



# L'ATTEINTE PULMONAIRE AU COURS DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE (A propos de 35 cas)

Mémoire présenté par :

Docteur LATIFA LERHRIB

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Médecine Interne

Sous la direction de Professeur BERRADY RHIZLANE

Session Juin 2025

Pr BERRADY RHIZLANE  
Chef de Service  
Médecine Interne  
2025-06-15

# PLAN

<b>PLAN</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
I. INTRODUCTION.....	9
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>11</b>
II. MATERIELS ET METHODES.....	12
1. Critères d'inclusion .....	12
2. Critères d'exclusion .....	12
3. Recueil de données .....	12
<b>RESULTATS</b> .....	<b>15</b>
III. RESULTATS .....	16
1. Données épidémiologiques .....	16
1.1. L'Age .....	16
1.2. Le sexe .....	17
2. Données cliniques .....	17
2.1. Antécédents .....	17
2.2. Données spécifiques en lien avec la sclérodermie.....	18
2.3. Mode d'installation.....	19
2.4. Signes cliniques spécifiques à l'atteinte pulmonaire .....	19
3. Données paracliniques .....	20
3.1. Profil immunologique .....	20
3.2. Bilan biologique.....	21
3.3. Radiographie thoracique standard .....	21
3.4. La tomographie thoracique haute résolution .....	22
3.5. Explorations fonctionnelles respiratoires.....	23
4. Traitement .....	24
5. Evolution.....	25
5.1. Réponse fonctionnelle .....	25

5.2. Réponse scanographique .....	26
6. Etude analytique .....	27
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>28</b>
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>29</b>
1. L'atteinte pulmonaire au cours de la sclerodermie systemique .....	29
1.1. Données épidémiologiques.....	30
1.2. Données cliniques .....	32
1.3. Bilan immunologique :.....	35
1.4. La radiographie thoracique standard.....	36
1.5. La tomodensitométrie haute résolution.....	38
1.6. Explorations fonctionnelles respiratoires.....	40
1.7. Rôle de la dysfonction oesophagienne .....	42
1.8. Traitement .....	43
1.9. Evolution et pronostic.....	49
2. Hypertension artérielle pulmonaire.....	50
2.1. Définition .....	50
2.2. Epidémiologie .....	50
2.3. Manifestations cliniques .....	52
2.4. Les outils du diagnostic.....	52
2.5. Stratégie diagnostique.....	54
2.6. Traitement .....	55
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>58</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>60</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>63</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>AAN</b>	: Anticorps anti-nucléaires
<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology
<b>ADP</b>	: Adénopathies
<b>BNP</b>	: Brain natriuretic peptide
<b>DLCO</b>	: Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
<b>ECG</b>	: Électro-cardiographie
<b>EFR</b>	: Explorations fonctionnelles respiratoires
<b>EULAR</b>	: The European League Against Rheumatism
<b>HTAP</b>	: Hypertension artérielle pulmonaire
<b>MMF</b>	: Mycophenolate mofetil
<b>NO</b>	: Monoxyde d'azote
<b>NYHA</b>	: New York Heart Association
<b>PIC</b>	: pneumopathie interstitielle usuelle ou commune
<b>PID</b>	: Pneumopathie interstitielle diffuse
<b>PINS</b>	: Pneumopathie interstitielle non spécifique
<b>RGO</b>	: reflex gastro oesophagienne
<b>ScS</b>	: Sclérodermie systémique
<b>TDM HR</b>	: Tomodensitométrie haute résolution
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. répartition des patients en fonction des tranches d'âge .....	16
Figure 2. Répartition des patients en fonction du sexe.....	17
Figure 3. Répartition en fonction du type de la sclérodemie.....	18
Figure 4. Répartition des patients en fonction du type d'atteinte associée .....	18
Figure 5. profil immunologique des patients.....	20
Figure 6. Résultats de la TDM thoracique.....	22
Figure 7. explorations fonctionnelles respiratoires .....	23
Figure 8. Traitement de l'atteinte pulmonaire .....	25
Figure 9. comparaison de la réponse des patients avec ou son entretien .....	26
Figure 10. Fréquence et type des principales manifestations respiratoires dans les différentes connectivites .....	29
Figure 11. RT montrant un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire bilatéral diffus évocateur d'une PID chez un patient atteint de ScS .....	36

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. signes cliniques spécifiques à l'atteinte pulmonaire .....	19
Tableau 2. Résultats de la radiographie thoracique.....	21
Tableau 3. Réévaluation fonctionnelle des patients.....	25
Tableau 4. Réévaluation scanographique des patients .....	26
<u>T</u> ableau 5. associations significatives entre l'atteinte pulmonaire et autres manifestations cliniques et biologiques	
Tableau 6. Comparaison des données épidémiologiques .....	31
Tableau 7. Comparaison des différents pattern de l'atteinte pulmonaire.....	39

# INTRODUCTION

## **I. INTRODUCTION**

La sclérodermie systémique est une maladie rare affectant le tissu conjonctif de la peau, des vaisseaux sanguins et des organes internes tels que les poumons, le cœur, les reins et le système digestif. Elle se caractérise par une dysfonction de l'endothélium, qui entraîne une microvasculopathie oblitérante, une altération des fibroblastes provoquant une accumulation de la matrice extracellulaire, ainsi que des anomalies du système immunitaire, tant humorales que cellulaires.

Cette maladie touche principalement les femmes âgées de 45 à 64 ans. Selon l'étendue de l'atteinte cutanée, on distingue deux formes : la sclérodermie systémique diffuse et la sclérodermie systémique limitée.

Les atteintes pulmonaires dans la sclérodermie systémique sont fréquentes et variées, parfois complexes. Elles sont principalement liées à une pneumopathie infiltrante diffuse et/ou une hypertension artérielle pulmonaire, bien que des complications pulmonaires plus rares puissent également se manifester, telles que l'hémorragie alvéolaire, l'embolie pulmonaire, la pneumopathie d'inhalation, les pneumopathies opportunistes, le pneumothorax, les pneumopathies médicamenteuses ou encore le cancer du poumon.

La pneumopathie infiltrante diffuse et l'hypertension artérielle pulmonaire sont des causes majeures de morbidité et représentent la principale cause de décès dans la sclérodermie systémique. C'est pourquoi il est essentiel de poser un diagnostic précoce et d'optimiser la prise en charge thérapeutique de ces atteintes

À partir de ces éléments, nous avons jugé pertinent de partager l'expérience du service de Médecine interne de CHU HASSAN II de FES. Ainsi, notre étude se concentre sur les patients, hommes et femmes, souffrant de sclérodermie systémique et présentant des atteintes pulmonaires. L'objectif de notre travail est de déterminer la fréquence des lésions pulmonaires dans le cadre de la sclérodermie systémique, d'évaluer ces lésions à travers les aspects cliniques, fonctionnels, radiologiques, et d'analyser les approches thérapeutiques mises en place.

## MATERIELS ET METHODES

## **II. MATERIELS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, menée dans le service de Médecine Interne du centre universitaire HASSAN II de FES ,cette étude a permis de collecter les dossiers des patients présentant une atteinte pulmonaire dans le cadre d'une sclérodémie systémique. La période étudiée couvre 12 ans, allant de 2013 au mois de mars 2025

### **1. Critères d'inclusion :**

Dans cette étude, nous avons inclus les patients suivis pour sclérodémie systémique, répondant aux critères diagnostiques définis par l'ACR/EULAR 2013, et présentant une manifestation pulmonaire de la maladie.

### **2. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu les patients atteints de connectivites, de phénomène de Raynaud idiopathique, De plus, les patients répondant aux critères de l'ACR/EULAR 2013 de la sclérodémie, mais ne présentant aucun signe d'atteinte pulmonaire spécifique à la sclérodémie systémique lors des examens de dépistage, ont également été exclus.

### **3. Recueil de données :**

Les données démographiques et spécifiques à la sclérodémie systémique ont été collectées à partir du dossier médical du patient, ainsi que les données enregistrées sur le système hosix de l'hôpital. Les informations analysées incluent :

- ◆ Les caractéristiques démographiques habituelles (âge, sexe ).
- ◆ Les comorbidités (hypertension artérielle, consommation de tabac et d'alcool)

- ◆ Les caractéristiques de la sclérodémie systémique (ancienneté de la maladie, type de sclérodémie)
- ◆ L'atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle, hypertension artérielle pulmonaire, etc)
- ◆ Les autres atteintes d'organes connues (cutanée, cardiaque, digestive, rénale, neurologique, musculo-squelettique)
- ◆ Les signes cliniques fonctionnels témoins d'une atteinte pulmonaire parenchymateuse ou vasculaire (dyspnée, toux sèche, hémoptysie, douleur thoracique, lipothymie, syncope)
- ◆ Le profil immunologique
- ◆ Les résultats de l'électrocardiographie à la recherche des signes de retentissement sur les cavités cardiaques droites.
- ◆ Les résultats de la radiographie thoracique standard (présence ou absence des principaux syndromes radiologiques thoraciques et leur type)
- ◆ Les résultats de la tomodensitométrie thoracique haute résolution (présence ou absence des principaux syndromes radiologiques thoraciques et leur type)
- ◆ Le résultat des explorations fonctionnelles respiratoires (spirométrie, épreuve de marche de 6 minutes)
- ◆ Les résultats de l'écho-doppler cardiaque thoracique (estimation de la pression artérielle pulmonaire, état des cavités cardiaques droites)
- ◆ La date de début des symptômes respiratoires et de diagnostic de l'atteinte pulmonaire

- ◆ Les traitements prescrits pour l'atteinte pulmonaire et leurs posologies (corticoïdes, cyclophosphamide, azathioprine, autres)
- ◆ L'évolution de l'atteinte pulmonaire et les moyens de surveillance (clinique, radiographie thoracique, scanner thoracique, écho-cœur, explorations fonctionnelles)

# RESULTATS

### III. RESULTATS :

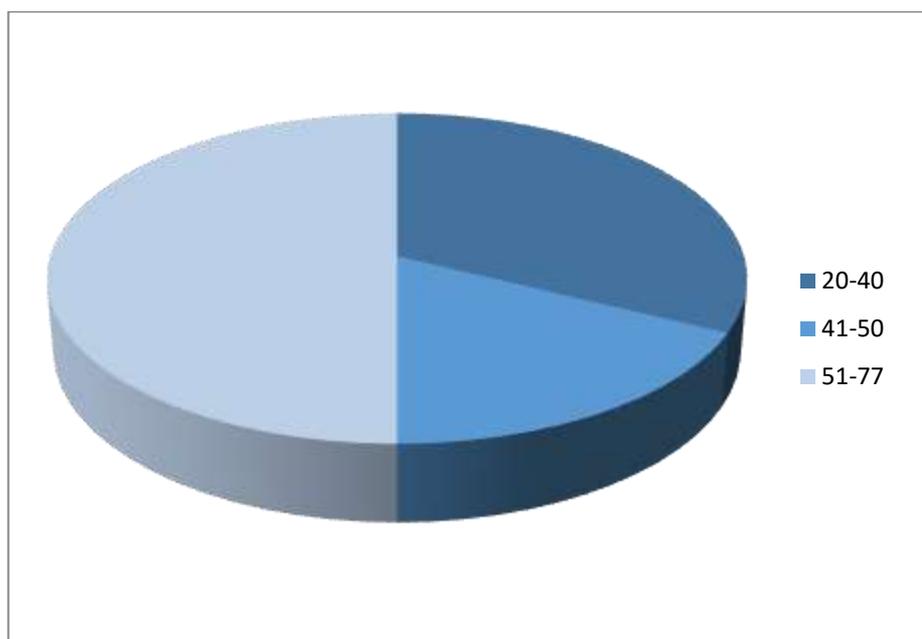
Parmi un total de 76 patients atteints de sclérodémie systémique recensés, 35 patients présentaient une atteinte pulmonaire, correspondant à un pourcentage d'atteinte pulmonaire de 46%.

Le diagnostic de l'atteinte pulmonaire a été porté sur un ensemble de manifestations cliniques, radiologiques et fonctionnelles spécifiques.

