

Fibrose pulmonaire de la sclérodermie systémique

Docteur Claire GRANGE Centre Hospitalier Lyon Sud FRANCE

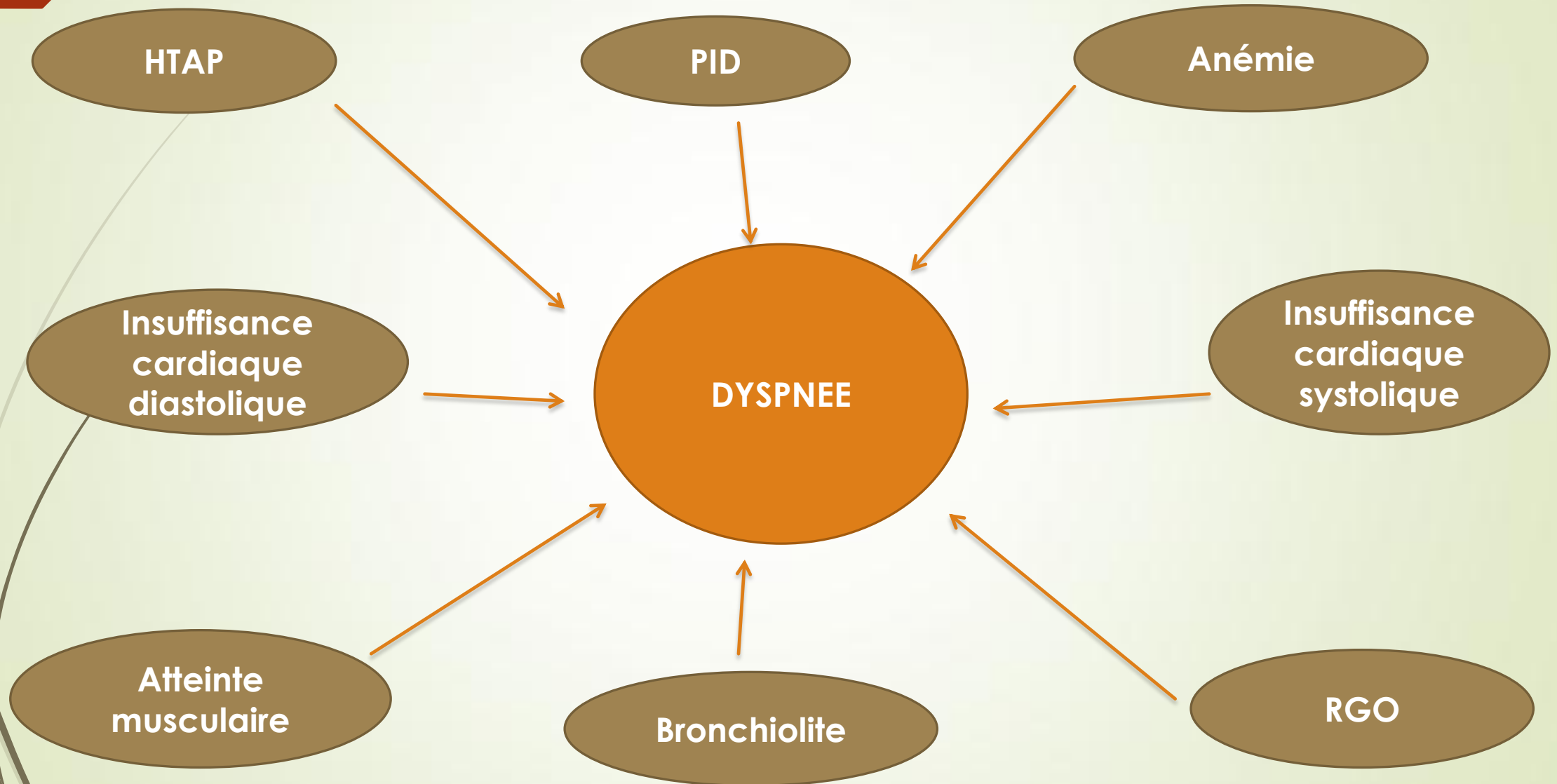


Epidémiologie

- La prévalence de la sclérodermie est de 50 à 300/million ha
- 3 à 8 Femme/1 homme
- 45 à 65 ans
- L'atteinte pulmonaire est un critère mineur de diagnostic de l'ACR
- Fréquence de l'atteinte pulmonaire dépend des critères retenus
 - Dépistage EFR et TDM
 - Signes cliniques
 - Autopsie

	Total	ND	lcSSc	dcSSc
Nb de patient (%)	1483(100)		674(45)	484(32,7)
Pourcentage d'atteinte d'organe selon le type de sclérodemie				
Raynaud	94,4	0,1	96,3	94,2
Atteinte cutanée	87,8	0,3	91,5	97,6
HTAP	15,8	0,1	14,9	18,5
Fibrose pulmonaire	34,5	0,1	20,8	56,1
OEsophage	60	0,1	59,2	69,3
Estomac	14,2	0,2	15,3	15,6
Intestin	5,7	0,2	6,1	5,3
Rein	10,5	0,2	9,1	15,9
Cœur	14,6	0,2	12	23
Os-muscle	47,5	1,4	44,9	56,6
Système nerveux	6,4	2,2	4,1	7,1
Syndrome sec	39,5	2,5	43,5	39,7
Mastication	24,1	7,2	23,7	34,1

Multiples causes de dyspnée au cours de la sclérodermie



Manifestations pulmonaires de la sclérodermie

- **Atteintes parenchymateuses**
 - Pneumopathie interstitielle
 - Dommages alvéolaires diffus
 - Pneumopathie de déglutition
 - Pneumopathies interstitielles médicamenteuses
 - Pneumoconioses associées
- **Voies aériennes**
 - Bronchopathie obstructive
 - Bronchiolite
- **Atteintes vasculaires**
 - HTAP
 - Maladie veineuse occlusive
 - Hémorragie alvéolaire
- **Atteintes pleurales**
 - pleurésie
- **Atteintes diverses**
 - Pneumothorax spontané
 - Cancer
 - Atteintes pariétales ou musculaires

Manifestations pulmonaires de la sclérodermie

- **Atteintes parenchymateuses**
 - **Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)**
 - **Domage alvéolaire diffus**
 - **Pneumopathie de déglutition**
 - **Pneumopathie interstitielles médicamenteuses**
 - **Pneumoconioses associées**
- **Voies aériennes**
- **Atteintes vasculaires**
- **Atteintes pleurales**
- **Atteintes diverses**

PID - Épidémiologie

- ≈100% des patients anomalies histologiques dans les séries autopsiques
- ≈ 90% des patients anomalies sur TDM haute résolution
- 45 à 75 % des patients ont des anomalies aux EFR
- 16% développent une insuffisance respiratoire sévère CVF < 55%
- Complication précoce 25 % dans les 3 premières années
- Médiane de survie 5-8 ans, 38% de survie à 9 ans
- Facteurs de risque
 - Ethnie africaine américaine
 - Type diffus et Rodnan élevé
 - Anti topo-isomérase et anti cellules endothéliales
 - Effet « protecteur » des anti-ARN Polymérase III

PID- Diagnostic

- Clinique non spécifique
 - Dyspnée d'effort parfois masquée par la limitation de l'exercice physique
 - Faiblesse générale
 - Toux non productive
 - Râles crépitants « velcro » ++++
 - Hippocratisme digital rare
- Nécessité d'une surveillance systématique par
 - Test de marche de 6 minutes (TM6)
 - EFR
 - TDM

PID- Test de marche de 6 minutes - TM6

- Outil à utiliser selon Conférence de consensus, pour suivi et essais cliniques au cours de la sclérodermie systémique (Ssc)
- Ce test a été validé dans l'évaluation de l'HTAP idiopathique,
- Sa validité et sa reproductibilité ont été analysée par différentes études au cours de la Ssc
- Les patients atteints de PID ont une distance de marche moindre que les patients indemnes

