]	France (Seine-St-Denis)	2001	–	158
Alamanos <i>et al.</i> [19]	Greece (Northwest)	1981–2002	11	154
Arias-Nunez <i>et al.</i> [20]	Spain (Northwest)	1988–2006	23	277

Publication	Region	Study period	Incidence per million	Prevalence per million
<b>USA</b>				
Steen <i>et al.</i> [4]	Pennsylvania	1963–1972, 1973–1982, 1963–1982	13.9 (entire period)	
Maricq <i>et al.</i> [5]	South Carolina	1989	–	286
Mayes <i>et al.</i> [6]	Michigan	1989–1991	21	276
Arnett <i>et al.</i> [7]	Oklahoma	1996		658.6
Boivin <i>et al.</i> [8]	Quebec	2003	–	443
<b>Australia</b>				
Englert <i>et al.</i> [9]	Sydney	1974–1988	12	45.2 (1975) 86.2 (1988)
Chandran <i>et al.</i> [10]	South Australia	1987–1993	–	208
Roberts-Thompson <i>et al.</i> [11]	South Australia	1993	15.1	200
		1999	22.8	233
Roberts-Thompson <i>et al.</i> [12]	South Australia	1993–2002	20.4	232.2
<b>Japan</b>				
Tamaki <i>et al.</i> [13]	Tokyo	1987	7.2	38
<b>UK and Europe</b>				
Silman <i>et al.</i> [14]	England (West Midlands)	1986	3.7	31
Allock <i>et al.</i> [15]	England (Newcastle)	2000	–	88
Geirsson <i>et al.</i> [16]	Iceland	1975–1990	3.8	71
Kaipainen-Seppanen and Aho [17]	Finland	1990	3.7	
Le Guern <i>et al.</i> [18]	France (Seine-St-Denis)	2001	–	158
Alamanos <i>et al.</i> [19]	Greece (Northwest)	1981–2002	11	154
Arias-Nunez <i>et al.</i> [20]	Spain (Northwest)	1988–2006	23	277

# Données plus récentes

Publication	Region	Study period	Incidence per million	Prevalence per million
Monaco <i>et al.</i> [21 <sup>¶</sup> ]	Northeast Italy	1991–2007	43	341
Rosa <i>et al.</i> [22 <sup>¶</sup> ]	Buenos Aires	1999–2004	21.2	296
Kuo <i>et al.</i> [23 <sup>¶</sup> ]	Taiwan	2002–2007	10.9	56
Minz <i>et al.</i> [24 <sup>¶</sup> ]	North India	2006–2007	–	120
<b>El Adssi <i>et al.</i></b>	<b>Lorraine</b>	<b>2006</b>	<b>–</b>	<b>132</b>

# Méthode de capture-recapture



*Petersen CGJ Rep Dan Biol Stn 1896*

# Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county

V. Le Guern, A. Mahr, L. Mouthon, D. Jeanneret<sup>1</sup>, M. Carzon<sup>1</sup>  
and L. Guillevin

**Methods.** This survey was conducted in Seine–Saint-Denis County, a suburb of Paris, home to 1,094,412 adults ( $\geq 15$  yr), among whom 26% are of non-European background with mainly northern and sub-Saharan African, Asian and Caribbean ancestries. The study period comprised the entire calendar year 2001. Patients were ascertained through four sources: public and private hospitals, general practitioners and community specialists, the French SSc patient support group, and the National Public Health Insurance System database. Only cases meeting either the 1980 ACR and/or LeRoy and Medsger's classification criteria were included and assigned to three clinical subsets: limited (normal skin) (l), limited cutaneous (lc) or diffuse cutaneous (dc) SSc. Capture–recapture (CR) analyses using log-linear modelling were performed to correct for incomplete case finding. **Results.** We retained a total of 119 patients with SSc, including 15 extrapolated from inaccessible files. CR analysis estimated that 54.2 additional cases were missed by all the sources. The overall SSc prevalence (per million adults) was 158.3 (95% confidence interval, 129–187); those of lSSc, lcSSc and dcSSc were, respectively, 32.3 (16–48), 83.1 (66–101) and 42.9 (25–60); and respective values for Europeans and non-Europeans were 140.2 (112–170) and 210.8 (128–293).