#### 1. Données épidémiologiques

##### 1.1. L'Age :

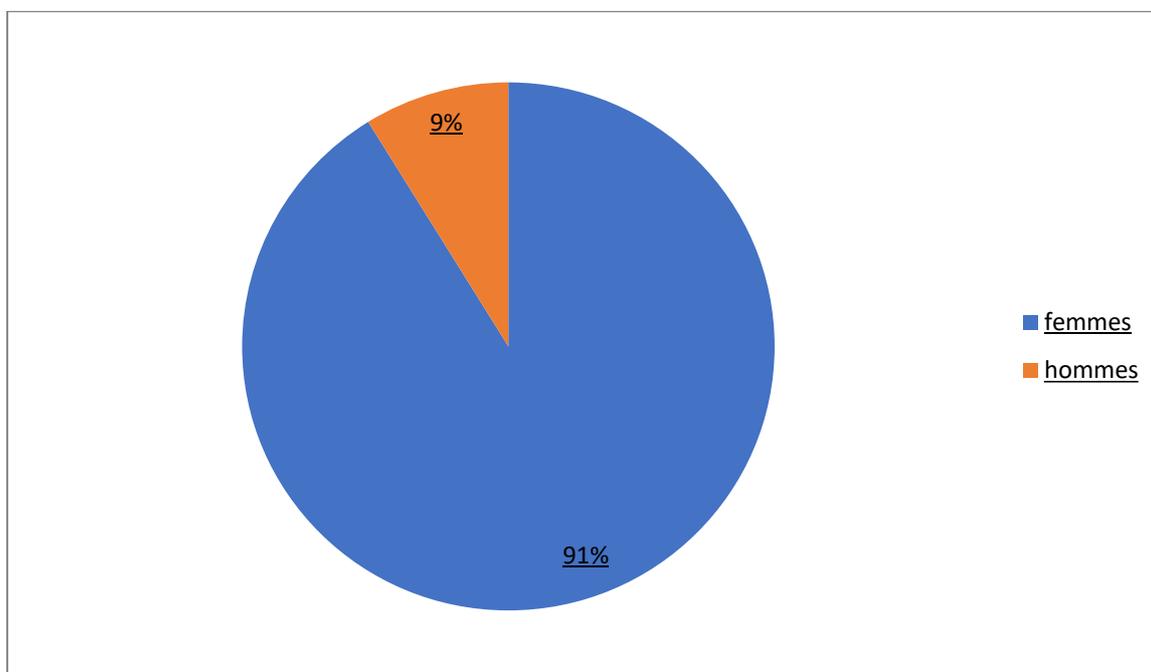
La moyenne d'âge des patients était de 49 ans avec des extrêmes allant de 21 à 77ans, et une prédominance des cas dans la tranche d'âge 61 à 70 ans.



*Figure 1. répartition des patients en fonction des tranches d'âge*

## 1.2. Le sexe :

Dans notre série, une prédominance féminine a été noté avec un sex-ratio F/H de 9,14



*Figure 2. Répartition des patients en fonction du sexe*

## 2. Données cliniques

### 2.1. Antécédents

Concernant les antécédents médicaux, nous avons six patients diabétiques, six patients hypertendus et un patient traité pour tuberculose pulmonaire

Pour les antécédents toxiques, deux cas de tabagismes actifs , et un tabagisme passif dans 6 cas

Aucune pathologie auto-immune associée à la sclérodermie n'a été notée

Aucun patient n'a d'antécédent familial de sclérodermie systémique ni d'une autre pathologie auto-immune.

## 2.2. Données spécifiques en lien avec la sclérodermie

Une sclérodermie systémique limitée est présente chez 14 patients alors qu'une sclérodermie systémique diffuse est retrouvée chez 21 patients.

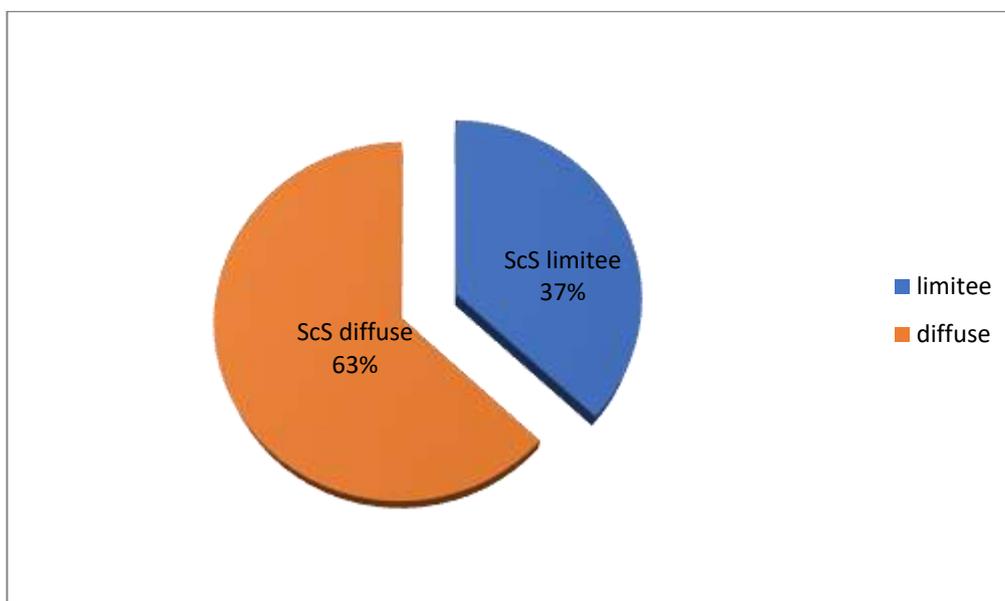


Figure 3. Répartition en fonction du type de la sclérodermie

Les différentes atteintes d'organe, en plus de l'atteinte pulmonaire, se répartissent en atteinte cutanée chez 100% des patients, en atteinte digestive pour 18 patients principalement œsophagienne, en atteinte articulaire pour 23 patients et en atteinte cardiaque chez 7 patients.

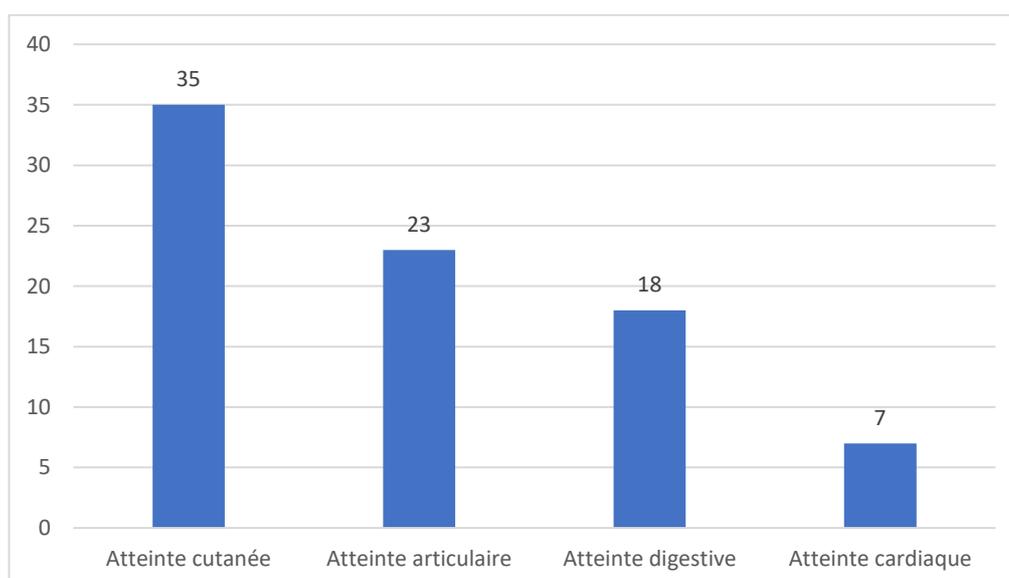


Figure 4. Répartition des patients en fonction du type d'atteinte associée

Parmi les atteintes cutanées, 31 patients ont une sclérose cutanée, Les ulcérations cutanées sont présentes chez 20 patients. Compliquée d'ischémie digitale dans 7 cas

Parmi les 18 cas d'atteinte digestive, 10 patients avait une atteinte œsophagienne, et 8 cas d'atteinte gastrique

### **2.3. Mode d'installation:**

La Sclérodémie systémique a été initialement révélée par une atteinte cutanée spécifique dans 20 cas et par un phénomène de Raynaud dans 15 cas.

La durée médiane d'évolution entre le début des signes cutanés révélateurs de la ScS et le diagnostic de l'atteinte pulmonaire est de 5 ans, avec des extrêmes allant d'un an à 30 ans.

### **2.4. Signes cliniques spécifiques à l'atteinte pulmonaire**

Les symptômes respiratoires sont absents chez la 10 cas , 20 patients avaient une dyspnée classé I ou II Une dyspnée stade III et IV sont retrouvée dans 5 cas selon la New York Heart Association (NYHA (Annexe 2)

Une toux sèche était présente chez 12 patients et 8 malades se plaignaient d'une asthénie.

**Tableau 1. signes cliniques spécifiques à l'atteinte pulmonaire**

Signes cliniques	Nombres de patients	Pourcentage
Asymptomatique	10	28.5%
Dyspnée stade I,II	20	57%
Dyspnée stade III, IV	5	14%
Toux sèche	12	34%
Asthénie	8	22.8%

### 3. Données paracliniques

#### 3.1. Profil immunologique

Le profil immunologique des patients comprenait une positivité pour les anticorps antinucléaires chez 20 patients, des anti-topoisomérase I chez 13 patients, des anti SSA dans 9 cas , des anticorps anti RNP chez 5 patients et Les anticorps anti-centromères chez 4 patients.

D'autres auto-anticorps ont été recherchés notamment les anti-SSB, les anti-Sm, les anti-Jo<sub>1</sub>, les anti-DNA et le facteur rhumatoïde. Ils se sont révélés négatifs

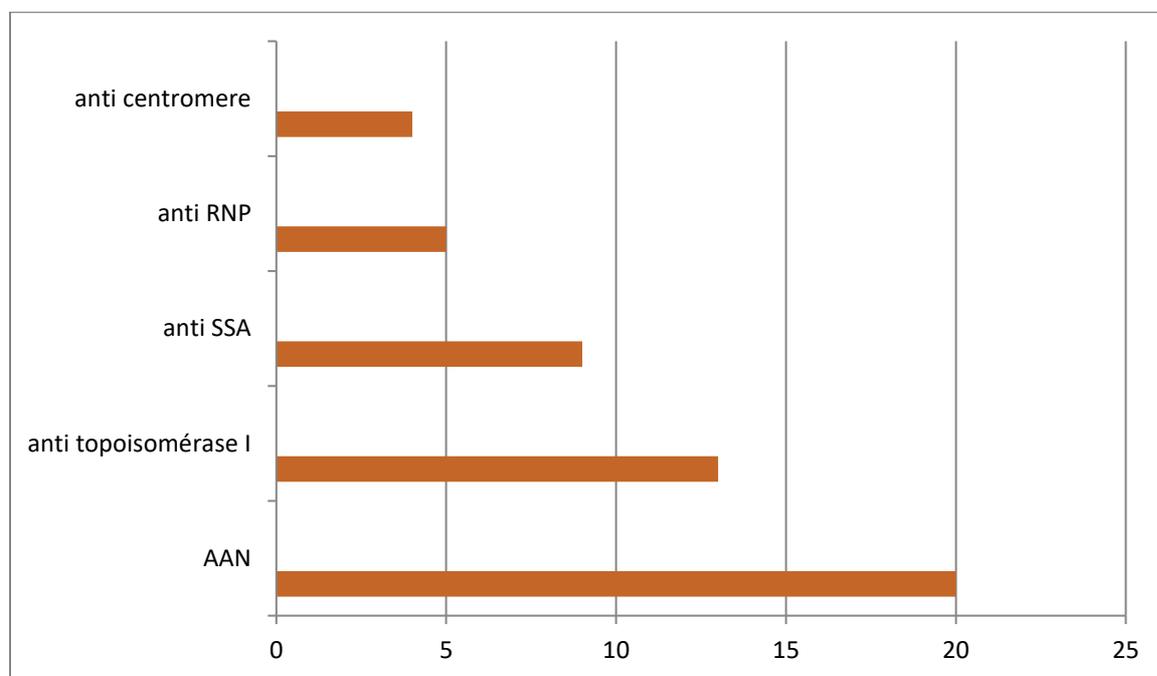


Figure 5. profil immunologique des patients

### **3.2. Bilan biologique**

16 malades avient un syndrome inflammatoires avec une VS accélérée allant de 56 mm à 140 avec une moyenne de 73

Une anemie inflammatoire a été retrouvée chez 6 patients avec une lymphopénie dans 9 cas, et une thrombocytose dans 3 cas.

### **3.3. Radiographie thoracique standard**

La radiographie thoracique a montré un syndrome interstitiel dans 22 cas fait d'opacités linéaires associées à la présence de micronodules dans 11 cas. L'atteinte est bilatérale diffuse dans 9 cas, bilatérale basale dans 13 cas.

Un syndrome bronchique fait de bronchectasies est associé au syndrome interstitiel chez 8 patients.