PID- Test de marche 6 minutes (TM6) modalités

- ▶ Couloir métré de 30 à 50 m (étalonné tous les 3 ou 5 m)
- ▶ Patients non perfusés (pas de limitation des mouvements)
- ▶ Avant le test :
 - ▶ patient assis
 - ▶ FC, PA, SaO₂, FR
 - ▶ explications sur le test de marche
 - ▶ Le chronomètre est enclenché lorsque le patient démarre
- ▶ Fin du test :
 - ▶ Distance parcourue en 6 minutes
 - ▶ FC, PA, SaO₂ FR Recherche du facteur limitant l'effort (douleur, raideur, essoufflement...)
 - ▶ Evaluation de la dyspnée ressentie : échelle visuelle simple et échelle de Borg

Evaluation	Intensité de la sensation de dyspnée
0	Rien
0.5	Très, très légère
1	Très légère
2	Légère
3	Modérée
4	Un peu forte
5	Forte
6	
7	Très forte
8	
9	Très, très forte
10	Maximale

PID- Test de marche 6 minutes (TM6)

limitations

- Atteintes articulaires douleurs et raideurs difficultés à la marche
 - Distance moyenne parcourue : 480 m vs 536 m
- Atteinte cutanée et vasoconstriction périphérique difficultés à prendre la saturation : mauvais reflet de la PaO₂
 - Électrode frontale > capteur d'oreille > capteur digital
- L'absence de désaturation d'effort permet d'éliminer une atteinte pulmonaire sévère
- Test simple et reproductible
- Permet d'évaluer les impacts d'une thérapeutique

PID - EFR avec mesure de DLCO

- Dépistage et diagnostic précoces des PID associées à la sclérodermie
- Retentissement des anomalies radiologiques
- Evaluation de la sévérité de l'atteinte pulmonaire

- **Syndrome restrictif défini par CPT et/ou CVF < 80% Th, avec altération des échanges gazeux**

- **Et/ou altération de la diffusion avec DLCO < 75% Th**

PID- EFR avec mesure de DLCO

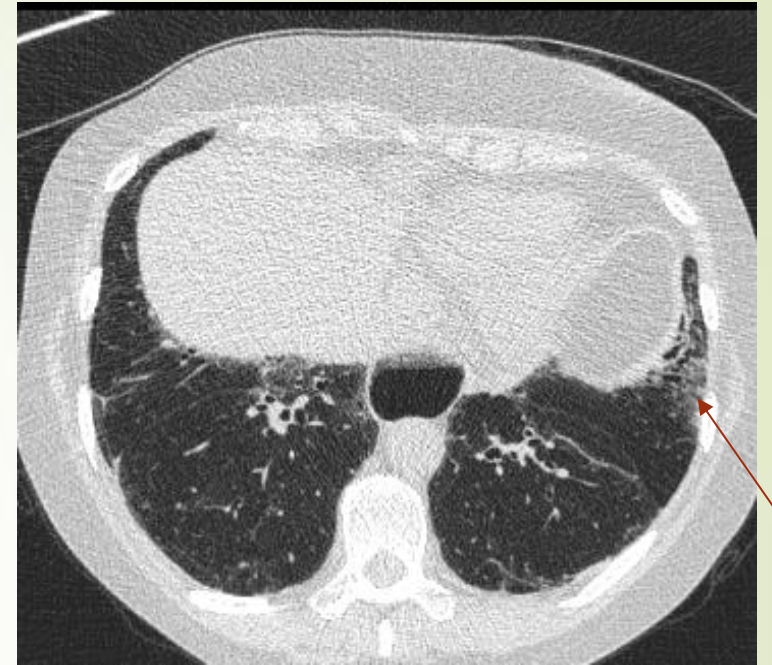
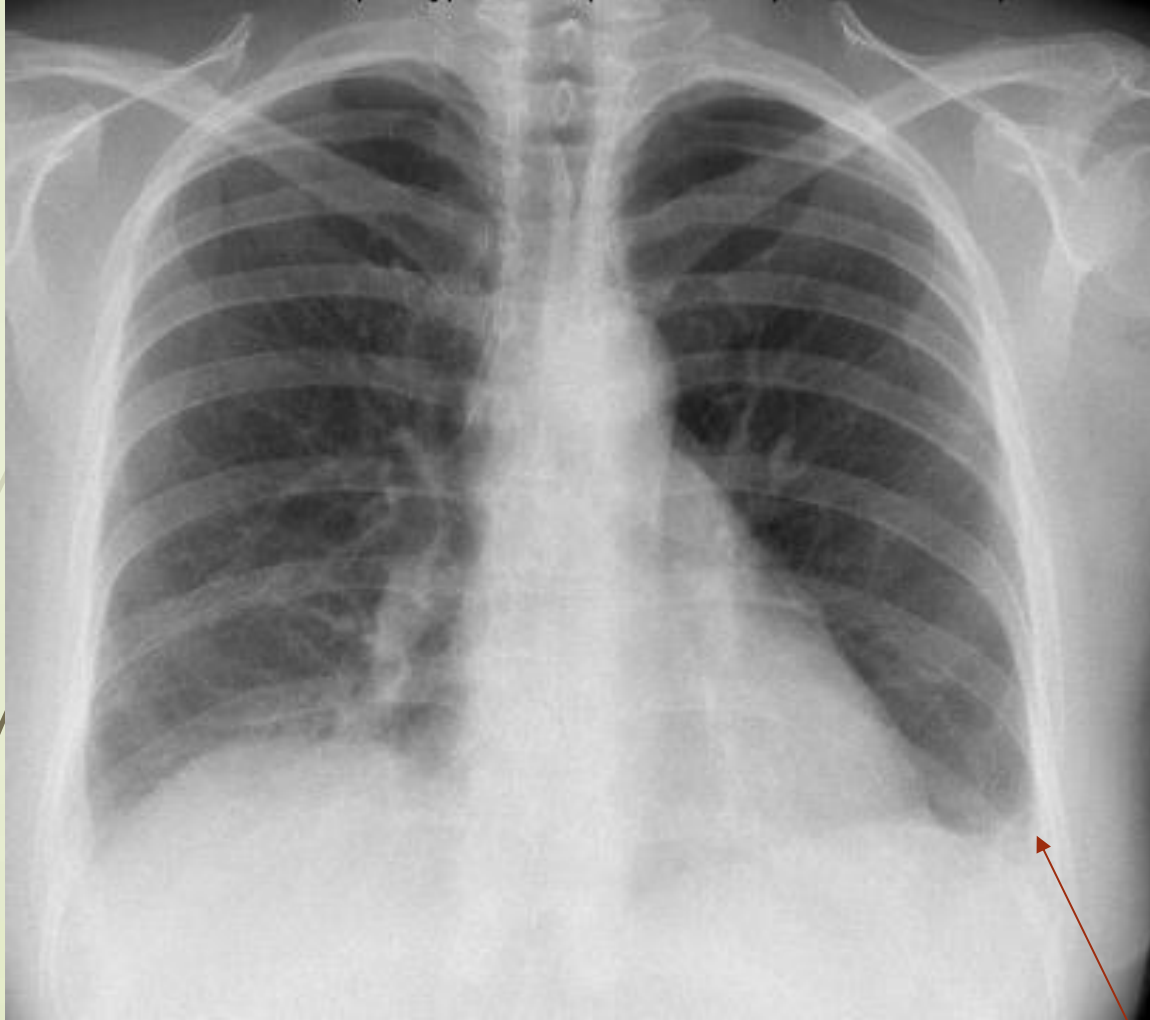
- ▶ Interprétation des altérations de DLCO :
 - ▶ A rattacher au VA : DLCO/VA normal
 - ▶ Baisse disproportionnée de la DLCO par atteinte vasculaire (HTAP)
 - ▶ Emphysème
- ▶ Trouble ventilatoire restrictif :
 - ▶ Réduction modérée de CVF 50-75% présente chez 20 à 25% des patients
 - ▶ 10 à 15% des patients ont une restriction sévère
 - ▶ Le syndrome restrictif précoce est un facteur prédictif d'évolutivité de la PID
 - ▶ **A confronter à l'imagerie**
- ▶ Gazométrie :
 - ▶ Normale au repos au début
 - ▶ Maladie sévère hypoxémie et hypocapnie (hyperventilation)
 - ▶ Hypoxémie peut être due à une HTAP