---

Parameter	Prevalence (per 1,000,000 adults) [95% CI]
All SSc	158.3 [129–187]
SSc subtype	
lSSc	32.3 [16–48]
lcSSc	83.1 [66–101]
dcSSc	42.9 [25–60]
Ethnic background	
Europeans	140.2 <sup>a</sup> [112–170]
Non-Europeans	210.8 <sup>a</sup> [128–293]

---

# Estimating the Prevalence of Systemic Sclerosis in the Lorraine Region, France, by the Capture–recapture Method

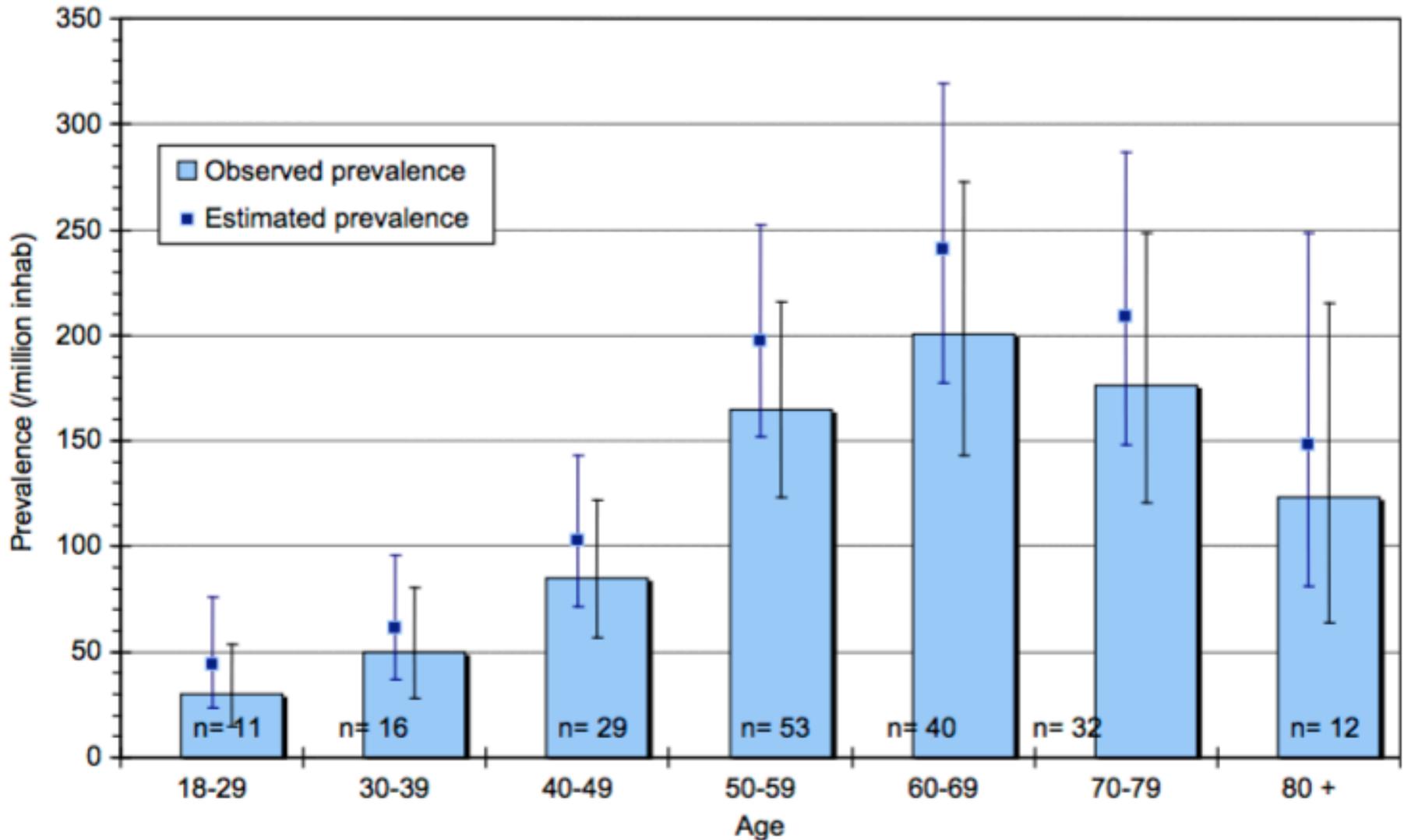
Haritina El Adssi, MD, MSc,<sup>\*,†,‡,1</sup> Daniela Cirstea, MD,<sup>§,1</sup> Jean-Marc Virion, MSc,<sup>\*,†</sup>  
Francis Guillemin, MD, PhD,<sup>\*,†,‡</sup> and Jean-Dominique de Korwin, MD, PhD<sup>§</sup>

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved. *Semin Arthritis Rheum* 42:530–538

**Methods:** Data from three sources – general practitioners and community and hospital specialists, medical records departments, and regional and national laboratories—and a capture–recapture method with log-linear models were used to estimate SSc prevalence in the region. Double recording was checked, and reported cases were validated after a review of medical records.