Dans 5 cas, on a noté un syndrome vasculaire avec une dilatation des artères pulmonaires, associé à un syndrome médiastinal fait d'une légère cardiomégalie et une saillie de l'arc moyen gauche

**Tableau 2. Résultats de la radiographie thoracique**

<b>Lésions radiologique</b>	<b>Nombre de cas</b>
<b>Syndrome interstitiel</b>	22
<b>Syndrome vasculaire</b>	5
<b>Syndrome médiatisnal</b>	5
<b>Syndrome bronchique</b>	8

### 3.4. La tomographie thoracique haute résolution

Le scanner était suggestif d'une pneumopathie interstitielle diffuse dans 100% des cas, par la mise en évidence d'un syndrome interstitiel diffus prédominant aux bases et à la périphérie pulmonaire. Il est représenté par un aspect en verre dépoli, des images linéaires et réticulaires septales et intralobulaires dans, des micronodules sous pleuraux et pulmonaires évoquant un pathern de pneumopathie interstitielle non spécifique dans 19 cas, et aspect de rayon de miel avec des bronchectasies de traction évoquant un pathern de pneumopathie interstitielle commune (PIC) dans 8 cas, aspect de PID en stade de fibrose dans 8 cas

L'hypertension artérielle pulmonaire était retrouvée dans 5 cas

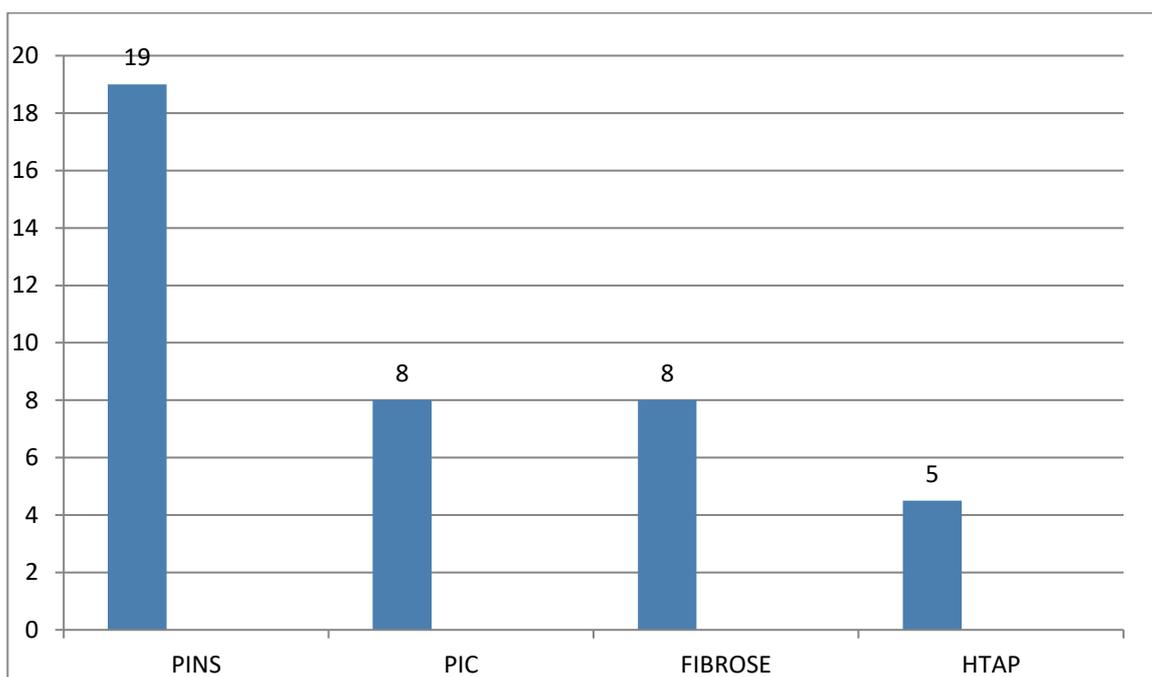


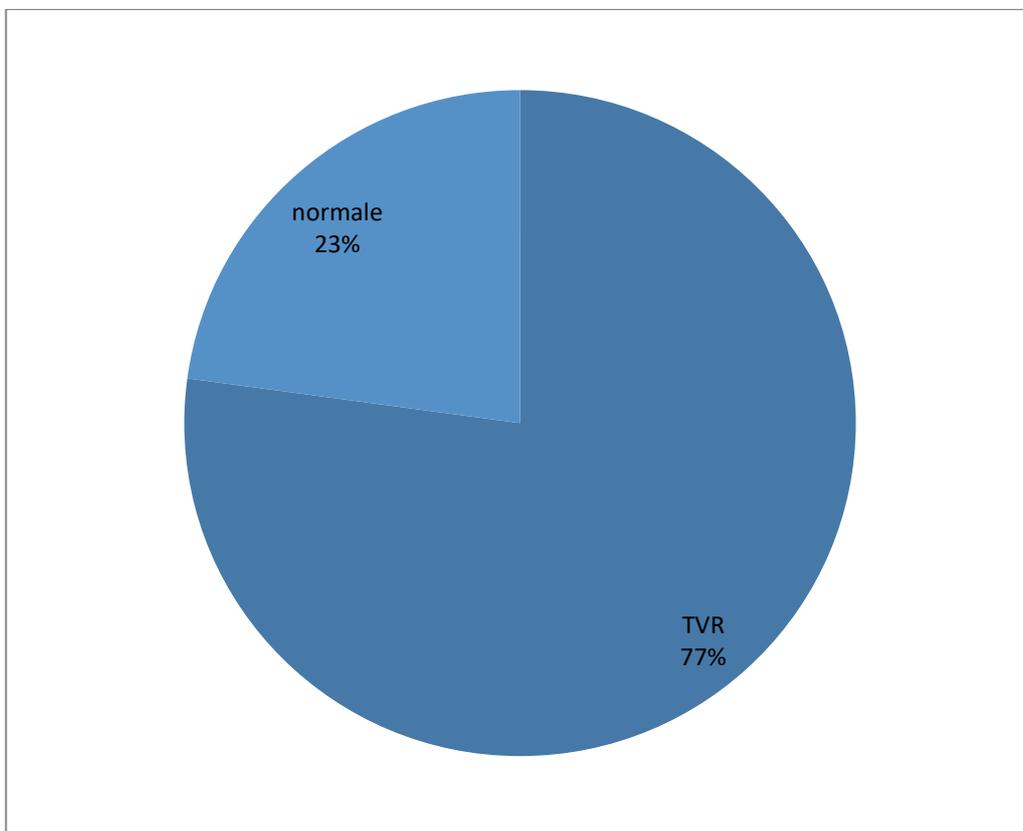
Figure 6. Résultats de la TDM thoracique

### 3.5. Explorations fonctionnelles respiratoires

La spirométrie a objectivé un trouble ventilatoire restrictif dans 27 cas. Et normale dans 8 cas. Pour ce qui concerne la capacité vitale fonctionnelle, les valeurs étaient variables allant de 20% à 87% avec une moyenne de 59%.

La moyenne du volume expiratoire maximum en une minute était de 58% avec des extrêmes allant de 16% à 75%.

Le test de marche de 6 minutes était normal dans 25 cas, et a révélé une désaturation avec une tachycardie dans 10 cas.



*Figure 7. explorations fonctionnelles respiratoires*

#### **4. Traitement**

La décision thérapeutique émane d'une décision collégiale 18 patients ont été mis sous colchicine pour l'atteinte cutanée, associée au antipaludiens de synthèse dans 7 cas devant l'atteinte articulaire.

26 patients ont été mis sous inhibiteurs calciques pour le phénomène de raynaud et 5 patients ont bénéficié de traitement à base d'analogues de prostacycline type iloprost.

La corticothérapie a été indiquée pour 10 patients dont l'indication était l'atteinte articulaire dans 7 cas , l'atteinte cardiaque dans 3 cas et l'atteinte musculaire dans 1 cas.

Pour l'atteinte pulmonaire 23 patients ont été mis sous traitement immunosuppresseurs à base de cyclophosphamide administré en bolus intraveineux toutes les quatre semaines à la posologie d'un gramme par bolus.

Douze patients ont été perdus de vue avant de démarrer le traitement immunosuppresseurs.

Parmi les 23 patients qui ont été traités par cyclophosphamide, 16 patients ont bénéficié d'un relais per os par azathioprine à la posologie de 150 mg/j en 3 prises

Et 1 seul patient a été mis sous tocilizimab en 2<sup>eme</sup> ligne devant la non réponse au cyclophosphamide .

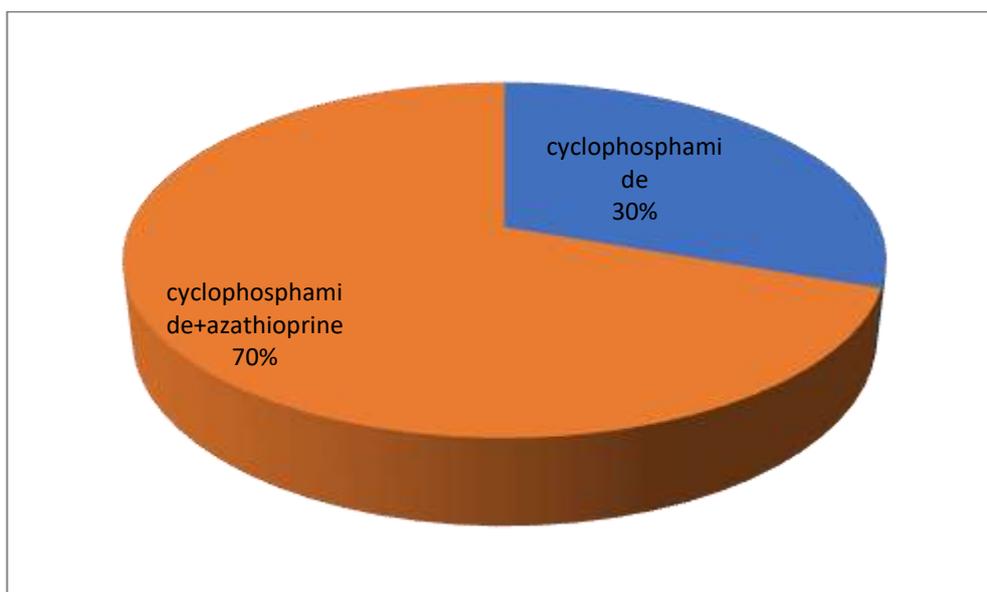


Figure 8. Traitement de l'atteinte pulmonaire

## 5. Evolution

### 5.1. Réponse fonctionnelle

Concernant les malades traités par cyclophosphamide avec relais par azathioprine les explorations fonctionnelles étaient en faveur d'une amélioration dans 68% des cas et une stabilité dans 25% des cas , et une aggravation dans 1 seul cas

Pour les patients traité par cyclophosphamide sans relais par azathioprine, l'évaluation était en faveur d'une amélioration fonctionnelle dans 43% des cas et stabilité dans 57% des cas.