PID- EFR

Difficultés et pièges au cours de la sclérodermie

- Difficultés à l'ouverture buccale => embout adapté
- Syndrome restrictif peut être dû à
 - Atteinte musculaire et ou diaphragmatique
 - Atteinte cutanée avec sclérose du tronc diminuant l'ampliation thoracique
- Chez le fumeur l'association à un emphysème peut préserver les volumes
 - Syndrome emphysème-fibrose

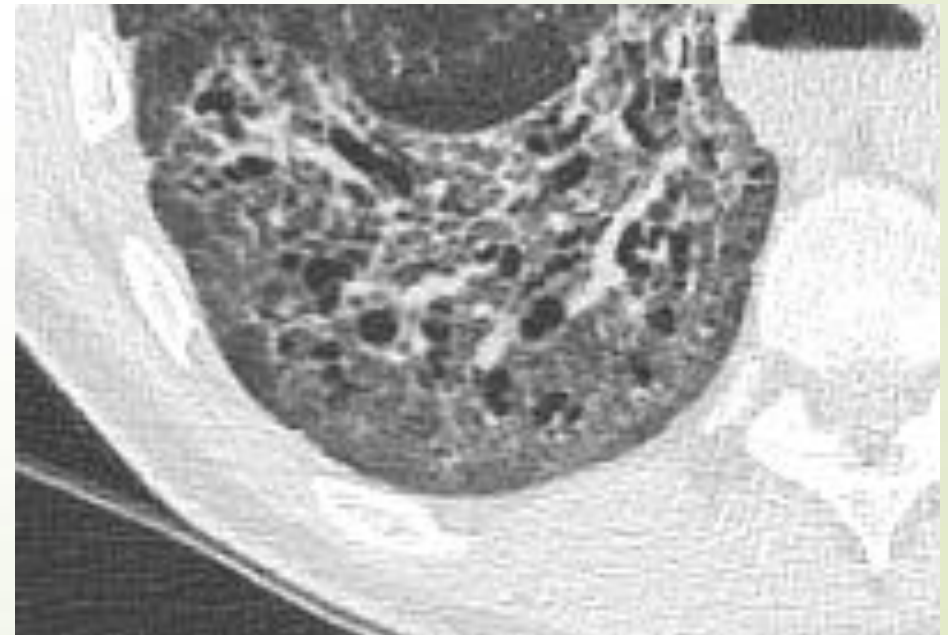
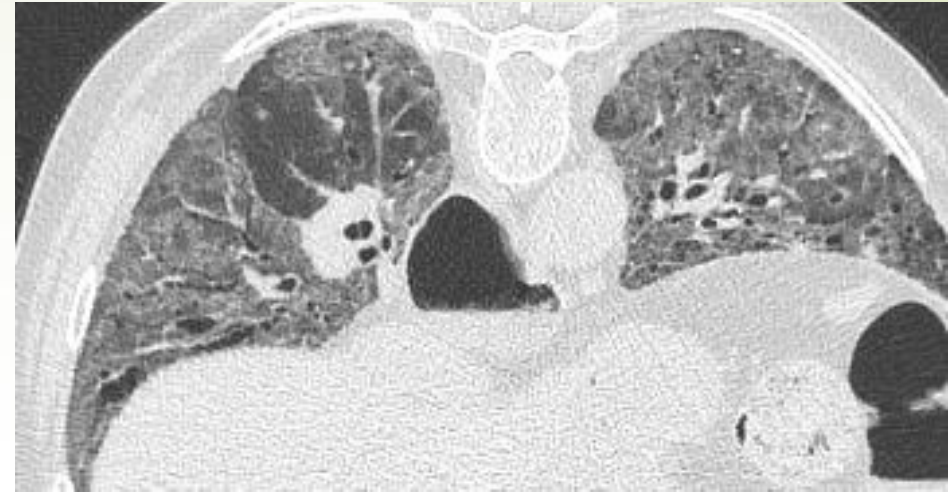
PID - Imagerie thoracique



PID - Imagerie thoracique

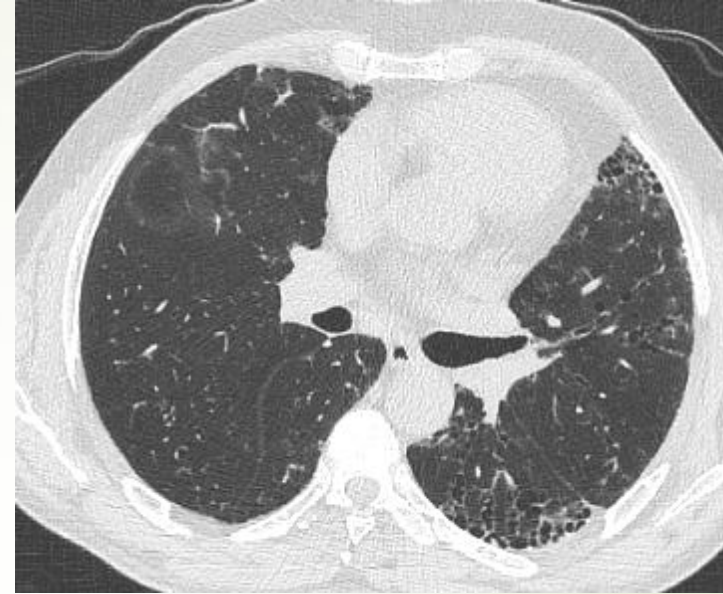
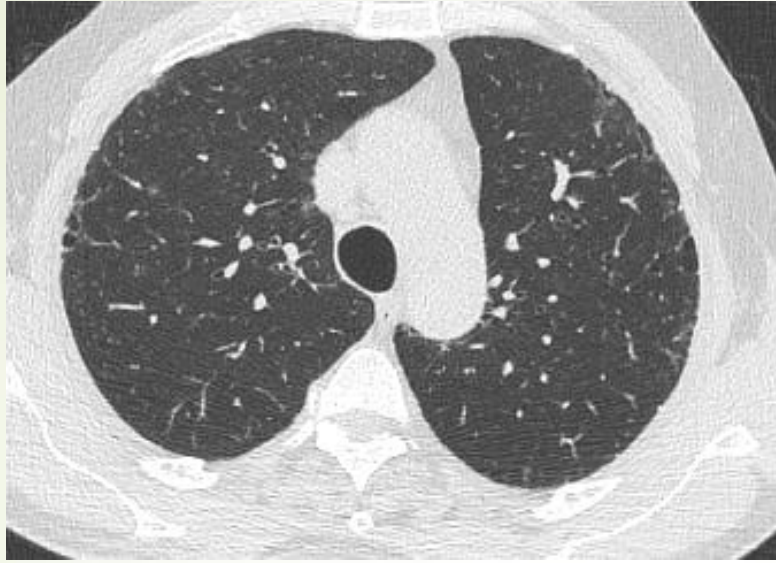
➤ Prédominance postérieure et sous-pleurale des lésions qui associent :

- Verre dépoli
- Nodules hyper denses
- Opacités réticulaires
- Rayons de miel
- Bronchectasies de traction
- Bronchiolectasies