**Results:** We identified 560 records of suspected SSc cases corresponding to 327 unique suspected SSc cases existing on June 30, 2006, in Lorraine. On the basis of the 193 validated cases (22 [11.4%] with diffuse disease, 136 [70.5%] with limited disease, 31 [16.1%] with limited involvement and 4 unknown), the observed overall crude prevalence of SSc was 105.4 cases per million adult inhabitants (95% confidence interval [CI]: 91.0; 121.4). With the capture–recapture method, the estimated number of SSc cases was 233 (95% CI: 217.3; 260.0), so an estimated 40 cases were not identified by the three sources. The estimated overall prevalence was 132.2 cases per million adult inhabitants (95% CI: 115.8; 154.0).

**Estimated prevalence: 132, 2 cas par millions d'habitants**



# Indiens Choctaw

- Oklahoma USA
- Une étude de prévalence a retrouvé 14 cas:
  - Full-blooded 469/100 000 individus
  - All Choctaw 66/100 000 individus
- Essentiellement formes diffuses, compliquées de PID ,avec anti-Scl70

# Sexe

- Prédominance féminine (3/1 to 14/1)
- Exposition environnementale différente, rôle hormonal
- Quelques études ont montré que les hommes étaient plus à risque de formes diffuses
- Sexe ratio plus élevé chez les femmes en âge de procréer: 3.4/1 vs 2.4/1.

# Sexe ratio femmes / hommes

	<b>Formes limitées</b>	<b>Formes diffuses</b>	<b>Toutes</b>
<b>Michigan 1989-1991</b>			<b>4,6 / 1</b>
<b>Seine Saint Denis 2001</b>	<b>12 / 1</b>	<b>10 / 1</b>	<b>11,5 / 1</b>
<b>Canada 1984-1999</b>	<b>7,4 / 1</b>	<b>2,6 / 1</b>	<b>6,2 / 1</b>

# Age

- Rare aux extrémités de la vie mais peut survenir à tout âge
- Pic d'incidence: 5<sup>ème</sup> décade
  - Plus jeune pour les patients noirs
  - Laing et al. âge moyen 44.5 vs 51.5 ans

# Différences ethniques

- Prévalence **1,2 fois** plus forte chez les noirs vs blancs, Détroit

(Mayes MD, Arthritis Rheumatism 2003;48:2246-55)

- Incidence **1,8 fois** plus forte chez les femmes noires vs femmes blanches, Michigan

(Laing TJ, arthritis rheumatism; 1997,40:734-742)

# Différences ethniques : formes cliniques

	Femmes blanches	Femmes noires
Forme diffuse	24,9%	<b>49,6%</b>
Âge de survenue	51,5 ans	<b>44,5 ans</b>

# Différences ethniques :

## Auto-anticorps

- Ac anti-centromères (ACA) : moins fréquents chez les Noirs ou Hispaniques aux US que chez les Blancs
- Ac anti-Scl70 (anti-topo I) : plus fréquemment retrouvés chez les Noirs, Indiens Choctaws, asiatiques que chez les Blancs

# Différences ethniques et gènes HLA : Influence sur les auto-anticorps

## Ac anti-Scl 70 (anti-topo 1)

- HLA-DRB1\*1101-1104 : Blancs et Noirs
- HLA-DRB1\*1502 : Japonais
- HLA-DRB1\*1602 : Indiens Choctaw

# Différences ethniques et gènes HLA : Influence sur les autoanticorps

## Ac anti-centromères

- HLA-DRB1\*01
- HLA-DRB1\*04
- HLA-DRB1\*0501

# Différences ethniques : Auto- anticorps

	Hispaniques US	Noirs US	Blancs US	Choctaw US	Japonais
FAN	<b>86%</b>	<b>84%</b>	<b>79%</b>	<b>100%</b>	<b>92%</b>
Anti- Scl-70	<b>19%</b>	<b>16%</b>	<b>13%</b>	<b>71%</b>	<b>32%</b>
ACA	<b>18%</b>	<b>4%</b>	<b>32%</b>	<b>12%</b>	<b>17%</b>

# Systemic Sclerosis (SSc): environnement

- Agents chimiques :

- Silice => OR: 2,81 (cas-témoins) – OR: 17,5 (cohorte)
- Solvant s=> OR: 2,00 (cas-témoins)
- Implants mammaires siliconés => OR 1,68 (cas-témoins) 2,13<sup>ns</sup> (cohorte)
- Résines époxy => OR 2,97(cas-témoins)
- Pesticides - soudures – tabac => NON

Rubio-Rivas *et al.*, *Clin Rheum* 2017

- Quels solvants ?