**Tableau 3. Réévaluation fonctionnelle des patients**

	Cyclophosphamide +azathioprine	Cyclophosphamide
Amelioration	68%	43%
Stabilité	25%	57%
Aggravation	6 %	-

## 5.2. Réponse scanographique

Concernant les patients traitement par cyclophosphamide avec relais par azathioprine, sur le plan scanographique, 37 % des patients avaient une régression des lésions de PID , 56% avaient une stabilité des lésions scanographiques , et 6% des patients sont en cours de réévaluation

Pour les patients traités par cyclophosphamide sans relais par azathioprine, l'évaluation était en faveur d'une régression totale des lésions dans 43% des cas et stabilité des images de PID dans 57% des cas

**Tableau 4. Réévaluation scanographique des patients**

	Cyclophosphamide +azathioprine	Cyclophosphamide
Amélioration	37%	43%
Stabilité	56%	57%
En cours de réévaluation	6 %	-

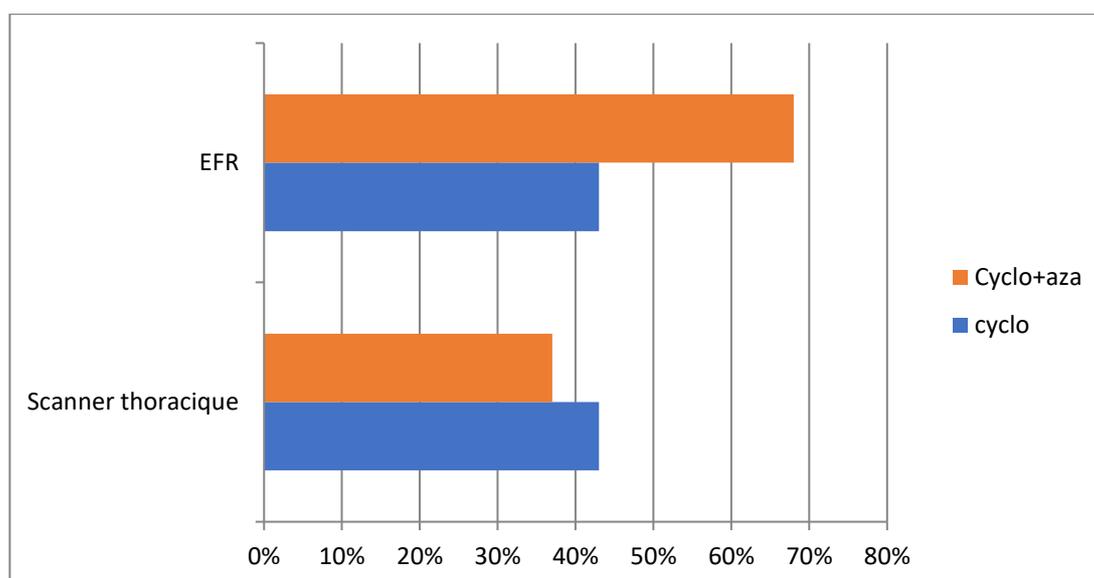


Figure 9. comparaison de la réponse des patients avec ou son entretien

## 6. Etude analytique :

Nos analyses statistiques ont révélé des associations significatives entre l'atteinte pulmonaire et plusieurs manifestations clés de la sclérodémie systémique : Les atteintes digitales sévères, caractérisées par des ulcérations digitales ( $p = 0,03$ ) et des nécroses digitales ( $p = 0,05$ ), soulignant l'implication de la micro angiopathie dans cette complication. L'atteinte cutanée diffuse ( $p = 0,008$ ), est également associée à un risque accru, remettant en question l'idée selon laquelle la forme limitée serait moins impliquée dans l'atteinte pulmonaire. De plus, la présence des anticorps anti-SSA apparaît comme un facteur prédictif fort de l'atteinte pulmonaire ( $p = 0,02$ ). En revanche, nos résultats ne confirment pas l'association rapportée dans la littérature entre l'atteinte pulmonaire et une myosite ou une atteinte cardiaque.

Associations significatives	La valeur p
ulcérations digitales	$p = 0,03$
nécroses digitales (),	$p = 0,05$
L'atteinte cutanée diffuse	$p = 0,008$
anticorps anti-SSA	$p = 0,02$

**Tableau 5. associations significatives entre l'atteinte pulmonaire et autres manifestations cliniques et biologiques**

## DISCUSSION

## IV. DISCUSSION

La sclérodémie systémique (du grec « scleros » = dur et « derma » = peau) est une maladie du tissu conjonctif interstitiel et vasculaire associée à des anomalies du système immunitaire conduisant à une fibrose de la peau et/ou des organes internes. Il s'agit d'une maladie rare et hétérogène qui fait partie des connectivites.

	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodémie systémique	Syndrome de Gougerot-Sjögren	Lupus érythémateux systémique	Polymyosite et dermatomyosite	Connectivites mixtes
<b>Parenchyme pulmonaire</b>						
- PID	++	+++	++	+	++	+++
- Autres	++ <sup>b</sup>	-	++ <sup>c</sup>	+ <sup>d</sup>	-	-
<b>Voies aériennes</b>						
DDB	++	-	±	-	-	-
<b>Circulation pulmonaire</b>						
- HTAP	±	++	±	++	±	++
- HIA	±	±	-	++	-	±
- Plèvre	++	±	±	+++	±	±
- Muscles respiratoires	-	±	-	+	++	±

PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; DDB : dilatation des bronches ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire.  
<sup>a</sup> Pour toutes les connectivites : infections opportunistes ou non (surtout le lupus érythémateux disséminé [LED] et la polymyosite/dermatomyosite [PM/DM]), pneumopathies médicamenteuses (surtout la polyarthrite rhumatoïde [PR]), maladie thromboembolique veineuse (surtout le LED) et pneumopathies d'inhalation (surtout la sclérodémie systémique, la PM/DM et les connectivites mixtes).  
<sup>b</sup> Nodules rhumatoïdes pulmonaires, syndrome de Caplan-Colinet.  
<sup>c</sup> Essentiellement lymphome primitif et amyloïdose pulmonaire.  
<sup>d</sup> Pneumopathie lupique aiguë.

Figure 10. Fréquence et type des principales manifestations respiratoires dans les différentes connectivites

### 1. L'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique

Le poumon est un organe souvent atteint lors des connectivites. Tous les compartiments anatomiques du poumon peuvent être atteints selon des combinaisons variables : les voies aériennes de la trachée aux bronchioles, les vaisseaux, l'interstitium, la plèvre et le diaphragme. Les deux manifestations les plus spécifiques des connectivites sont l'hypertension artérielle pulmonaire et les maladies interstitielles du poumon. Des complications respiratoires

évolutives peuvent être en rapport avec la toxicité des traitements utilisés, les infections (dont les infections opportunistes), les pneumopathies d'inhalation, les embolies pulmonaires et les néoplasies.

### **1.1. Données épidémiologiques**

La fréquence des atteintes pulmonaires au cours de la ScS est difficile à préciser et varie selon les critères choisis dans les études (clinique, radiologique ou anatomopathologique).

Ainsi, la prévalence de l'atteinte pulmonaire a été évaluée entre 30 et 50% dans les séries cliniques, 20 à 50% dans les séries radiographiques [1,2].

Dans une étude tunisienne effectuée en 2017 par R.KLII et collaborateurs ont retrouvé une atteinte pulmonaire chez 67 % des cas dans une série de 152 patients atteints de sclérodémie systémique [3].

Quant à l'étude française réalisée par A.LESCOAT et al en 2019 à l'hôpital Claude-Huriez, centre de référence des maladies auto-immunes systémiques, l'atteinte pulmonaire était présente chez 28 % des 814 patients inclus, représentée exclusivement par une PID [4].

Dans le contexte marocain, une étude réalisée à Marrakech en 2022 au sein de CHU Mohammed VI sur 86 patients présentant une ScS a trouvé une prévalence de 66 % de l'atteinte pulmonaire basée sur des critères cliniques et radiographiques [5]. Une autre étude, réalisée cette fois ci à Rabat au CHU Ibn Sina en 2024 sur 91 patients sclérodémiques, a mis en évidence une atteinte pulmonaire dans 50.5% des cas [6].

La ScS touche avec prédilection les femmes avec un sexe ratio de 0.09 d'après l'étude réalisée au sein de service de medecine interne de CHU de Marrakech [5]. Ce qui suggère un rôle pathogénique des facteurs hormonaux et des facteurs liés à la grossesse.

Une autre étude réalisée en Tunisie par M.KHEDER et collaborateurs publiée en 2016 a également mis en évidence une prédominance féminine avec 72 femmes sur 5 hommes [7].

Pour notre étude le sexe ratio était  $F/H = 9,14$  avec une nette prédominance féminine

Concernant l'âge, dans une série des cas réalisée au sein de service de pneumologie au CHU Mohammed VI de Marrakech publiée en 2025 , la moyenne d'Age était de 44 ans [8].

Dans l'étude tunisienne la moyenne d'âge était de 46.8 ans [7]. Et pour l'étude française d'âge était de 56.6 ans[4].

Pour les séries marocaines , la moyenne d'âge dans la série de Marrakech est de 44 ans , et de 41.2 dans la série de RABAT,

Pour notre série la moyenne d'âge des patients était de 49 ans.

**Tableau 6. Comparaison des données épidémiologiques**

	Série tunisienne	Série française	Etude marocaine (Marrakech)	Etude marocaine (rabat)	Notre série (Fès)
Nombre de cas	152	814	86	91	76
Prévalence	67%	28%	66%	55.5%	46%
Age moyen	46.8 ans	56.6 ans	44 ans	41.2 ans	49 ans

## 1.2. Donnes cliniques :

Dans la série française 54.5 % des malades avait une forme diffuse de l'atteinte cutanée et 66% des cas dans la série tunisienne pour la série de rabat la forme diffuse de la sclérodermie est retrouvée dans 92.3% dans notre série la forme diffuse était retrouvée chez 63% des cas

Les atteintes pulmonaires interstitielles restent longtemps asymptomatiques au cours de la ScS. Ainsi, dans certaines séries, les signes cliniques pulmonaires ne sont présents que chez moins de 1% des patients lors du diagnostic de la ScS. D'une façon générale, leur apparition traduit une atteinte respiratoire étendue, affectant plus de 50 % de l'ensemble du parenchyme pulmonaire [2].

Les signes fonctionnels des PID sont variés, tardifs et non spécifiques.

L'interrogatoire doit rechercher systématiquement :

- Une dyspnée, principalement à l'effort, quelquefois négligée par le patient ou masquée par une limitation articulaire et/ou musculaire à l'effort. Sa fréquence est diversement rapportée selon les séries (21% à 88 % des cas) selon la mise au point de Marie et coll. [2], et est notée dans 55 % des cas dans une méta-analyse portant sur 11 séries regroupant 323 patients [9];
- Une toux généralement sèche et persistante [2]. Son caractère productif traduit l'existence de lésions de destruction alvéolaire et/ou bronchiolaire susceptibles de favoriser les surinfections microbiennes [10] ;
- Des douleurs thoraciques dans 16 % des cas [2], pouvant traduire

une surinfection ou un pneumothorax par rupture de kystes pulmonaires sous- pleuraux [10] ;

- Des hémoptysies dans de rares cas [2], attribuées à la présence de télangiectasies bronchiques associées [10], mais qui doivent de principe faire rechercher un cancer broncho-pulmonaire sous-jacent.
- Une asthénie secondaire à l'hypoventilation pulmonaire.

Dans la série tunisienne, la dyspnée d'effort était retrouvée chez 89% des malades

Une toux sèche dans 92% des cas et 66% des patients avait des douleurs thoraciques,

Dans la série de Casablanca la symptomatologie clinique était représentée par une dyspnée d'effort dans 88% des cas et une toux sèche dans 72% des malades,

Dans notre série de 35cas, 28.5% des patients sont asymptomatiques. Par ailleurs, les symptômes sont distribués comme suit : une dyspnée stade I, et II dans 57% des cas, stade III et IV dans 14% des cas, une toux sèche chez 34% des malades, et une asthénie dans 22.8% des malades L'examen cardio-pulmonaire n'a retrouvé aucun signe clinique spécifique, Les résultats de notre étude rejoignent les données de la littérature quant à la fréquence des formes asymptomatiques et à la domination des symptômes par la dyspnée.

### 1.3. Bilan immunologique :

Quatre vingt dix % des patients sclérodermiques ont des anticorps antinucléaires. Parmi les auto-anticorps spécifiques, Les anticorps anti-topoisomérase I (ou anti-Scl70), retrouvés chez 20-40% des malades, sont plus souvent mis en évidence dans les formes diffuses en association à une pneumopathie interstitielle, tandis que les anticorps anti-centromère sont plus fréquemment associés aux formes cutanées limitées de la maladie et rarement présents chez les patients ayant une pneumopathie interstitielle [2].

Ainsi, des patients avec une sclérodermie limitée et des anticorps anti-Scl70 ont un risque augmenté de maladie pulmonaire interstitielle, ce qui suggère que les anticorps sont des marqueurs prédictifs plus forts de pneumopathie interstitielle que l'aspect limité ou diffus de la ScS. Cependant, les Ac anti-Scl 70 ne sont pas prédictifs d'une fibrose sévère.

Les anticorps anti-U3-RNP (ou antifibrillarine) sont également associés à un risque accru de maladie pulmonaire [11].

Dans l'étude réalisée à Casablanca [12], les anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-centromères étaient négatifs dans tous les cas, tandis que les Ac anti-Scl 70 étaient positifs dans 57% des cas.

Dans l'étude française, 47.8% des patients avait des anti scl70 positifs

Notre étude a retrouvé une positivité des AAN dans 57% des cas. Les Ac anti-Scl 70 sont positifs chez 37% des cas , alors que les anti-centromères sont retrouvées dans 11.4% des cas .

#### 1.4. La radiographie thoracique standard

Les signes évocateurs de pneumopathie interstitielle sont définis par un syndrome interstitiel de type réticulaire ou réticulo-nodulaire qui est bilatéral, et intéresse préférentiellement les deux tiers inférieurs des champs pulmonaires et plus tardivement les apex [2].