PINS

PID - Imagerie thoracique



Pneumopathie interstitielle commune

PID - Imagerie thoracique

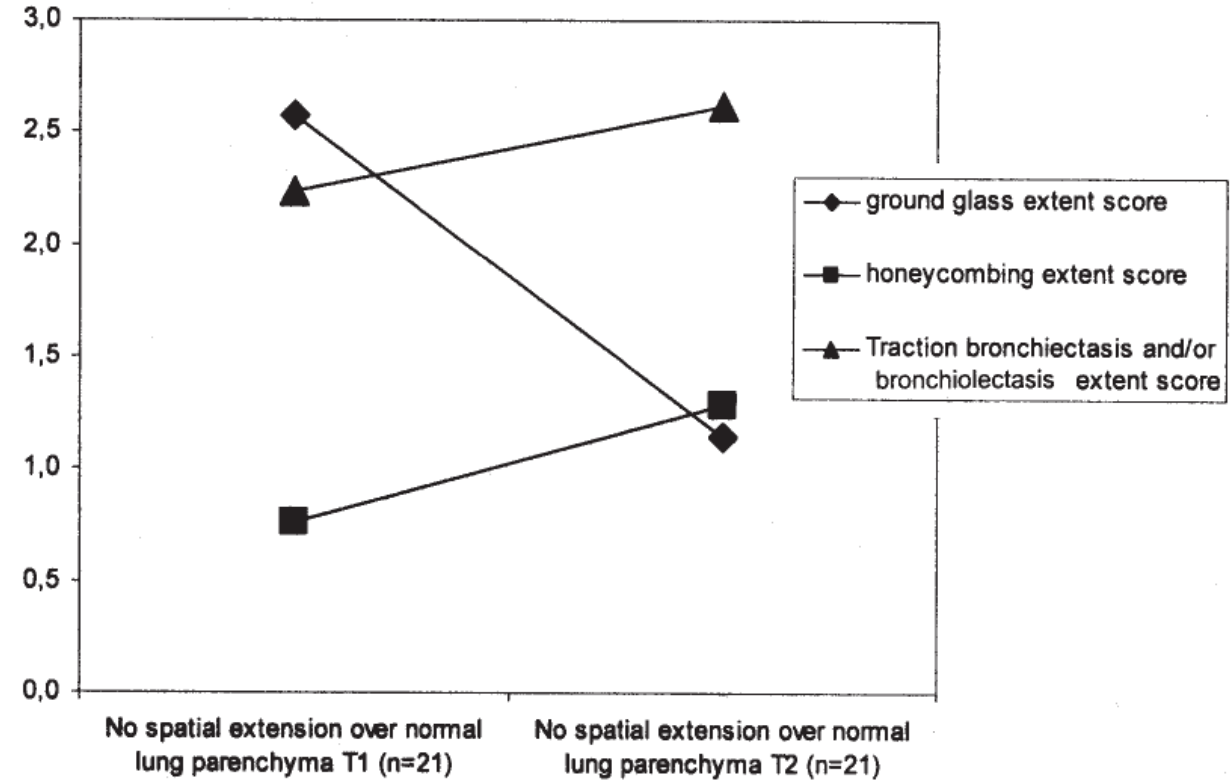
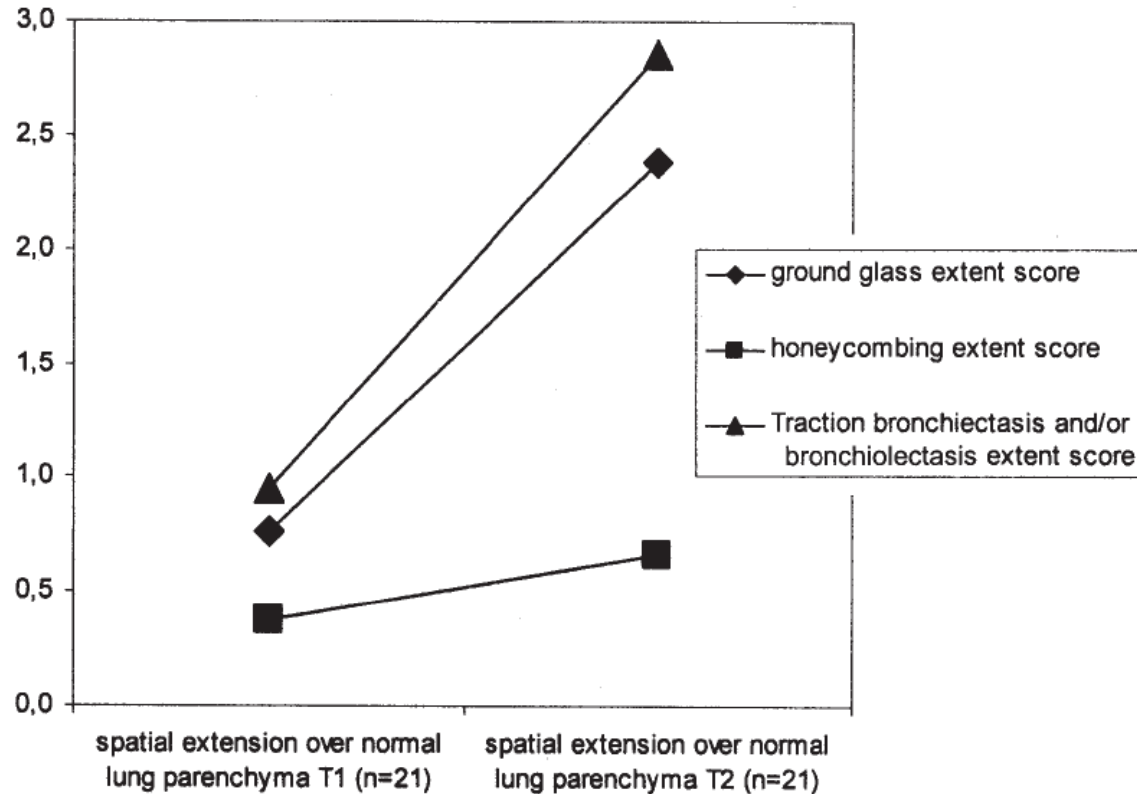
Patterns	RA	Scleroderma	PM/DM	SLE	Sjögren syndrome	MCTD
UIP patterns	++	++	+	+	+	+
NSIP patterns	+	+++	++	+	+	++
Organizing pneumonia	++	+	++	+	N/A	+
Pulmonary hypertension	+	++	N/A	+	+	+
Bronchiectasis	++	N/A	N/A	N/A	++	N/A
Obliterative bronchiolitis	++	+	N/A	N/A	N/A	N/A