- Solvants aromatiques OR: 2,72
- Trichloréthylène OR: 2,07
- Solvants halogénés OR: 1,49
- Cétones OR: 4,20

Zhao *et al.*, *JCRPRRM* 2016

- Agents infectieux:

- Quelques associations avec la présence d'AND viral CMV / PVB19

Ferri *et al.*, *Clin Exp Rheum* 1999;  
Lunardi *et al.*, *Nat Med* 2000

# Facteurs environnementaux

- **Silice**

- Parmi 120 hommes atteints de SSc, 93 ont été exposés à la silice (Allemagne 1981-1988)
- 25 fois plus de risque de développer une SSc après exposition
- Non confirmé dans d'autres études cas-témoins

# Facteurs environnementaux

- Solvants organiques : Trichloréthylène, benzène, tétrachlorure de carbone, trichloroéthane
- Étude cas-témoins (Nietert 1998)
  - 178 SSc (37 hommes, 141 femmes) et 200 témoins (62 hommes et 138 femmes)
  - Exposition aux solvants plus importante **chez les hommes** atteints de SSc comparés aux témoins (OR 2,9 ; IC 95% 1,1-7,6)
  - Trichloréthylène +++
  - Exposition plus importante chez les patients positifs pour Ac antiScl70

# Environmental exposures associated with SSc or SSc-like illnesses

Exposure	Disease	Evidence (reference)
Crystalline silica/silica dust	SSc	Meta-analysis [72, 73]
Solvents	SSc	Meta-analysis [75]
Vinyl chloride monomer	Vinyl chloride disease	Investigation of outbreak [76]
Adulterated cooking oil	Toxic oil syndrome	Investigation of outbreak [77]
Tryptophan	Eosinophilic myalgia syndrome	Investigation of outbreak [79]
Gadolinium	Nephrogenic systemic fibrosis	Multiple case series (review [81, 82])
Drugs		
Bleomycin	Pulmonary fibrosis	Multiple observations (review [83, 84,])
Pentazocine	Localized dermal fibrosis at injection site	Multiple observations (review [85])