Ce syndrome réalise dans les formes évoluées un aspect en « rayon de miel » accompagné d'une trachéomégalie et d'une réduction de la distance apex pulmonaire – diaphragme par rapport aux clichés initiaux. A ce stade, il s'accompagne de signes de retentissement cardiovasculaire droit ; à type de cardiomégalie et d'élargissement des artères pulmonaires [2].



*Figure 11. RT montrant un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire bilatéral diffus évocateur d'une PID chez un patient atteint de ScS*

La radiographie thoracique peut également montrer :

- Des signes pleuraux peuvent également se voir [2] ; à type d'épaississements pleuraux signalés dans 8 % des cas, d'épanchement liquidien sous forme d'exsudat attribué à la fibrose pleurale ou à l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire, ou enfin à type de pneumothorax spontané en cas de fibrose pulmonaire sévère.

Néanmoins, la présence d'un épanchement pleural doit faire suspecter la survenue d'une néoplasie associée à la pneumopathie interstitielle.

La fréquence de ces anomalies est diversement appréciée. Mais d'une façon générale, la radiographie thoracique reste strictement normale ou d'interprétation difficile en cas de pneumopathie interstitielle limitée ou débutante.

Il en découle que cet examen est nécessairement insuffisant dans le cadre d'une stratégie de dépistage précoce d'une atteinte pulmonaire au cours de la ScS [13].

Dans l'étude réalisée à Casablanca [12], la radiographie thoracique a montré une atteinte interstitielle prédominant aux bases pulmonaires dans tous les cas.

Dans notre série La radiographie thoracique a montré un syndrome interstitiel dans 22 cas fait d'opacités linéaires associées à la présence de micronodules dans 11 cas. L'atteinte est bilatérale diffuse dans 9 cas, bilatérale basale dans 13 cas.

Un syndrome bronchique fait de bronchectasies est associé au syndrome interstitiel chez 8 patients.

Dans 5 cas, on a noté un syndrome vasculaire avec dilatation des artères pulmonaires, associé à un syndrome médiastinal fait d'une légère cardiomégalie et une saillie de l'arc moyen gauche

### **1.5. La tomodensitométrie haute résolution**

Le scanner a démontré sa grande sensibilité et son intérêt diagnostique [14]. Il est recommandé de pratiquer un scanner thoracique au diagnostic chez tout patient ayant un diagnostic récent de sclérodermie [15]. En effet, des anomalies scanographiques sont détectées chez près de 90% des patients et associent des opacités réticulées, du verre dépoli, du nid d'abeille, avec habituellement une prédominance postérieure et sous-pleurale. Le verre dépoli est habituellement l'anomalie prédominante et correspond à une fibrose peu dense plus qu'à une alvéolite [16]. L'étendue des lésions scanographiques a une bonne valeur pronostique. Le scanner peut également mettre en évidence une dilatation œsophagienne (qui est pathologique lorsqu'elle dépasse un tiers du thorax en hauteur), Des adénopathies médiastinales peuvent être présentes mais sont généralement peu volumineuses. Les données évolutives montrent que le verre dépoli est progressivement remplacé par la fibrose [17, 18]. La vitesse d'aggravation de la fibrose et le type histologique ne dépendent pas du type d'atteinte cutanée, limitée ou diffuse [17].

Dans la série française Les anomalies radiologiques constatées au scanner thoracique étaient : des images réticulaires (41 %), des nodules pulmonaires (34,3 %), un aspect en verre dépoli (16,5 %) et un autre en rayon de miel dans 10,7 % des cas

Dans la série de RABAT Le scanner thoracique objectivait des images en verre dépoli (28%), en rayon de miel (30%)

Dans la série de casablanca publiée en 2025 Le scanner thoracique a confirmé la prédominance de l'atteinte basale et périphérique avec des signes de fibrose dans 88% cas, associé à du verre dépoli dans 61% des cas cas, des nodules et des micronodules dans 22% cas, des réticulations dans 50% des cas

Dans notre série Il est représenté par un aspect en verre dépoli , des images linéaires et réticulaires septales et intralobulaires dans , des micronodules sous pleuraux et pulmonaires évoquant un pathern de pneumopathie interstitielle non spécifique dans 19 cas, et aspect de rayon de miel avec bronchectasies de traction évoquant un pattern de pneumopathie interstitielle commune (PIC) dans 8 cas , aspect de PID en stade de fibrose dans 8 cas L'hypertension artérielle pulmonaire était retrouvée dans 5 cas .

**Tableau 7. Comparaison des différents pattern de l'atteinte pulmonaire**

	Série française	Série rabat	Série marocaine (casablanca)	Notre série
PINS	41%	28%	61%	54%
PIC	34%	-	22%	22%
FIBROSE	10.7%	30%	27%	22%
HTAP	-	-	27%	14%

Notre étude suggère que la PINS est l'atteinte interstitielle la plus fréquente au cours de la ScS tel qu'il est constaté dans la littérature.

## **1.6. Explorations fonctionnelles respiratoires**

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont également un examen plus sensible que la radiographie thoracique pour la mise en évidence d'une pneumopathie interstitielle [2]. Elles font partie intégrante du bilan initial réalisé devant une ScS.

Les EFR comportent en routine une spirométrie avec étude de la capacité de transfert du monoxyde de carbone ; et on complète par la réalisation d'un test de marche de 6 min avec mesure de la saturation en oxygène [2].

L'atteinte pulmonaire est définie par une CPT et/ou une CVF inférieure à 80% et/ou une DLCO inférieure à 75%.

### **1.6.1. Spirométrie**

La mesure des volumes pulmonaires (capacité vitale, capacité pulmonaire totale, capacité résiduelle fonctionnelle, volume résiduel) et des débits expiratoires permet de rechercher un trouble de la ventilation pulmonaire

Un syndrome restrictif, défini par une réduction des volumes pulmonaires avec une relative préservation du volume résiduel, est observé dans 40-100% des cas lors du diagnostic de la ScS. Il survient généralement à un stade évolué de l'atteinte interstitielle [2].

Certains patients présentent, isolément ou en association, un syndrome obstructif observé dans 12% des cas, sous forme d'une réduction des débits bronchiques qui fait suspecter une maladie des petites voies aériennes [2].

Des différences de résultats ont été rapportées selon le type diffus ou localisé de la ScS. Steen et al. [19] ont montré qu'au cours de la ScS limitée, la capacité vitale n'était pas altérée, contrairement à la forme diffuse où elle était diminuée.

L'extension de l'aspect en rayon de miel est en relation avec la sévérité du syndrome restrictif [2]. La présence d'une CVF précocement altérée est le facteur de risque le plus important. Une étude a montré que 62% des patients dont la CVF était < 55% présentaient cette anomalie dans les 5 premières années suivant les premiers signes de ScS. Au contraire, les patients qui présentaient une CVF normale ou modérément altérée, pendant les 5 premières années suivant le diagnostic, étaient moins à risque de développer une maladie fibrosante sévère par la suite [11].

L'étude tunisienne a montré un syndrome restrictif dans 63.7 % des cas[7].

Ainsi dans l'étude de casablanca 61% des patients avaient un trouble respiratoire restrictif

Notre étude rejoint les données de la littérature en montrant un syndrome restrictif dans 77% des cas

### **1.6.2. Test de marche de 6 min**

Le test de marche de 6 minutes est un test simple dont l'objectif principal est d'évaluer la capacité d'effort d'un patient en mesurant la distance qu'il parcourt pendant 6 minutes [20]. Les conditions de réalisation de ce test sont standardisées afin de garantir un résultat reproductible et de permettre de suivre l'effet d'une intervention thérapeutique lors de tests successifs.

A la fin du test, sont évalués l'évolution de la saturation en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls, et la fréquence cardiaque

Dans notre série 28% des malades ont présenté une désaturation avec une tachycardie dans 28.5% des cas

### **1.7. Rôle de la dysfonction œsophagienne**

La dysfonction motrice de l'œsophage et le reflux gastro-œsophagien (RGO) qui en découle pourrait jouer un rôle dans le développement des atteintes pulmonaires par les micro-inhalations du contenu gastrique [21].

Une étude prospective récente réalisée par Marie et coll. chez 43 patients [22] a montré une corrélation entre l'existence d'une atteinte motrice œsophagienne sévère à la manométrie avec la diminution de la DLCO initiale et l'existence de signes de pneumopathie interstitielle à la TDM lors du bilan d'inclusion initiale.

Le RGO pourrait peut-être contribuer au développement de la PID. Ainsi, une dysfonction œsophagienne sévère confirmée à la manométrie nécessiterait une surveillance pulmonaire plus rapprochée. Et réciproquement, la recherche puis la prise en charge d'un RGO devrait faire partie intégrante de la prise en charge d'une pneumopathie interstitielle [22]. Cependant, certains auteurs suggèrent que la recherche d'une dysfonction œsophagienne ne serait pas particulièrement utile dans la prise en charge des atteintes pulmonaires à cause de sa très grande fréquence lors de la ScS [11].

L'étude réalisée à Casablanca [23] a mis en évidence une atteinte œsophagienne associée à la PID dans 71% des cas.

L'étude de rabat réalisée sur 91 patients porteurs de ScS a révélé une atteinte digestive chez 30.7% des cas avec une corrélation significative avec

l'atteinte pulmonaire

Ainsi pour l'étude française il y avait une corrélation significative entre le RGO et la PID

Dans notre série l'atteinte digestive était associée à l'atteinte pulmonaire dans 50% ,Ceci rejoint la littérature quand à la fréquence de cette atteinte, mais ne nous permet pas de nous prononcer vis-à-vis de son influence sur l'atteinte pulmonaire.

## **1.8. Traitement**

### **1.8.1. Le cyclophosphamide**

Deux essais thérapeutiques contre placebo ont montré un effet bénéfique du cyclophosphamide dans l'atteinte pulmonaire de la sclérodémie [24, 25] Le Scleroderma Lung Study a évalué un traitement par le cyclophosphamide oral (dose inférieure ou égale à 2mg/kg/jour) ou un placebo pendant une période de 12 mois chez 158 patients présentant *une atteinte pulmonaire dans le cadre de la sclérodémie systémique* . Les auteurs ont observé une stabilisation de la CV chez les patients traités par cyclophosphamide tandis que la CV se dégradait sous placebo [24]. Au terme des 12 mois de l'étude, la différence de CV entre les 2 groupes était modeste (2,5%) mais statistiquement significative. Il n'y avait pas de différence sur la décroissance de la DLCO, mais une amélioration du score de dyspnée, une amélioration du score d'épaisseur cutanée, et une amélioration du score de qualité de vie. Malheureusement, l'effet bénéfique observé à 12 mois est perdu 1 an après l'arrêt du traitement ce qui indique la nécessité d'un traitement d'entretien pour maintenir le bénéfice du cyclophosphamide [26]

L'étude anglaise (le FAST trial) a testé l'effet de 6 perfusions mensuelles de cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) suivies d'un traitement par azathioprine (Imurel® per os, 2,5 mg /kg sans dépasser 200 mg/j) associées à une faible dose de prednisolone (20 mg/j, un jour sur deux) [25]. Le groupe témoin recevait la prednisolone et un placebo des traitements de l'essai. Au terme de 12 mois, les patients recevant le traitement actif tendaient à améliorer leur CVF (+ 2,4% de la valeur théorique) tandis que la CVF s'altérait chez les patients du groupe placebo (-3,0% de la valeur théorique), la différence entre les 2 groupes s'établit à 4,2% de la valeur théorique (P=0.08).

Bien qu'ayant inclus des patients à des stades d'évolution différents de la maladie (CVF à l'entrée : 80% de la valeur théorique dans l'étude anglaise (38), et 68% dans le SLS (41)), les deux études mettent en évidence un effet favorable du traitement par cyclophosphamide.

Notre étude rejoint les résultats de la littérature , dans le groupe les malades traités par des cures mensuelles de cyclophosphamide avec relais par azathioprine ,68% des cas avaient une amélioration de la CVF versus le groupe n'ayant pas reçu l'entretien , seulement 43% des patients ont amélioré la CVF

Trois essais thérapeutiques contrôlés randomisés (ASSIST, ASTIS, SCOT) ont évalué l'efficacité de fortes doses de cyclophosphamide suivies d'une autogreffe de moelle par rapport à des doses plus conventionnelles de cyclophosphamide, chez des patients ayant une sclérodémie systémique récente [27-28]. Dans les trois études publiées, cette procédure améliorait le pronostic à moyen terme mais s'accompagnait d'une surmortalité précoce.