PID - Imagerie thoracique

outil pronostique

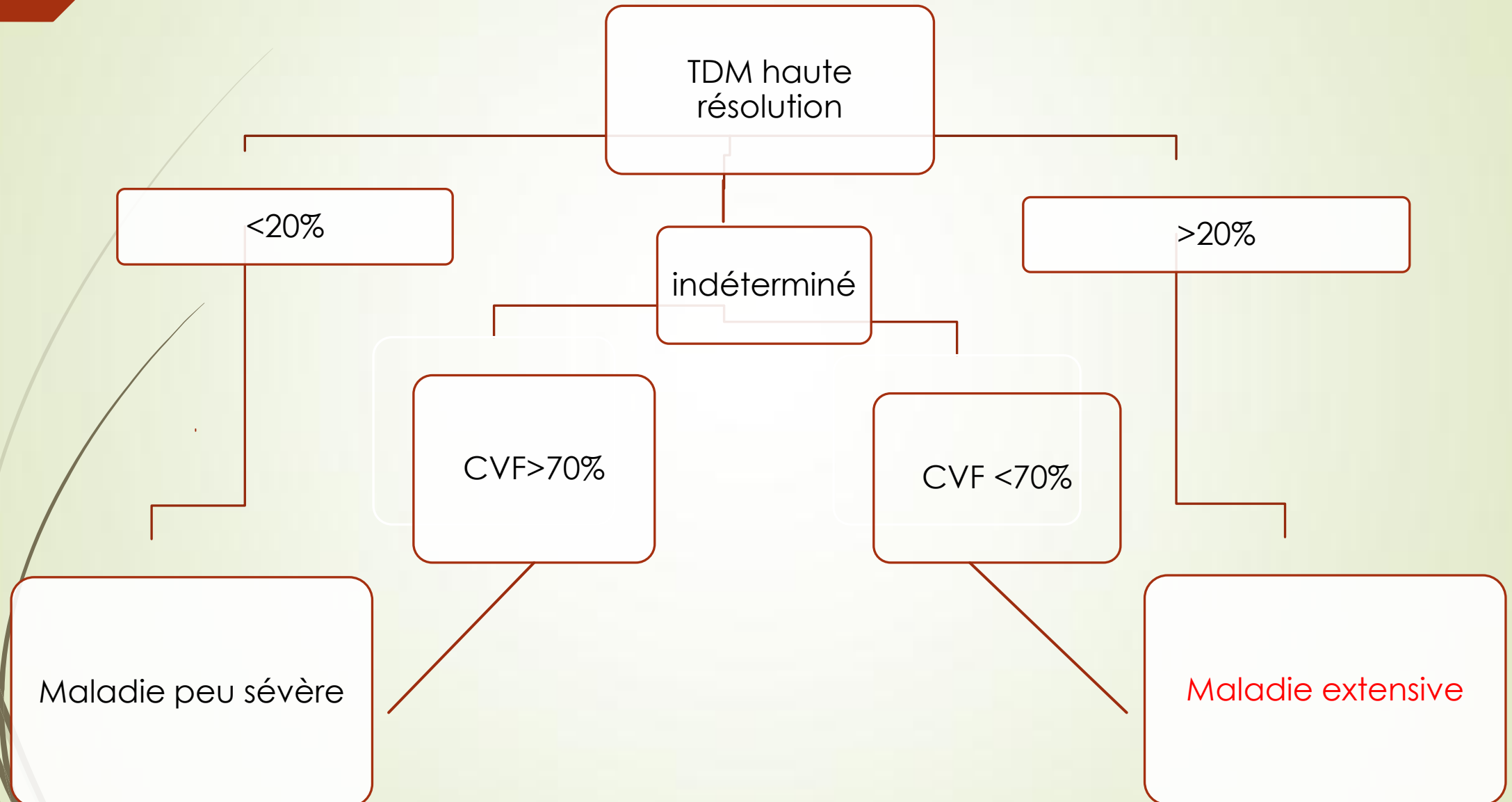
- ▶ Etude rétrospective, n = 90 patients SSc 65% forme diffuse
- ▶ EFR peu dégradées vol > 90% peu d'altération de DLCO
- ▶ Suivi TDM avec un délai entre T1 et T2 de $5,14 \pm 2,98$ ans
- ▶ TDM avec PID à T1 : 50/90 patients
 - ▶ 76 % bronchectasies de traction et/ou bronchiolectasies
 - ▶ 74 % verre dépoli
 - ▶ 40 % avec rayon de miel seul ou associé aux autres lésions radiologiques
 - ▶ 50% stables à T2
 - ▶ 50% progressent à T2
- ▶ TDM normale à T1 : 40/90 patients
 - ▶ **34/40 patients (85%) avec TDM toujours normale à T2**
 - ▶ Bon pronostic
 - ▶ 6/40 avec PID à T2 : dyspnée, importance des crépitants et des données fonctionnelles à T1

PID - Imagerie thoracique

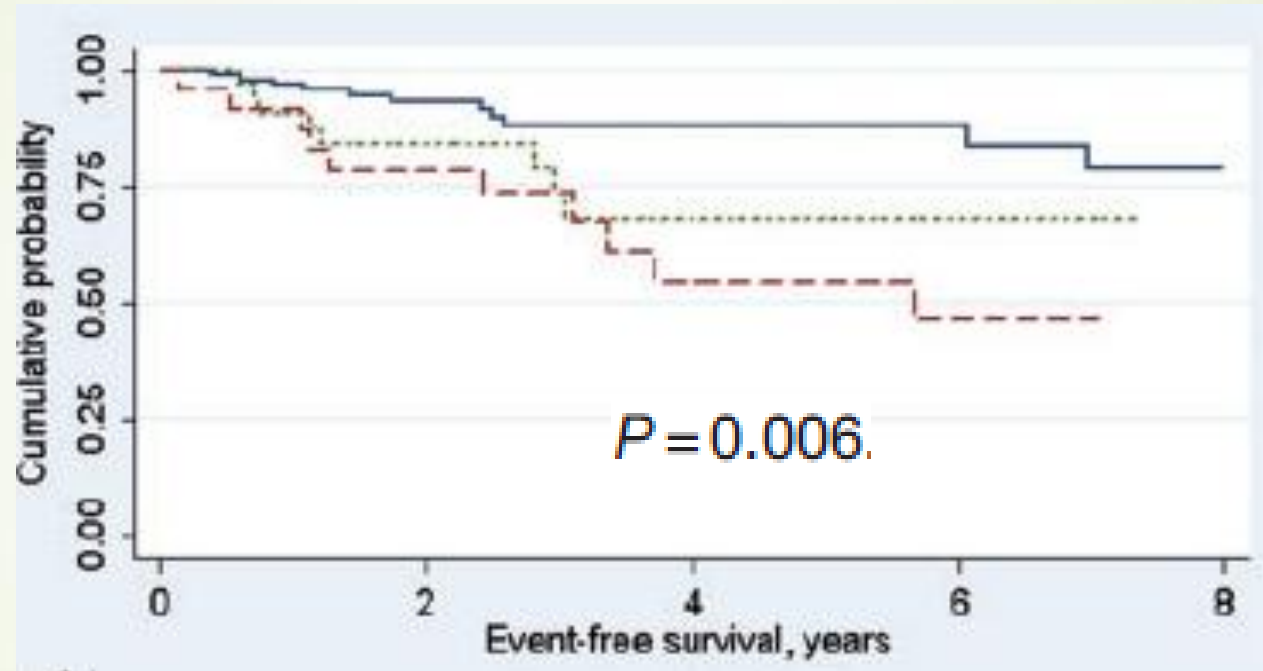


PID – stagging

Critère combiné EFR TDM



PID - Imagerie thoracique



Number at risk					
Limited	101	65	34	21	12
Indeterminate	35	22	10	4	2
Extensive	25	17	8	3	1



PID - Imagerie thoracique

Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: performance of high-resolution CT with limited number of slices: a prospective study



Table 2 Estimated accuracy and diagnostic certainty in detecting ILD on reduced HRCT scans

	Reader 1	Reader 2
Sensitivity (95% CI)	88.3% (78.5% to 94.2%)	88.3% (78.5% to 94.2%)
Specificity (95% CI)	94.6% (87.3% to 98.0%)	100% (95.1% to 100%)
Accuracy	91.8%	94.7%
NPV (95% CI)	90.7% (82.7% to 95.4%)	91.2% (83.5% to 95.6%)
High diagnostic confidence*	98.8%	95.3%

LBA

- Anomalies non spécifiques mais peut montrer une alvéolite inflammatoire
- Avec compte cellulaire > 300 000 /ml dont PNN > 3% et Eosinophiles > 2%
- Non prédictif du profil évolutif de la PID

- Seulement indiqué en cas de dégradation rapide de la fonction respiratoire ou à visée infectieuse

Histologie

- ▶ Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) > 75 % des patients
- ▶ Pneumopathie interstitielle commune (PIC) 11%
- ▶ Fibrose centro-lobulaire exclusive rôle du RGO ?

- ▶ 20 % des patients ont une inflammation prédominante

- ▶ Pas de corrélation entre les constatations histologiques et l'évolutivité ou avec l'efficacité du traitement immunosuppresseur

- ▶ Pas d'indication en routine

PID - Rôle du RGO

- ▶ RGO présent chez 50 à 90% des patients
- ▶ Corrélation entre la dégradation de la DLCO et l'importance des troubles moteurs œsophagiens
 - ▶ Régurgitations
 - ▶ Fausses routes
 - ▶ Dilatation œsophagienne



- ▶ Lésions histologiques de fibrose centro-lobulaire ,
- ▶ TDM et EFR stables voire améliorées après traitement anti-reflux intensif

PID- Rôle du RGO

Table 1 Pulmonary Function Tests and Lung HRCT Data as a Function of Manometric Esophageal Findings in Patients With Systemic Sclerosis (SSc)

PFT (mean)	Esophageal Manometric Involvement			P
	Stage I	Stage II/III	Stage IV	
FVC%	103.45	102.13	94.14	0.50
TLC%	96.78	102.30	88.81	0.42
DLCO%	103.70	93.57	68.00	0.04
HRCT				
ILD prevalence (%)	18.18	27.27	57.14	0.03
Ground-glass	2.33	0	13.95	0.08
Honeycombing	0	0	9.30	0.09

Stage I, mild involvement; stage II/III, moderate involvement; stage IV, severe involvement; HRCT, high-resolution computed tomography; PFT, pulmonary function tests; FVC, forced vital capacity; TLC, total lung capacity; DLCO, diffusion capacity of carbon monoxide; ILD, interstitial lung disease.