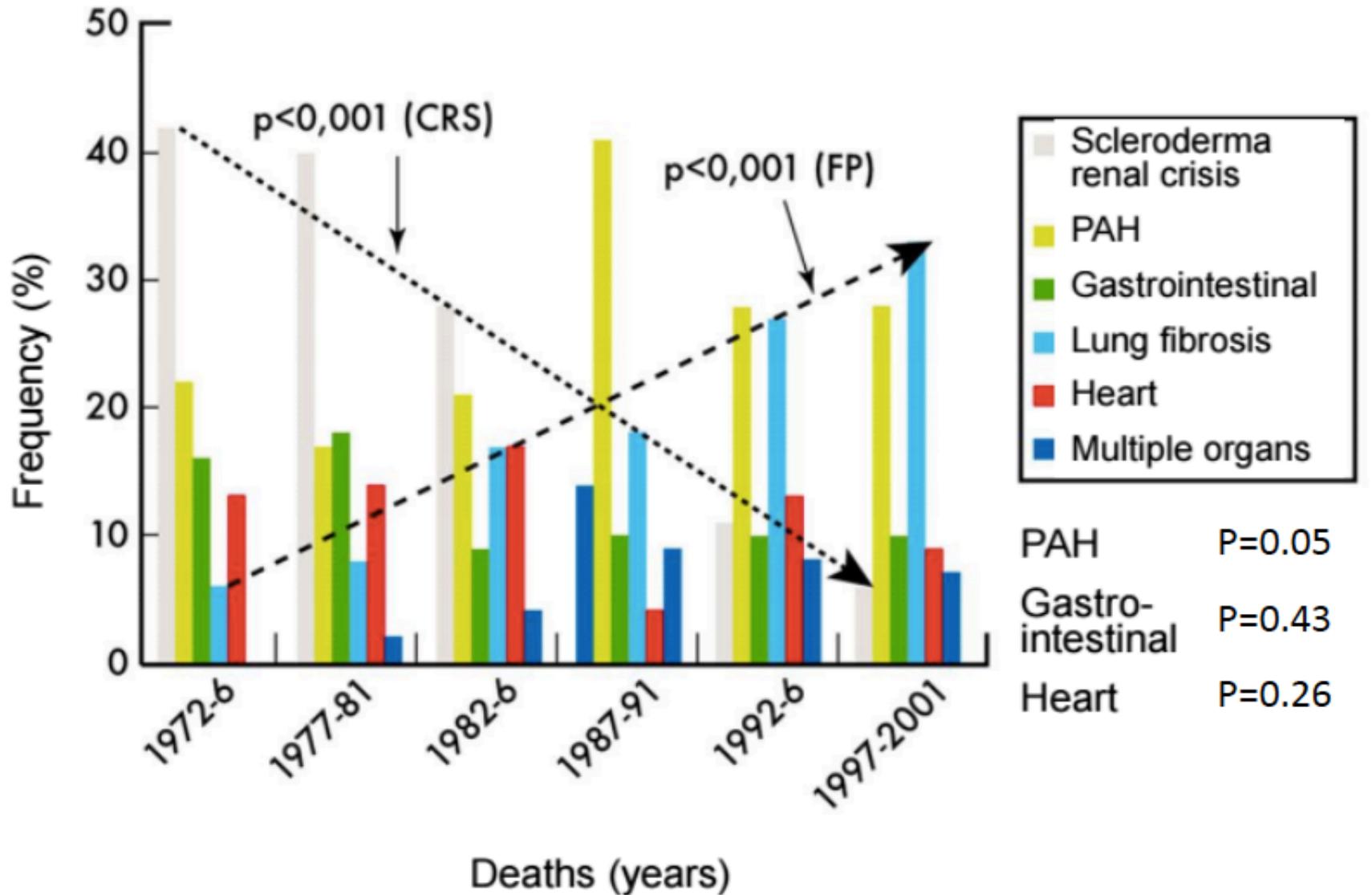
# Risque familial

- **Australie: 710 familles**
  - 10 cas apparentés au premier degrés atteints,
  - concordance pathologique de 80% (IC 95%: 44-97%)
  - risque absolu 1% pour un apparenté du 1<sup>er</sup> degré (magnitude de risque large 11 - 158) Englert et al., ANZJM 1999
- **USA: cohortes Texas et Michigan - 703 familles**
  - 1,6% cas apparentés au premier degrés atteints
  - risque relatif pour les apparentés du premier degré de 13 Arnett et al., A&R2001
- **USA: Utah studied 1,037 unique SSc cases,**
  - RR of SSc among first-degree relatives as 3.07 (95% CI 1.25–7.57,  $p = 0.0148$ ). Frech et al., A&R 2010
- **UK:**
  - prévalence familiale de la ScS de 0,08% (3/3801) en 2010
  - risque relatif ajusté 81,21 (IC 95% 11,40 – 579,72). - 84,1% sporadiques Kuo et al., ART 2016
- **Etudes sur les jumeaux démontrent une faible concordance (4,7%)**Feghali-Bostwick et al., A&R 2013

# Mortalité et survie

- Survie à 5 ans:
  - Détroit 78% (Mayes *et al.* Arthritis and Rheumatism 2003)
  - Espagne 84% (Arias-Nunez *et al.* Medicine 2008)
- Survie à 10 ans:
  - Détroit 55%
  - Espagne 65%
  - Pittsburgh 66% (Steen *et al.* ARD 2007)

# Causes de mortalité



# Mortalité en Europe

- Analyse des certificats de décès (EUSTAR):
  - Fibrose pulmonaire 35%
  - HTAP: 26%
  - Infections 33%
  - Néoplasies: 31%
  - Cardio-vasculaires: 29%

# Mortalité selon complications

- CRS: 30-40% à 5 ans (Denton et al. Rheumatology 2009)
- PHAROS – Registre survie HTAP ScS:
  - Survie à 1, 2 et 3 ans: 93%, 88%, 75%  
(Données ACR 2016)

# Conclusion

- Grande amplitude des chiffres rapportés
- Gradient USA, Australie / Europe, Japon
- Terrain génétique fortement suspecté, mais peu de confirmations à ce jour
  - Études de population
  - Associations HLA, profil d' auto-anticorps
  - Présentations cliniques
- Place des facteurs environnementaux

# Merci pour votre attention!

[benjamin.chaigne@aphp.fr](mailto:benjamin.chaigne@aphp.fr)