Dans l'étude ASTIS, qui avait l'effectif le plus nombreux (n=156), 86% des patients avaient une atteinte pulmonaire et 83% des anomalies interstitielles sur le scanner (CV 86%, DLCO 58%) [29]. A deux ans, la CV était améliorée dans le groupe autogreffe tandis qu'elle déclinait dans le groupe contrôle ; il n'y avait pas de différence sur l'évolution de la DLCO. L'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée chez certains patients bien sélectionnés ayant une forme rapidement progressive de sclérodermie systémique à condition que la fonction respiratoire ne soit pas trop altérée (CVF > 60 % avec une DLCO > 40 %) et doit être réalisée dans des centres experts accrédités pour ces pratiques

### **1.8.2. Place des corticoïdes**

Les corticoïdes sont utilisés dans la ScS pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, mais ont également un rôle antifibrosant en diminuant la synthèse de mucopolysaccharides nécessaire à la formation du collagène [30].

Vu le risque de développer une crise rénale sclérodermique Il n'est pas recommandé d'administrer des doses de corticoïdes supérieures à 15 mg/j, sauf cas particulier (hémorragie intra-alvéolaire menaçante par exemple)

### **1.8.3. Autres immunosupresseurs**

Des données essentiellement rétrospectives suggèrent que le mycophenolate mofetil (MMF, Cellcept®) pourrait avoir un effet bénéfique dans la fibrose pulmonaire de la sclérodermie (45 , 46). Le Scleroderma Lung Study II a comparé le cyclophosphamide IV pendant 12 mois au MMF (dose cible : 3

grammes par jour) pendant 24 mois [39]. Les patients devaient présenter une sclérodémie évoluant depuis moins de 7 ans, une dyspnée d'effort, du verre dépoli sur le scanner thoracique, et une CVF comprise entre 45% et 80% des valeurs prédites. L'étude a randomisé 142 patients et 126 patients étaient analysables (63 patients dans chaque bras thérapeutique). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras pour ce qui concerne l'évolution de la CVF qui augmentait dans les deux bras au terme de 2 ans (+2.19 % de la valeur prédite dans le groupe MMF, et +2.88% dans le groupe CPM). La tolérance du MMF était meilleure que celle du cyclophosphamide, avec une plus grande fréquence des cytopénies et une plus grande fréquences des arrêts de traitement (32 contre 20) dans le groupe recevant le cyclophosphamide. Ces résultats ont permis de proposer le MMF comme traitement de première intention chez les patients atteints de sclérodémie avec pneumopathie interstitielle.

#### **1.8.4. Autres traitement médicaux :**

Le rituximab a donné des résultats intéressants dans des petites études retrospectives et prospectives [31, 32]. Un essai randomisé contrôlé japonais, de faible effectif (58 patients répartis en 2 bras) et de courte durée (26 semaines), a rapporté une effet bénéfique du rituximab (4 perfusions de 375 mg/m<sup>2</sup> sur 4 semaines) sur l'atteinte cutanée (score de Rodnan) et sur l'évolution de la CVF qui était stabilisée dans le groupe traitée alors qu'elle diminuait dans le groupe placebo [33]

Après le succès d'un essai de phase 2 qui montrait une tendance favorable sur le déclin de la CVF chez les patients traités par tocilizumab (anticorps antirécepteur de l'interleukine-6) par rapport au groupe placebo

dans la sclérodermie, une étude de phase 3 a démontré chez des patients ayant une sclérodermie cutanée diffuse récente (moins de 5 ans d'évolution) et avec des signes d'inflammation biologique (plaquettes supérieures à 330 000/mm<sup>3</sup> ou CRP > 6mg/l) une stabilisation de la CVF pendant les 48 semaines de l'étude chez les patients traités par rapport aux patients qui recevaient le placebo (essai FocuSSced)

Dans notre série 1 seule patient avait reçu le tocilizumab en 2<sup>ème</sup> ligne après aggravation sous cyclophosphamide et dont l'évolution était favorable.

#### **1.8.5. Place des antifibrodants**

L'essai randomisé contrôlé SENCISIS est le plus grand essai qui ait été mené dans la sclérodermie. 535 patients présentant une sclérodermie avec une PID touchant au moins 10% du volume pulmonaire au scanner, avec une fonction respiratoire encore relativement préservée (CVF ≥ 40% et DLCO comprise entre 30% et 89% de la valeur prédite) ont été randomisés en deux bras et ont reçu le nintedanib (Ofev<sup>®</sup>, 150mg matin et soir) ou le placebo. Le critère principal était le déclin de la CVF évalué à 12 mois. Les patients pouvaient recevoir un traitement immunosuppresseur par MMF pendant l'essai. Dans cette étude le nintedanib diminuait de plus de 50% la vitesse de déclin de la CVF [34]. Le déclin observé était le plus faible chez les patients qui recevaient une combinaison de nintedanib et de mycophenolate mofetil [34, 35]. La tolérance du nintedanib était acceptable, la diarrhée étant l'effet indésirable le plus fréquent [36]. Le nintedanib a une AMM pour le traitement de la PID associée à la sclérodermie. Les patients ayant une sclérodermie et une fibrose pulmonaire progressive (majoration de la dyspnée ou de la toux, déclin de la CVF, et ou extension des signes de fibrose au scanner ; deux de

ces 3 critères étant nécessaires) pouvaient également entrer dans l'essai INBUILD qui a démontré que le nintedanib ralentit le déclin de la CVF chez les patients sélectionnés selon ces critères [37].

La tolérance de la pirfénidone a été testée dans l'essai LOTUSS [41] et l'efficacité de la combinaison pirfénidone et MMF fait l'objet de l'essai SLS III (NCT03221257) qui a montré une amélioration plus rapide de la CVF à 6 mois mais des résultats similaires à 18 mois.

#### **1.8.6. Traitement non médicamenteux**

La réadaptation respiratoire, l'oxygénothérapie, sont indiquées en fonction du degré d'insuffisance respiratoire. L'oxygénothérapie de déambulation peut être utilisée chez les patients ayant une désaturation d'oxygène à l'exercice < 80 %, ou une désaturation d'oxygène à l'exercice < 85–89 % associée à une dyspnée d'effort importante ou une limitation à l'exercice s'améliorant sous oxygène. La vaccination anti-grippale, anti-pneumococcique et anti-COVID doit être proposée. La sclérodermie ne constitue pas une contre-indication à la transplantation pulmonaire. Il n'y a pas de recommandations internationales spécifiques pour la transplantation pulmonaire dans la sclérodermie [38]. La transplantation pulmonaire peut être envisagée chez les patients de moins de 65 ans ayant une fibrose pulmonaire évoluée et peu d'atteintes extra-pulmonaires [39] ,La survie est comparable aux autres indications de transplantation [40]. Le reflux gastro-oesophagien constitue un problème particulièrement difficile chez ces patients en étant la source de complications (infections, évolution vers la bronchiolite constrictive).

### **1.9. Evolution et pronostic**

La fibrose pulmonaire est la première cause de décès au cours de la sclérodermie. La fibrose pulmonaire serait responsable de 20% à 60% des décès selon les séries. La fibrose pulmonaire est lentement évolutive dans la plupart des cas, mais des formes d'évolution rapide sont décrites [42]. Le sexe masculin, la peau noire, le tabagisme, la présence d'une sclérodermie diffuse, d'un phénomène de Raynaud sévère, de nécroses digitales, d'une myosite, la survenue de la pneumopathie infiltrante dans les cinq ans suivant le diagnostic de sclérodermie, et l'élévation de la C Reactive Proteine ou la positivité des anticorps anti-RNP sont des critères prédictifs d'une évolution rapidement défavorable de la pneumopathie infiltrante [15, 43]. La sévérité des altérations fonctionnelles respiratoires (CV forcée inférieure ou supérieure à 70% de la valeur prédite) et de l'étendue des anomalies scannographiques (inférieure ou supérieure à 20%) permet d'évaluer le pronostic des patients en pratique clinique [44], de même que la diminution de la CVF et de la DLCO dans les 6 à 12 mois qui précèdent [45]. La présence d'une hypertension pulmonaire aggrave le pronostic [46].

La fibrose pulmonaire augmenterait le risque de développer un cancer bronchique [47].

## **2. Hypertension artérielle pulmonaire**

L'HTP compliquant la sclérodermie a fait l'objet de très nombreuses mises au point récentes [48]. Les recommandations internationales récentes s'appliquent au diagnostic et au traitement de l'HTP associée à la sclérodermie [49].

### **2.1. Définition**

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTP) est une manifestation fréquente et sévère de la sclérodermie, pouvant toucher 8 à 12% des patients [48]. Les mécanismes sont complexes, car différents mécanismes concourant à l'HTP peuvent coexister dans la sclérodermie : vasculopathie associée à la maladie (groupe 1 de la classification internationale) ; maladie veino-occlusive ; HTP secondaire à l'insuffisance respiratoire chronique en cas de fibrose pulmonaire étendue (groupe 3) (dans ce cas, le pronostic est particulièrement mauvais : survie à 2ans : 46% versus 79% en l'absence de fibrose) [50]; éventuellement compliquée d'une HTP secondaire à l'insuffisance cardiaque gauche qui est fréquente dans la sclérodermie (groupe 2). Dans tous les cas, le diagnostic de certitude nécessite la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit. L'association d'un emphysème (généralement dans les sommets) et d'une fibrose augmente le risque d'HTP et altère le pronostic [51].

### **2.2. Epidémiologie**

La prévalence de l'HTP au cours de la sclérodermie systémique est évaluée à 12% dans une série anglaise incluant tous les patients présentant une HTP [53], et à 16% dans une série française de sclérodermie suivies en médecine interne [54].

L'HTP complique les formes diffuses et les formes cutanées limitées de sclérodermie systémique, cependant, le risque de développer une HTP est 2 fois plus important dans les formes cutanées limitées que dans les formes diffuses [54]. Dans un registre américain, les facteurs de risque d'HTP étaient l'âge > 60ans, le sexe féminin (84%), l'atteinte cutanée limitée (90%), et la DLCO < 50% [55].

Dans notre série 14% des patients avait Une HTAP

La survenue d'une HTP est un élément péjoratif au cours de la sclérodermie avec une survie à 3 ans estimée à 55% dans une série anglaise [52]. La mortalité est estimée à 30% à 1 an dans un registre américain [55]. La survie reste médiocre à l'heure actuelle malgré les traitements disponibles. Le pronostic s'est amélioré pour les patients de moins de 70 ans en France entre 2006 et 2017 [56].

Lorsqu'on compare le pronostic des patients ayant une HTP idiopathique ou une HTP associée à la sclérodermie, la sévérité hémodynamique de l'HTP associée à la sclérodermie semble moindre mais la survie est moins bonne. La surmortalité pourrait être liée à une dysfonction ventriculaire droite plus précoce par atteinte microvasculaire. L'existence d'un épanchement péricardique est un facteur de risque de surmortalité [57] qui traduirait une surcharge de pression plus importante sur le ventricule droit. L'existence fréquente d'une maladie veino-occlusive pourrait contribuer au mauvais pronostic [58]. Un diagnostic précoce est indispensable, pour améliorer le pronostic, comme dans les autres formes d'HTP [48].

### **2.3. Manifestations cliniques**

L'HTP est longtemps peu symptomatique, ce qui explique que les patients soient encore diagnostiqués à un stade évolué de la maladie. Les signes fonctionnels associent : asthénie, dyspnée d'effort, malaises à l'effort avec parfois syncopes, douleurs thoraciques angineuses à l'effort, rarement dysphonie par compression du nerf récurrent gauche par l'artère pulmonaire gauche dilatée.

L'auscultation pulmonaire peut révéler un souffle systolique d'insuffisance tricuspide fonctionnelle, un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire ou un éclat du B2 au foyer pulmonaire. Les signes d'insuffisance cardiaque droite sont tardifs.

### **2.4. Les outils du diagnostic**

L'électrocardiogramme et la radiographie de thorax ne sont modifiés que dans les formes déjà évoluées.

Les concentrations plasmatiques du Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou du NTproBNP augmentent chez les patients qui présentent une HTP et les niveaux de NT-proBNP seraient corrélés à la sévérité de l'HTP et à la survie [59].

Les EFR peuvent être utiles pour le diagnostic précoce de l'HTP, notamment lorsqu'il n'existe pas de pneumopathie infiltrante associée. Une  $DLCO < 55\%$  sans réduction significative des volumes pulmonaires ou un rapport  $CVF$  (exprimée en % théorique) /  $DLCO$  (exprimée en % théorique) supérieur à 1,4 sont associés à l'existence d'une HTP. Dans une étude, c'est la combinaison d'une concentration élevée de NT-proBNP et d'une diminution du rapport  $DLCO/VA$  qui était la plus fortement associée à la survenue d'une HTP

[60]. Les suivis prolongés de patients présentant une sclérodermie avec atteinte cutanée limitée ont montré que la DLCO diminue progressivement chez les patients qui développent une HTP et que la DLCO est déjà abaissée 4,5 ans avant le diagnostic d'HTP par rapport à des patient témoins appariés ne développant pas d'HTP.