Adapted from reference (36).

PID- Rôle du RGO

Table 2 Pulmonary Function Tests Before and After Treatment for Isolated CLF ($n = 4$) and NSIP ($n = 12$) Lung Patterns in Systemic Sclerosis (SSc) Patients

	Before Treatment	After Treatment	<i>P</i>
Isolated CLF			
FVC%	54.75 ± 10.63	52.25 ± 7.50	0.23
FEV1%	59.00 ± 11.02	52.25 ± 4.19	0.19
DLCO%	51.33 ± 13.05	57.33 ± 17.04	0.59
NSIP			
FVC%	66.06 ± 12.54	64.61 ± 13.78	0.44
FEV1%	70.29 ± 12.53	69.12 ± 14.07	0.59
DLCO%	59.09 ± 15.89	52.82 ± 18.20	0.07

Isolated CLF patients were treated only with aggressive anti-reflux treatment. NSIP patients were treated with cyclophosphamide.

Data are presented as percent of predicted value. Values are means ± SD. $P < 0.05$ was significant.

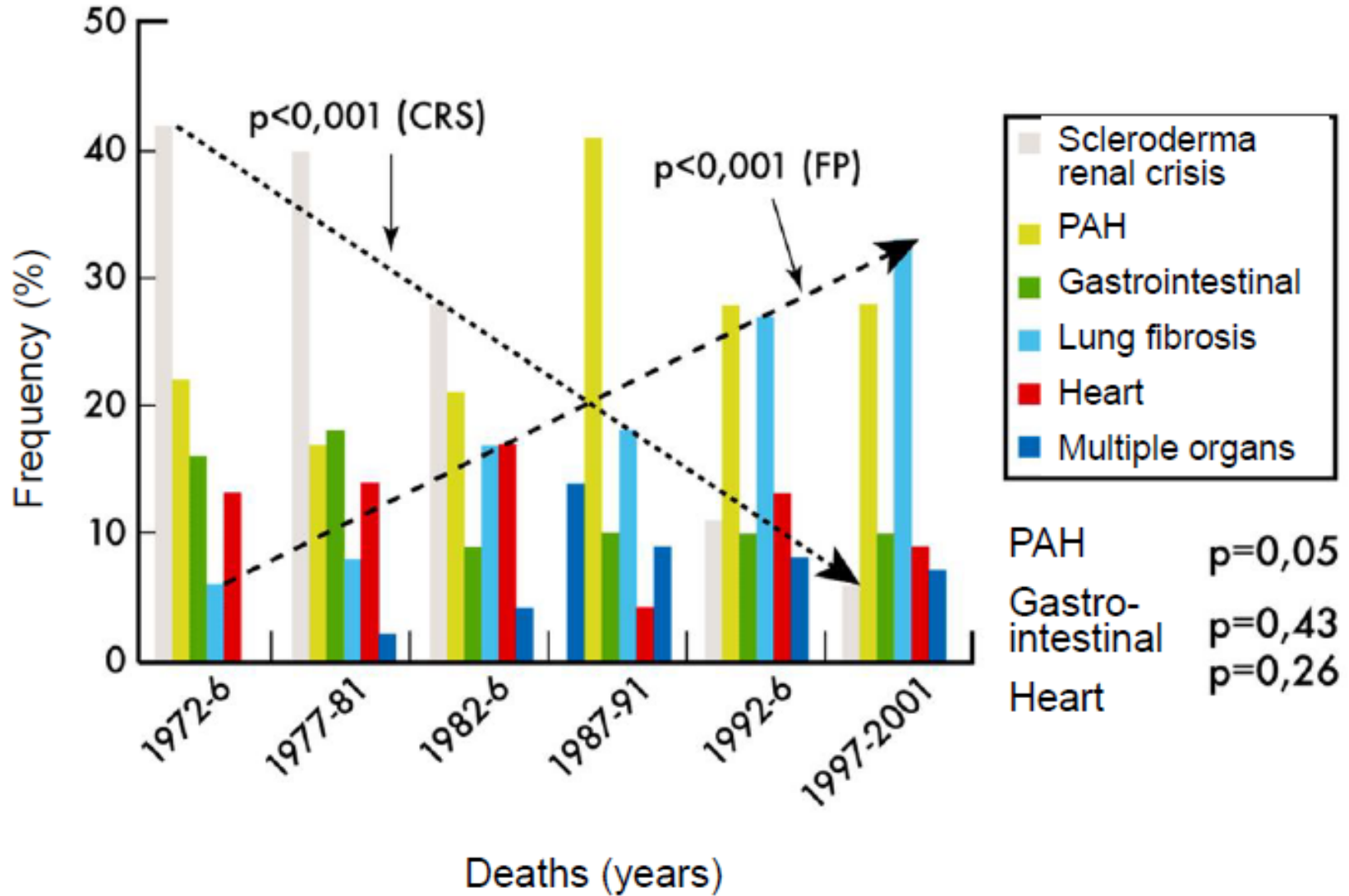
FVC, forced vital capacity; FEV1, forced expiratory volume in the first second; DLCO, carbon monoxide lung diffusion capacity.

Adapted from reference (43).

PID- Evolution et pronostic

- ▶ PID de la sclérodermie meilleur pronostic que PID idiopathique
- ▶ Facteur de mauvais pronostic
 - ▶ Sexe masculin
 - ▶ Ethnie noire ou asiatique
 - ▶ Age jeune
 - ▶ Atteinte d'emblée sévère (dyspnée, crépitants, anomalies EFR)
 - ▶ Dégradation EFR sévère
 - ▶ perte de 10% de CVF ou de 15% de DLCO en 1 an
- ▶ Survie à 5 ans ≈ 90%
- ▶ Survie à 10 ans (décès toute cause) des patients atteints de PID 38%
- ▶ Atteinte pulmonaire première cause de décès au cours de la sclérodermie

Changes in causes of Systemic Sclerosis related deaths between 1972 and 2001





PID - Traitement

PID - traitement

Corticoïdes

- Pas d'études dans la littérature en raison du risque de crise rénale
- Souvent associés à faible posologie < 15 mg aux autres traitements en cas de dégradation rapide des EFR

PID - traitement

Cyclophosphamide

➤ Scleroderma Lung Study I (SLSI)

- 158 patients PID < 7ans
- CYC oral 1-2 mg/kg/j ou placebo pdt 1 an
- Différence en faveur de CYC CVF 2,53%, CPT 4,04% pas de différence sur DLCO
- Pas de maintien à long terme de la différence des EFR au delà de 12 à 24 mois

Tashkin et al NEJM 2006; 354:2655-66

Tashkin et al AmJ resp Crit Care Med 2007; 76 : 1026-34

➤ **Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST)**

- 45 patients prednisone et 6 bolus de CYC relai par AZA 6 mois
- placebo
- Amélioration de CVF 4,19%, pas d'effet sur DLCO

Hoyle et al Arthritis Rheum 2006 ; 54: 3962-70

Table 1. Results of studies on the use of cyclophosphamide for scleroderma-associated lung disease

