

## **Association sclérodémie systémique et syndromes myéloprolifératifs : une étude rétrospective.**

Correspondants :

Dr Mathieu PUYADE  
[mathieu.puyade@chu-poitiers.fr](mailto:mathieu.puyade@chu-poitiers.fr)  
Tél : 05 49 44 32 76

Pauline MARTINS (interne)  
[martins.pauline17@gmail.com](mailto:martins.pauline17@gmail.com)

La Sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune caractérisée notamment par une endothéliopathie avec vasculopathie oblitérante, des désordres de l'immunité innée et adaptative, et une hyperproduction de collagène et de matrice extra-cellulaire par stimulation excessive des fibroblastes(1).

Des études disponibles à ce jour, concernant la sclérodémie systémique et les néoplasies/hémopathies malignes, nous savons qu'il existe un sur-risque de cancer (2–4) avec une prévalence estimée entre 3-7%.

Nous disposons d'une méta-analyse datant de 2013 (5) sélectionnant 6 études jugées, méthodologiquement, pertinentes et représentatives. Ces six études ont été réalisées dans 6 pays différents, regroupant 6641 patients sclérodermiques.

Le ratio d'incidence standardisé (SIR), tous cancer/hémopathie confondus, était de 1,41 (IC95% 1,18-1,68) par rapport à la population générale.

Si nous nous intéressons plus particulièrement aux hémopathies malignes, le SIR était de 2,57 (IC95% 1,79-3,68) dans cette même méta-analyse. L'hémopathie survenait dans 30 % des cas dans les 5 ans suivant le diagnostic de ScS.

Dans une revue de la littérature récente (6) colligeant 125 cas de ScS avec hémopathies malignes, on retrouve 16 syndromes myéloprolifératifs (n = 16), ce qui fera l'objet de notre étude, dont 11 leucémies myéloïdes chroniques (LMC), 4 myélofibroses (MF) et une polyglobulie de Vaquez (PV) ; en revanche, on ne note aucune thrombocytémie essentielle (TE).

Cependant, nous relevons dans cette étude que les sclérodermies systémiques diagnostiquées après l'hémopathie ont été exclues (sauf si délai inférieur ou égal à un an mais la sclérodémie était alors considérée comme un syndrome paranéoplasique), de même que celles pour lesquelles le délai diagnostique de survenue entre les deux pathologies n'était pas précisé et les formes sine scleroderma.

En faisant la revue de la littérature, nous avons pu retenir quatre autres syndromes myéloprolifératifs non inclus dans cette étude (1,7–9).

De plus, à ce jour, nous comptons quatre cas sur le CHU de Poitiers : une PV, deux TE, et une LMC.

On peut, suite aux données physiopathologiques disponibles à ce jour sur la ScS, supposer qu'il existe un rationnel physiopathologique à cette association entre la ScS et les SMP avec :

- Une activation de voies communes entre ces deux entités : notamment cytokines, JAK2/STAT. (10–13)
- l'augmentation de thrombopoïétine dans le sérum des patients atteints de sclérodémie peut être à l'origine de MF (1 cas publié) (7).

Il semble donc exister un substratum commun génétique/cellulaire entre ces deux entités avec des effets bien connus de l'inhibition de la voie JAK2 chez les SMP à ce jour (exemple : RUXOLITINIB) et les mêmes voies sont actuellement en cours d'évaluation dans la sclérodémie systémique. (13)

Devant l'absence de données concernant l'association de la sclérodémie systémique et des syndromes myéloprolifératifs disponible à ce jour et afin de mieux caractériser la survenue de SMP au cours de la ScS ; nous souhaiterions mener une étude rétrospective cas-témoins sur l'association ScS et SMP. Le but est d'en décrire les caractéristiques et identifier de potentiels facteurs ; ce pour quoi nous faisons un appel à inclusion afin de mener à bien ce projet avec votre participation.

#### Références bibliographiques :

1. Domysławska I, Ciołkiewicz M, Kowal-Bielecka O, Lewszuk A, Klimiuk PA, Sierakowski S. [Coexistence of scleroderma-like syndrome and idiopathic myelofibrosis in a 54-year-old female patient: case report]. *Pol Arch Med Wewn.* 2007 Aug;117(8):370–3.
2. Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and Scleroderma. *Arch Dermatol.* 1979 Aug 1;115(8):950–5.
3. Doyle JA, Connolly SM, Hoagland HC. Hematologic disease in scleroderma syndromes. *Acta Derm Venereol.* 1985;65(6):521–5.
4. Bielefeld P, Meyer P, Caillot D, Dalac S, Camus P, Tavernier C, et al. Sclérodémie systémique et cancers: 21 observations et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* 1996 Oct 1;17(10):810–3.
5. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2013 Jul;65(7):1913–21.
6. Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Ferri C. Haematological Malignancies in Systemic Sclerosis Patients: Case Reports and Review of the World Literature. *Case Rep Rheumatol* [Internet]. 2017;2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5435905/>
7. Ozturk MA, Haznedaroglu S, Karaaslan Y, Goker B, Haznedaroglu IC. Increased serum thrombopoietin concentration in systemic sclerosis associated with myelofibrosis and thrombocytosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2006 Jan;73(1):122–3.
8. Beretta L, Caronni M, Vanoli M, Scorza R. Systemic sclerosis after interferon-alfa therapy for myeloproliferative disorders. *Br J Dermatol.* 2002 Aug;147(2):385–6.
9. Gisserot O, Boyé T, Landais C, Leyra G, Chemsy M, Bernard P, et al. Association sclérodémie et syndrome myéloprolifératif. /data/revues/02488663/002400S4/03804484/ [Internet]. [cited 2018 Jun 17]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/32135>
10. Vreća M, Zeković A, Damjanov N, Andjelković M, Ugrin M, Pavlović S, et al. Expression of TLR7, TLR9, JAK2, and STAT3 genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *J Appl Genet.* 2018 Feb;59(1):59–66.

11. Chakraborty D, Šumová B, Mallano T, Chen C-W, Distler A, Bergmann C, et al. Activation of STAT3 integrates common profibrotic pathways to promote fibroblast activation and tissue fibrosis. *Nat Commun.* 2017 24;8(1):1130.
12. Pedroza M, To S, Assassi S, Wu M, Twardy D, Agarwal SK. Role of STAT3 in skin fibrosis and transforming growth factor beta signalling. *Rheumatol Oxf Engl.* 2018 01;57(10):1838–50.
13. Dees C, Tomcik M, Palumbo-Zerr K, Distler A, Beyer C, Lang V, et al. JAK-2 as a novel mediator of the profibrotic effects of transforming growth factor  $\beta$  in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012 Sep;64(9):3006–15.