L'HTP est associée à un phénomène de Raynaud plus sévère et à des ulcères digitaux également plus sévères.

L'échographie cardiaque permet d'estimer la PAP systolique en mesurant le pic de vitesse de l'insuffisance tricuspide selon l'équation suivante :  $PAPs = 4 \times V2 + POD$  (estimée entre 5 et 10 mmHg). D'autres mesures échocardiographiques telles que leTAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) permettent d'apprécier la sévérité de l'HTP. L'échographie cardiaque permet également d'étudier la morphologie et la fonction ventriculaire droite et gauche.

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen de référence. Le cathétérisme permet d'affirmer le diagnostic d'HTP, de préciser le mécanisme pré- ou postcapillaire de l'hypertension pulmonaire et donne des éléments importants pour le pronostic (index cardiaque, pression dans l'oreillette droite, résistances artérielles pulmonaires, saturation en oxygène du sang veineux mêlé). La réalisation d'un test pharmacologique à l'aide d'un vasodilatateur pulmonaire, le plus souvent le NO inhalé, est optionnelle chez un patient atteint de sclérodermie, car elle est généralement négative. Le test permet d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement vasodilatateur par les antagonistes calciques à forte dose. Les patients répondeurs au NO sont exceptionnels au cours de la sclérodermie (moins de

1% des patients). Le test au NO doit être réalisé avec prudence. En effet, il y a des observations d'œdème pulmonaire compliquant un test au NO chez des patients porteurs d'une sclérodémie localisée [61,62], ce qui pourrait être en rapport avec une maladie veino-occlusive.

### **2.5. Stratégie diagnostique**

Un dépistage annuel de l'HTP est indispensable chez tout patient présentant une sclérodémie. L'objectif est de permettre un diagnostic précoce de l'HTP tout en limitant le nombre de cathétérismes cardiaques effectivement réalisés [48]. L'examen de base est l'Echographie cardiaque, par un échographiste entraîné [15]) ou en association avec d'autres test dans des algorithmes plus ou moins complexes. Chez les patients ayant une DLCO normale ( $> 80\%$ ), l'Echographie cardiaque annuelle est suffisante.

Dans les autres cas, les algorithmes proposent de combiner la mesure de la DLCO et de la CV, le dosage de NT-ProBNP, l'Echographie cardiaque [48, 63]. La stratégie intitulée DETECT propose une stratégie de dépistage à deux étapes pour les patients à risque définis par une sclérodémie évoluant depuis au moins 3 ans ayant une DLCO $<60\%$  [64]. La première étape repose sur la clinique, l'ECG et le dosage d'urée et de NTproBNP et contrôle la deuxième étape qui repose sur l'échocardiographie et conduit ensuite à la décision de réaliser le cathétérisme cardiaque droit. Cette stratégie a une excellente sensibilité (94%) mais conduit à réaliser des cathétérismes chez 62% des patients évalués, avec une prévalence finale d'HTP de 19% dans la population étudiée.

La place de l'échocardiographie d'effort pour le dépistage de l'HTP n'est pas définie.

Lorsque le diagnostic d'HTP est confirmé, la démarche diagnostique usuelle doit être appliquée afin de rechercher une autre cause d'HTP, possiblement associée à la sclérodermie : hypoxémie ; prise de médicaments inducteurs (anorexigènes, amphétamines) ; hypertension portale ; infection par le VIH ; dysthyroïdie ; splénectomie ; maladie thrombo-embolique (par la réalisation d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion) ; etc... . Ces patients doivent être discutés avec le centre de référence ou les centres de compétence des maladies vasculaires pulmonaires.

## **2.6. Traitement**

Lorsque le diagnostic d'HTAP (HTP du groupe 1) a été retenu, le traitement de l'HTP associée à la sclérodermie repose sur quelques données spécifiques et beaucoup de données provenant de l'HTP idiopathique. Les principes du traitement sont les mêmes que ceux de l'HTP idiopathique

### **2.6.1. Mesures générales**

Il est recommandé de limiter les efforts physiques. La grossesse est contraindiquée et une contraception doit être systématiquement proposée aux femmes en âge de procréer, en évitant les oestro-progestatifs. Deux études de registre n'ont pas démontré de bénéfice du traitement anticoagulant en termes de survie dans l'HTAP associée à la ScS. Il serait même plutôt délétère du fait de l'augmentation du risque d'hémorragie digestive chez les patients ayant des télangiectasies gastro-intestinales. Le traitement anticoagulant sera réservé aux cas particuliers tels que l'existence d'un syndrome des antiphospholipides. L'oxygénothérapie est nécessaire lorsque la PaO<sub>2</sub> diurne est inférieure à 60 mmHg ou en cas de désaturation à l'effort. Les diurétiques sont utiles en cas de signes de décompensation cardiaque droite (oedèmes des

membres inférieurs). Les bêta-bloquants sont strictement contraindiqués car ils diminuent le débit cardiaque. Les corticoïdes et les immunosuppresseurs ne semblent pas avoir de bénéfice dans l'HTP associée à la sclérodermie, contrairement à ce qui est observé dans d'autres connectivites comme le lupus [65]

### **2.6.2. Traitements spécifiques**

Ces traitements ne sont indiqués que dans les HTP du groupe 1 et doivent être discutés avec le centre de référence ou les centres de compétence. De façon générale, les patients atteints de sclérodermie ont été inclus dans les essais ayant validé les traitements de l'HTP, et les règles de traitement de l'HTAP idiopathique s'appliquent aux patients atteints de sclérodermie, bien que les résultats semblent moins bons.

Les inhibiteurs calciques ne sont utiles que lorsque le test de réactivité initial est positif, ce qui est totalement exceptionnel au cours de la sclérodermie. Les inhibiteurs calciques prescrits pour le phénomène de Raynaud ou les troubles ischémiques digitaux peuvent être maintenus en cas d'HTAP à condition qu'ils soient utilisés à faible posologie et en choisissant un inhibiteur calcique non bradycardisant qui pourrait aggraver la symptomatologie fonctionnelle (donc amlodipine ou nifedipine plutôt que diltiazem ou verapamil).

Chez les patients à risque faible ou intermédiaire (dyspnée NYHA 2 ou 3 inclus), une monothérapie ou un bithérapie sont proposées. Chez les patients à risque élevé (NYHA stade 4), la combinaison initiale doit comporter une prostacycline administrée par voie parentérale [48].

Après l'initiation du traitement une réévaluation systématique et régulière est nécessaire afin d'adapter le traitement, Le choix thérapeutique tiendra compte des manifestations associées, notamment les ulcères digitaux [66].

La prostacycline est utilisée en perfusion IV continue sur cathéter central (epoprostenol, Flolan®). Dans une étude randomisée versus placebo, l'époprosténol en perfusion continue améliorerait de manière significative le périmètre de marche, ainsi que les paramètres hémodynamiques et la classe fonctionnelle NYHA chez 111 patients atteints de sclérodémie systémique compliquée d'HTAP [67]. L'époprostenol n'a pas démontré d'effet sur la survie dans cette indication, contrairement à ce qui a été démontré dans l'HTP idiopathique. Il existe un risque non chiffré de survenue d'un oedème pulmonaire lors de l'initiation d'un traitement par epoprostenol dans l'HTP associée à la sclérodémie, du fait de la possible composante veino-occlusive associée.

De nombreuses molécules immunomodulatrices sont en cours d'essai dans l'HTP associée à la sclérodémie, en ciblant la composante inflammatoire de la maladie [48].

## CONCLUSION

La sclérodermie systémique est une connectivite rare, caractérisée par son hétérogénéité. L'atteinte pulmonaire, étant la principale cause de décès, constitue un tournant évolutif de la maladie.

Notre étude a souligné la fréquence de l'atteinte pulmonaire chez les patients sclérodermiques, et la place des traitement immunosupresseurs

Etant donné le pronostic et la fréquence de l'atteinte pulmonaire et sa nature asymptomatique aux stades précoces. Un dépistage systématique doit être proposé chez tout patient ayant une sclérodermie systémique, faisant essentiellement appel à un trépied formé par la tomodensitométrie thoracique haute résolution, les explorations fonctionnelles respiratoires et l'échocardiographie doppler transthoracique. Cette recherche de manifestation pulmonaire doit être répétée dans le temps et le clinicien doit être vigilant devant toute symptomatologie respiratoire.

Les progrès thérapeutiques observés tant dans l'hypertension pulmonaire que dans les pneumopathies interstitielles font espérer une amélioration du pronostic de la sclérodermie. Un programme de réadaptation individualisé pourrait améliorer la qualité de vie des patients atteints de sclérodermie, notamment au plan respiratoire [68]. Les problèmes diagnostiques et thérapeutiques peuvent bénéficier de la discussion au sein des centres de compétence et de référence des maladies auto-immunes systémiques rares, des maladies vasculaires pulmonaires, et des maladies pulmonaires rares

## **RESUME**

### **Introduction :**

L'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique est fréquente. Sa survenue conditionne le pronostic vital de la maladie. Elle constitue l'une des principales causes de décès. L'objectif de notre travail est de déterminer la fréquence des lésions pulmonaires dans le cadre de la sclérodermie systémique, d'évaluer cette atteinte ainsi que ses facteurs prédictifs, à travers les aspects cliniques, fonctionnels et radiologiques, et d'analyser aussi les approches thérapeutiques proposées dans la prise en charge.

### **Patients et méthodes :**

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, descriptive et analytique menée au sein de Service de Médecine Interne, étalée sur une période comprise entre janvier 2012 et Décembre 2024, colligeant 35 cas d'atteinte pulmonaire parmi 76 cas de sclérodermie systémique. Tous les patients répondaient aux critères ACR EULAR 2013.

### **Résultats :**

Parmi les 76 patients atteints de sclérodermie systémique, trente-cinq patients présentaient une atteinte pulmonaire, soit 46 % des cas. L'âge moyen des patients était de 49 ans [21 ; 77] ans avec une nette prédominance féminine (sex-ratio F/H = 9,14). L'atteinte pulmonaire est survenue après un délai moyen de 29,3 mois. Elle est asymptomatique dans 22,8 % des cas. L'atteinte pulmonaire a été associée à une atteinte cutanée dans 100% des cas dont la forme diffuse représentait 63%, une atteinte articulaire dans 65% des cas , une atteinte digestive dans 51 % des cas . Sur le plan radiologique : une

pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) était présente dans 54 % des cas, une pneumopathie interstitielle commune (PIC) dans 22% des cas, une fibrose pulmonaire dans 22 % des cas, et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) était retrouvée chez 14 % des patients. L'exploration fonctionnelle respiratoire faite chez 100 % des patients ,était normale dans 23% des cas, et a révélé un syndrome restrictif dans 77% des cas .

Sur le plan thérapeutique 65% des patients ont été traité pour leur atteinte pulmonaire alors que le reste était perdu de vue avant de démarrer le traitement. Soixante-dix pour cent des patients ont bénéficié de 6 cures de cyclophosphamides avec relais par azathioprine.

L'évolution était marquée par une amélioration de l'atteinte pulmonaire dans 68% des cas, et stabilité dans 25% des cas, alors que l'aggravation était noté chez 6% des cas d'où le passage au tocilizumab.

Nos analyses statistiques ont révélé des associations significatives entre l'atteinte pulmonaire et plusieurs manifestations clés de la sclérodémie systémique : Les atteintes digitales sévères, caractérisées par des ulcérations digitales ( $p = 0,03$ ) et des nécroses digitales ( $p = 0,05$ ), soulignant l'implication de la micro angiopathie dans cette complication. L'atteinte cutanée, qu'elle soit diffuse ( $p = 0,008$ ) ou limitée ( $p = 0,009$ ), est également associée à un risque accru, remettant en question l'idée selon laquelle la forme limitée serait moins impliquée dans l'atteinte pulmonaire. De plus, la présence des anticorps anti-SSA apparaît comme un facteur prédictif fort de l'atteinte pulmonaire ( $p = 0,02$ ). En revanche, nos résultats ne confirment pas l'association rapportée dans la littérature entre l'atteinte pulmonaire et une myosite ou une atteinte cardiaque.