Author Year [ref]	Type of study	No. of patients	Route of treatment	Treatment period (months)	Overall outcome	Lung function tests	Follow-up (months)	Overall outcome	Lung function tests
Silver 1993 [11]	Open	14	Or-CYC + Cs	6	–	Improved	12–18–24	–	Stable
Akisson 1994 [20]	Open	18	Or-CYC+Cs	12	Improved	Improved	–	–	–
Steen 1994 [12]	Retrospective	14	Or-CYC and IV-CYC	6	–	Improved	–	–	–
Davas 1999 [6]	Randomized unblinded	8+8	IV-CYC+Cs Or-CYC+Cs	12	Improved	Improved	6–12	–	Improved
White 2000 [7]	Open	39	35 Or-CYC 4 IV-CYC	12 6–9	Improved	Improved	17–36 (mean 22)	Improved	Improved
Pakas 2002 [10]	Open label non-parallel arm	12 16	IV-CYC + l/d Cs IV-CYC+ h/d Cs	12	Improved	Stable Improved	–	–	–
Giacomelli 2002 [13]	Open	23	IV-CYC+Cs	6	Improved	Stable Improved	–	–	–
Griffiths 2002 [14]	Open	14	IV-CYC + IV Cs	6	Improved	Stable Improved	12 26	–	Stable Deteriorated 67%
Nadashkevich 2006 [5]	Randomized unblinded	30	Or-CYC+Cs	12	Improved	Stable	18	Improved	Stable
Tashkin 2006 [1]	RCT	158	Or-CYC	12	Improved	Improved	24	Stable	Stable
Hoyles 2006 [2]	RCT	45	IV-CYC+Cs followed AZA	6	–	Stabilized	12	–	Stable
Beretta 2007 [8]	Open	33	Or-CYC+Cs	12	–	Improved	12	–	Stable
Airò 2007 [9]	Open	13	IV-CYC+IV Cs	6+4 (quarterly)	–	Improved	18	–	Improved 4 Stable 2
Mittoo 2007 [15]	Open	25	Or-CYC+/- Cs	6	Stable	Stable	18 (41–57)	Stable	Stable
Yiannopoulos 2007 [19]	Open	13	IV-CYC+IV Cs	24	–	Improved	6,12,18,24,48		Improved
Simeón-Aznar 2008 [17]	Prospective observational study	10	IV-CYC+Cs	6+3 (bimonthly)	–	Stable Improved	24	–	Stable 5 Improved 5
Bérezné 2008 [18]	Open	27	IV-CYC+Cs followed AZA	6	–	Improved/ stable 70%	24		Improved/ stable 51.8%
Tochimoto 2011 [3]	Open	13	IV-CYC+Cs	2–6	–	Improved	12–48	–	Stable 7
Gonzalez-Nieto 2011 [4]	Open	5	IV-CYC+Cs followed MMF	6+19 (quarterly)	Unstable	Stable	24	Improved	Improved
Domiciano 2011 [16]	Prospective open-label controlled	18	IV-CYC+/-Cs	12	Improved	Stable	36	Stable	Stable
Espinosa 2011 [21]	Retrospective	37	IV-CYC + Cs	6-24	–	Stable	24	–	Stable

Or-CYC = oral cyclophosphamide , Cs = corticosteroids, IV-CYC= intravenous cyclophosphamide, l/d = low dose, h/d = high dose, AZA = azathioprine, MMF = mycophenolate mofetil

PID - traitement

Cyclophosphamide

- Pas de sélection des sujets sur le profil évolutif de la PID
 - Difficulté à montrer un bénéfice
- Maintien des paramètres fonctionnels respiratoires équivalent à succès thérapeutique
- Traitement de référence en cas de PID s'aggravant
- Nécessité d'un traitement d'entretien

PID - traitement

Essai SLEROCYC

- PID-ScS aggravatives.
- Cyclophosphamide intra-veineux
- randomisé en double aveugle contre placebo
- **Objectif principal** : Augmentation de la proportion des patients améliorés ou stabilisés sur la CVF à 12 mois
 - 15 % dans le bras placebo de cyclophosphamide (CYC) + prednisone
 - 50 % dans le bras CYC + prednisone.

PID - traitement

Azathioprine

- ▶ Analogue de la purine qui inhibe la prolifération des lymphocytes B et T
- ▶ Essai randomisé
 - ▶ 60 patients CYC 2mg/kg/j oral ou AZA 1-2mg/kg/j pendant 18 mois
 - ▶ CVF et DLCO stables dans le groupe CYC et dégradées dans le groupe AZA

Hoyles et al Arthritis Rheum 2006; 54: 3962-70

- ▶ Maintien de la réponse obtenue par CYC



Mycophénolate Mofetil MMF

- ▶ Acide mycophénolique
 - ▶ Action anti-inflammatoire : inhibe la prolifération lymphocytaire par blocage de l'inosine monophosphate deshydrogénase et purine biosynthétase
 - ▶ Action anti-fibrosante par down régulation du TGF β

Stabilisation des paramètres fonctionnels respiratoires

STUDY [REF]	STUDY DESIGN	TREATMENT	N	INCLUSION	F/U	EPs	OUTCOME
Simeon-Aznar et al, 2002 [68]	Prospective, observational	MMF 720 mg bid for 12 months + 5 mg/day PSL	14	HRCT findings compatible with ILD and/or FVC \leq 80%	12 Mo	FVC, FEV ₁ , DLCO	6/14 increase \geq 10% in FVC
Koutroumpas et al, 2010 [69]	Retrospective	MMF 2 g/day + 5–7.5 mg/day PSL	10	dcSSc-ILD	12 Mo	PFT	– Increase of FVC and DLCO
Swigris et al, 2006 [70]	Retrospective	MMF 2–2.5 g/day + 4–15 mg/day PSL	28	CTD-ILD (9 SSc)	NA	%FVC, %TLC, %DLCO	– Increase of %FVC, %TLC, %DLCO
Nihtyanova et al, 2007 [71]	Retrospective	MMF (2 g/day (73%), \leq 1.5 mg/day (24%)) and controls	109 and 63	SSc (ILD patients were detected by HRCT, 61%)	NA	5 y-survival, development of PF, PFT	– Better 5 y-survival from commencement of treatment and from disease onset – Lower % of PF development

Abbreviations: EP, endpoint; MMF, mycophenolate mofetil; HRCT, high-resolution computed tomography; PFT, pulmonary function test; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; TLC, total lung capacity; DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; ILD, interstitial lung disease; PSL, prednisolone; Mo, months; y, years; PF, Pulmonary fibrosis.

Clinical Study

Effect and Safety of Mycophenolate Mofetil or Sodium in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Meta-Analysis

- 6 études (1 prospective et 5 rétrospectives) 69 patients efficacité et tolérance du mycophénolate
- Pas de différence significative (dégradation ou amélioration) sur les paramètres EFR CVF et DLCO après 6 à 12 mois de traitement

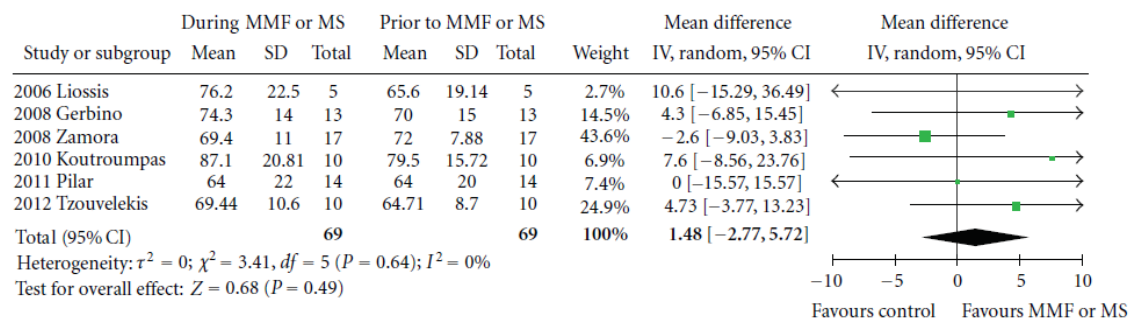


FIGURE 1: Forest plot of pooled data on FVC prior (favours control arm) and during treatment with MMF or MS (favours MMF or MS arm).