**Conclusion :**

L'atteinte pulmonaire est fréquente dans notre série, représentée essentiellement par la pneumopathie interstitielle non spécifique conjointement avec les données de la littérature. Etant donné le bénéfice du traitement, le dépistage systématique et les travaux de recherche thérapeutique constituent une pierre angulaire dans l'amélioration du pronostic de l'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique

## REFERENCES

- [1] Fautrel B, Aeschlimann A, Bourgeois-Droin C, Bourgeois P. Sclérodermies. In Maladies et syndromes systémiques. Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, Flammarion Médecine-sciences, Paris2000:469-521.
- [2] Marie I, Levesque H, Dominique S, Hatron PY, Michon-Pasturel U, Remy-Jardin M, et al. Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique. Partie I. Pneumopathie interstitielle chronique fibrosante. Rev Med Interne 1999;20:1004-16.
- [3] R. Klii Chaabene 1, M. Kechida 1, S. Hammami 1, M. Jguirim 2, I. Khochtali 1 1 Service de médecine interne et endocrinologie de Monastir, Monastir, Tunisie Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie systémique
- [4] A. Lescoat 1,\*, E. Hachulla 2, M.E. Truchetet 3, L. Mouthon 4, D. Farge 5, B. Granel 6, P. Carpentier 7, P. Senet 8, J. Sibilia 9, T. Martin 10, F. Gaches 11, A. Mekinian 12, P. Jeco 1, Y. Allanore 13 caractéristiques des patients français atteints de pneumopathie interstitielle diffuse au cours de la sclérodermie systémique (PID-ScS) à partir de la base de données European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR)
- [5] A. El-Ouakhoumi 1, M. Zahlane 1, L. Benjilali 2, L. Essaadouni 1 La pneumopathie interstitielle diffuse au cours de la sclérodermie systémique
- [6] I. Chabchoub 1, R. Ben Salah 1, M. Timoumi 2, A. Derbel 1, S. Ben Amar 1, N. Regaieg 1, F. Frikha 3, Z. Bahloul 4, S. Mona 5, Ms 1

L'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique : une série de 91 cas

- [7] M. Khedher \*, I. Rachdi , Z. Aydi , F. Daoud , L. Baili , B. Ben Dhaou ,S. Kochbati , F. Boussema Pneumopathie interstitielle diffuse au cours de la sclérodémie systémique : à propos de 77 cas
- [8] M. Hindi, L. Romane, H. Yassin, M. Ijim, O. Fikri, L. Amro PID au cours de la sclérodémie systémique
- [9] Alton E, Turner–Warwick M. Lung involvement in scleroderma. In: Black CM, Jayson MIV, eds. Systemic sclerosis (scleroderma). London: John Wiley & Sons 1988:181–205.
- [10] Black CM, du Bois RM. Organ involvement pulmonary. In: Clements PJ, Furst DE, eds. Systemic sclerosis. Baltimore: Williams and Wilkins 1996:299– 331
- [11] Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2003;62:97–9.
- [12] El Khattabi W, Afif H, Moussali N, Aichane A, Abdelouafi A, Bouayad Z. a sclérodémie: Analyse de la sémiologie radioclinique et fonctionnelle. Revue de pneumologie clinique
- [13] Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, Haslam PL, Corrin B, Addis BJ, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CTscan, bronchoalveolar lavage and 99m Tc–DTPA clearance. Respir Med 1989 ; 83:403–14.  
2013;69:132–138.

- [14] Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopolou A, Goh NSL, Nicholson AG, Colby TV, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004; 232: 560–567
- [15] PND Sclérodémie systémique [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 13]. Available from: <https://www.fai2r.org/pnds/sclerodermie/>.
- [16] Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground–glass opacity on HRCT in long–term follow–up of patients with systemic sclerosis. *J. Thorac. Imaging* 2007; 22: 120–124.
- [17] Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, Elashoff RM, Furst DE, Vasunilashorn S, McNitt–Gray MF, Brown MS, Roth MD, Tashkin DP, Scleroderma Lung Study Research Group. High–resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma–related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134: 358–367.
- [18] Goldin JG, Kim GH, Tseng C–H, Volkmann E, Furst D, Clements P, Brown M, Roth M, Khanna D, Tashkin DP. Longitudinal Changes in Quantitative Interstitial Lung Disease on Computed Tomography after Immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15: 1286–1295.
- [19] Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1985;28:759– 67.

- [20] Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:520–6.
- [21] Johnson DA, Drane WE, Curran J, Cattau EL Jr, Ciarleglio C, Khan A, et al. Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis. A complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration? *Arch Intern Med* 1989;149:589–93.
- [22] Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;45:346–54.
- [23] El Khattabi W, Afif H, Moussali N, Aichane A, Abdelouafi A, Bouayad Z. a sclérodemie: Analyse de la sémiologie radioclinique et fonctionnelle. *Revue de pneumologie clinique* 2013;69:132–138.
- [24] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2655–2666.
- [25] Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, Roberts C, Desai S, Herrick AL, McHugh NJ, Foley NM, Pearson SB, Emery P, Veale DJ, Denton CP, Wells AU, Black CM, du Bois RM. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3962–3970

- [26] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, Goldin J, Arriola E, Strange C, Bolster MB, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel D, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1026-1034
- [27] Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, Mayes MD, Nash RA, Crofford LJ, Eggleston B, Castina S, Griffith LM, Goldstein JS, Wallace D, Craciunescu O, Khanna D, Folz RJ, Goldin J, St Clair EW, Seibold JR, Phillips K, Mineishi S, Simms RW, Ballen K, Wener MH, Georges GE, Heimfeld S, Hosing C, Forman S, Kafaja S, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 35-47
- [28] Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, Craig R, Hirano I, Marshall K, Ruderman E, Jovanovic B, Milanetti F, Jain S, Boyce K, Morgan A, Carr J, Barr W. 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.* 2011; 378: 498-506.

- [29] van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, Schuerwegh AJ, Marijt EWA, Vonk MC, Schattenberg AV, Matucci-Cerinic M, Voskuyl AE, van de Loosdrecht AA, Daikeler T, Kötter I, Schmalzing M, Martin T, Lioure B, Weiner SM, Kreuter A, Deligny C, Durand J-M, Emery P, Machold KP, Sarrot-Reynauld F, Warnatz K, Adoue DFP, Constans J, Tony HP, Del Papa N, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2490-2498.
- [30] Durant S, Duval D, Homo-Delarche F: Factors involved in the control of fibroblast proliferation by glucocorticoids: a review. *Endocr Rev* 1986;7:254- 69.
- [31] Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, Georgiou P, Andonopoulos AP, Drosos AA, Sakkas L, Liossis S-N. A multicenter, open-label, comparative study of B cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 46: 625-631.
- [32] Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, Pirroni T, Ferraccioli G. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 44: 428-436.

- [33] Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Okiyama N, Kodera M, Hasegawa M, Sato S. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebocontrolled trial. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3: e489–e497.
- [34] Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM, SENSISC Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 2518–2528.
- [35] Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, Bourdin A, Denton CP, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Khanna D, Mayes MD, Raghu G, Vonk MC, Gahlemann M, Clerisme-Beaty E, Girard M, Stowasser S, Zoz D, Maher TM, SENSISC trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSISC trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9: 96–106.
- [36] Allanore Y, Vonk MC, Distler O, Azuma A, Mayes MD, Gahlemann M, James A, Kohlbrenner V, Alves M, Khanna D, Highland KB, SENSISC-ON trial investigators. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSISC-ON. *Ann. Rheum. Dis.* 2022; 81: 1722–1729.

- [37] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner R-G, Schlenker-Herceg R, Brown KK, INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1718-1727
- [38] Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, Campos SV, Christon LM, Cypel M, Dellgren G, Hartwig MG, Kapnadak SG, Kolaitis NA, Kotloff RM, Patterson CM, Shlobin OA, Smith PJ, Solé A, Solomon M, Weill D, Wijsenbeek MS, Willemse BWM, Arcasoy SM, Ramos KJ. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2021; 40: 1349- 1379.
- [39] Launay D, Savale L, Berezne A, Le Pavec J, Hachulla E, Mouthon L, Sitbon O, Lambert B, Gaudric M, Jais X, Stephan F, Hatron P-Y, Lamblin N, Vignaux O, Cottin V, Farge D, Wallaert B, Guillevin L, Simonneau G, Mercier O, Fadel E, Darteville P, Humbert M, Mussot S, Working Group on Heart/Lung transplantation in systemic sclerosis of the French Network on Pulmonary Hypertension. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group. *Presse Medicale Paris Fr.* 1983 2014; 43: e345-363.

- [40] Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiére O, Douvry B, Reynaud-Gaubert M, Claustre J, Borgne AL, Holm AM, Schultz HH, Knoop C, Godinas L, Fisher AJ, Hirschi S, Gottlieb J, Le Pavéc J, Working Group on Heart/Lung Transplantation in Systemic Sclerosis. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2018; 37: 903-911.
- [41] Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, Chen D, Schiopu E, Tagliaferri M, Seibold JR, Gorina E. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J. Rheumatol.* 2016; 43: 1672-1679.
- [42] Guler SA, Winstone TA, Murphy D, Hague C, Soon J, Sulaiman N, Li KH, Dunne J, Wilcox PG, Ryerson CJ. Does Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease Burn Out? Specific Phenotypes of Disease Progression. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15: 1427-1433
- [43] Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 759-767
- [44] Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, Devaraj A, Bozovic G, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1248-1254.

- [45] Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, Nicholson AG, Wells AU. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ* 2017; 69: 1670-1678.
- [46] Launay D, Humbert M, Berezne A, Cottin V, Allanore Y, Couderc L-J, Bletry O, Yaici A, Hatron P-Y, Mouthon L, Le Pavec J, Clerson P, Hachulla E. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Chest* 2011; 140: 1016-1024.
- [47] Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, Negri E, Gabrielli A. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2013; 52: 143-154
- [48] Lechartier B, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Presse Medicale Paris Fr. 1983* 2021; 50: 104062.
- [49] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023 Jan 6;61(1):2200879.

- [50] Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, Girgis RE. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 569–577.
- [51] Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, Revel D, Valeyre D, Cordier J-F, Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 295–304.
- [52] Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 1088–1093.
- [53] Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, de Groote P, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillevin L, Hatron P-Y. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J. Rheumatol.* 2007; 34: 1005–1011.
- [54] Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 269–274.
- [55] Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, Derk C, Fischer A, Frech T, Furst DE, Gomberg-Maitland M, Hinchcliff M, Hsu V, Hummers LK, Khanna D, Medsger TA, Molitor JA, Preston IR, Schioppa

- E, Shapiro L, Silver R, Simms R, Varga J, Gordon JK, Steen VD. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res.* 2014; 66: 489-495.
- [56] Hachulla E, Launay D, Boucly A, Mouthon L, de Groote P, Cottin V, Pugno G, Prévôt G, Bourlier D, Dauphin C, Chaouat A, Weatherald J, Simonneau G, Montani D, Humbert M, Sitbon O, Giovannelli J. Survival Improved in Patients Aged  $\leq 70$  Years With Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension During the Period 2006 to 2017 in France. *Chest* 2020; 157: 945-954.
- [57] Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, Krishnan JA, Wigley F, Hassoun PM. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3043-3050.
- [58] Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmueller P, Seferian A, Savale L, Mercier O, Fadel E, Sitbon O, Mouthon L, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2995-3005.
- [59] Allanore Y, Komocsi A, Vettori S, Hachulla E, Hunzelmann N, Distler J, Avouac J, Gobeaux C, Launay D, Czirjak L, Kahan A, Meune C. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a strong predictor of mortality in systemic sclerosis. *Int. J. Cardiol.* 2016; 223: 385-389.

- [60] Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, Mouthon L, Guillevin L, Meyer O, Ekindjian OG, Weber S, Kahan A. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 284-291.
- [61] Preston IR, Klinger JR, Houtchens J, Nelson D, Mehta S, Hill NS. Pulmonary edema caused by inhaled nitric oxide therapy in two patients with pulmonary hypertension associated with the CREST syndrome. *Chest* 2002; 121: 656- 659.
- [62] Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, Hellmich M, Grünig E, Olschewski H, Ewert R, Rosenkranz S. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart Br. Card. Soc.* 2017; 103: 774-782.
- [63] Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, Oudiz R, Satoh T, Torres F, Torbicki A. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53: 1801904.
- [64] Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, MüllerLadner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR, DETECT study group. Evidencebased detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 1340-1349.

- [65] Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182-189.
- [66] Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L. Treatment of systemic sclerosis. *Presse Medicale Paris Fr. 1983* 2021; 50: 104088.
- [66] Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jöbsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 425-434.
- [67] Antonioli CM, Bua G, Frigè A, Prandini K, Radici S, Scarsi M, Danieli E, Malvicini A, Airo P. An individualized rehabilitation program in patients with systemic sclerosis may improve quality of life and hand mobility. *Clin. Rheumatol.* 2009; 28: 159-165.