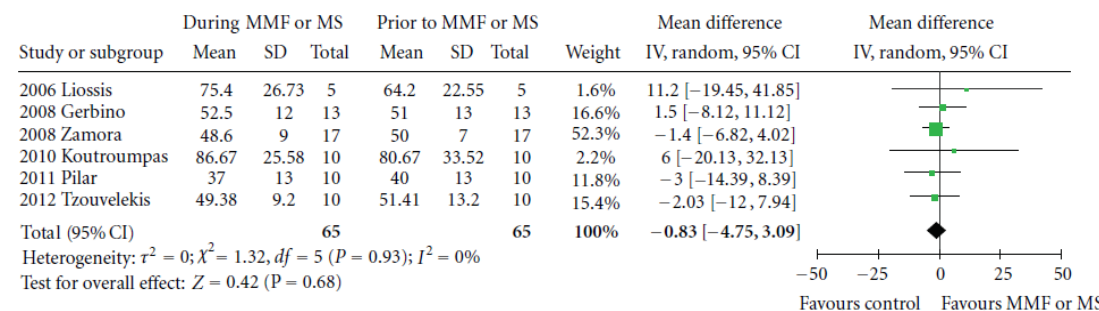


FIGURE 2: Forest plot of pooled data on DLCO prior (favours control arm) and during treatment with MMF or MS (favours MMF or MS arm).

- Bon profil de tolérance 3 patients avec effets secondaires un seul arrêt de traitement

MMF

➤ Scleroderma Lung Study II

- 142 patients MMF 1500mg/j2 ans vs CYC oral 2mg/kg/j 1 an suivi de placebo
- CF 45 à 80% verre dépoli auTDM
- 106 patients évaluables à 2 ans
 - 36 arrêt de TTT CYC (8 MMF, 1 RTX, 1 TOCILIZUMAB, 1CYC IV)
 - 20 arrêt de TTT MMF (1 CYC PO,1CYC IV)
- CVF améliorée dans les deux groupes



CYCLOPHOSPHAMIDE suivi de MMF

- 20 patients ayant une PID se dégradant
- MMF pour maintien de la réponse obtenue par CYC
- 6 à 12 bolus de CYC suivi de MMF
- critères de jugements
 - CVF
 - DLCO

	Avant CYC M0CYC	Après CYC M0MMF	Après 6 mois MMF M6MMF	Après 12 mois MMF M12MMF
n	20	20	20	16*
CFV % (moy)	66 ± 15	71 ± 19	70 ± 20	69 ± 20
	67 ± 11	71 ± 16	72 ± 15	72 ± 14**
DLCO	38 ± 11	41 ± 12	42 ± 14	43 ± 15
Dyspnée NHYA I-II/III-IV	8/12	12/8	15/5**	11/5
TM6 (mètres)	437 ± 83	435 ± 65	437 ± 68	476 ± 102
% de patients améliorés/stables /dégradés par rapport à M0CYC		35%/50%/15%	50%/20%/30%	45%/10%/45%

*4 patients ont arrêté le MMMF entre 6 et 12 mois

** p<0,05 par rapport à M0CYC



Intensification avec auto greffe de cellules souches

- Patients très rapidement évolutifs sur différents critères, peau et poumons
- Amélioration des paramètres cutanés et stabilisations des tests pulmonaires
- Récidive des anomalies TDM chez 37% des patients

- La PID seule n'est pas une indication d'intensification – greffe
- La PID sévère est une contre indication

- Sélection +++ des patients au vu des complications liées au traitement 17% de décès dans les premiers essais en amélioration

Transplantation pulmonaire

- ▶ Petites séries suggèrent bon résultat de la transplantation pulmonaire
- ▶ Etude rétrospective du registre des patients transplantés aux USA de mai 2005 à septembre 2012
 - ▶ 105 patients transplantés pour PID secondaire à une sclérodermie
 - ▶ 3 333 patients transplantés pour PID idiopathique
 - ▶ **Mortalité à 30 jours et à 3 ans identique dans les deux groupes**
 - ▶ **Mortalité à 1 an supérieure dans le groupe sclérodermie mais identique à celle des HTAP idiopathique**
 - ▶ Mortalité supérieure chez les patients sclerodermiques qui n'ont pas reçu de corticothérapie préopératoire
- ▶ Problèmes spécifiques à la sclérodermie
 - ▶ Difficulté d'ampliation thoracique
 - ▶ Bronchiolites postopératoire liées au RGO

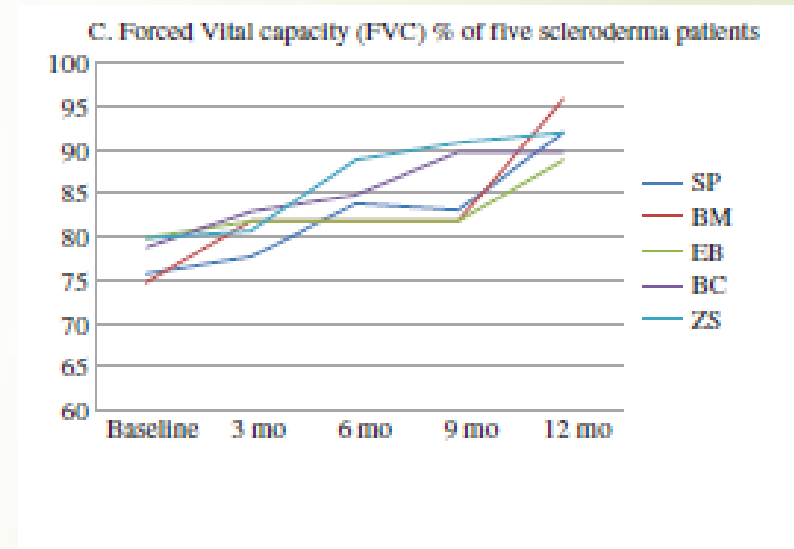
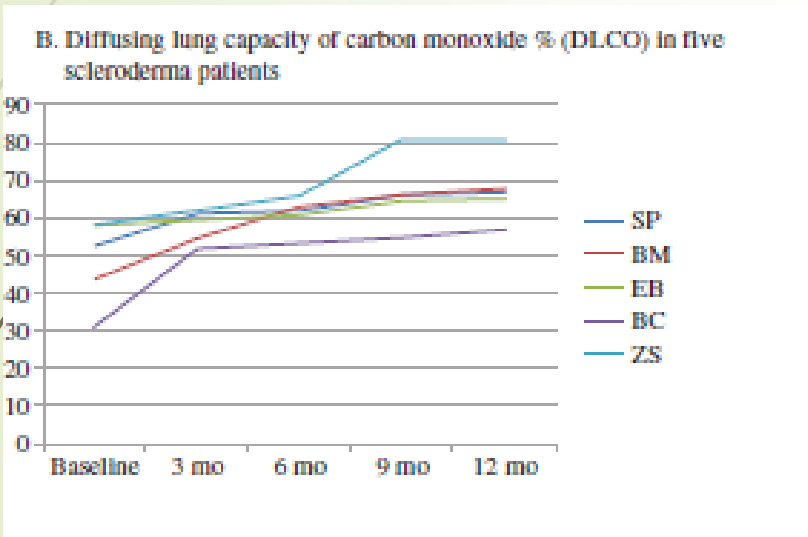


Rituximab

- Plusieurs séries de patients traités 1g J0 et J14
 - Stabilisation des EFR à 1 an
- Confirmation par essai randomisé sur 12 patients 375 mg/m² /sem /1mois puis à M 24
 - amélioration des EFR CVF et DLCO dans le groupe traité
 - diminution dans le groupe placebo
- Entretien en ouvert 375mg/m² à M6 M12 M18
 - Stabilisation des EFR

Rituximab

- Série de 5 patients traités à doses réduites
 - 500mg J0-J14/3mois pendant 1 an





Rituximab

- ▶ Registre de EUSTAR étude cas-contrôle de 63 patients avec PID traités par RTX
 - ▶ Amélioration du score de Rodnan
 - ▶ Stabilisation de la CVF
 - ▶ Bonne tolérance

Jordan et al Ann Rheum Dis 2015; 74 (6):188-94

PID - traitement

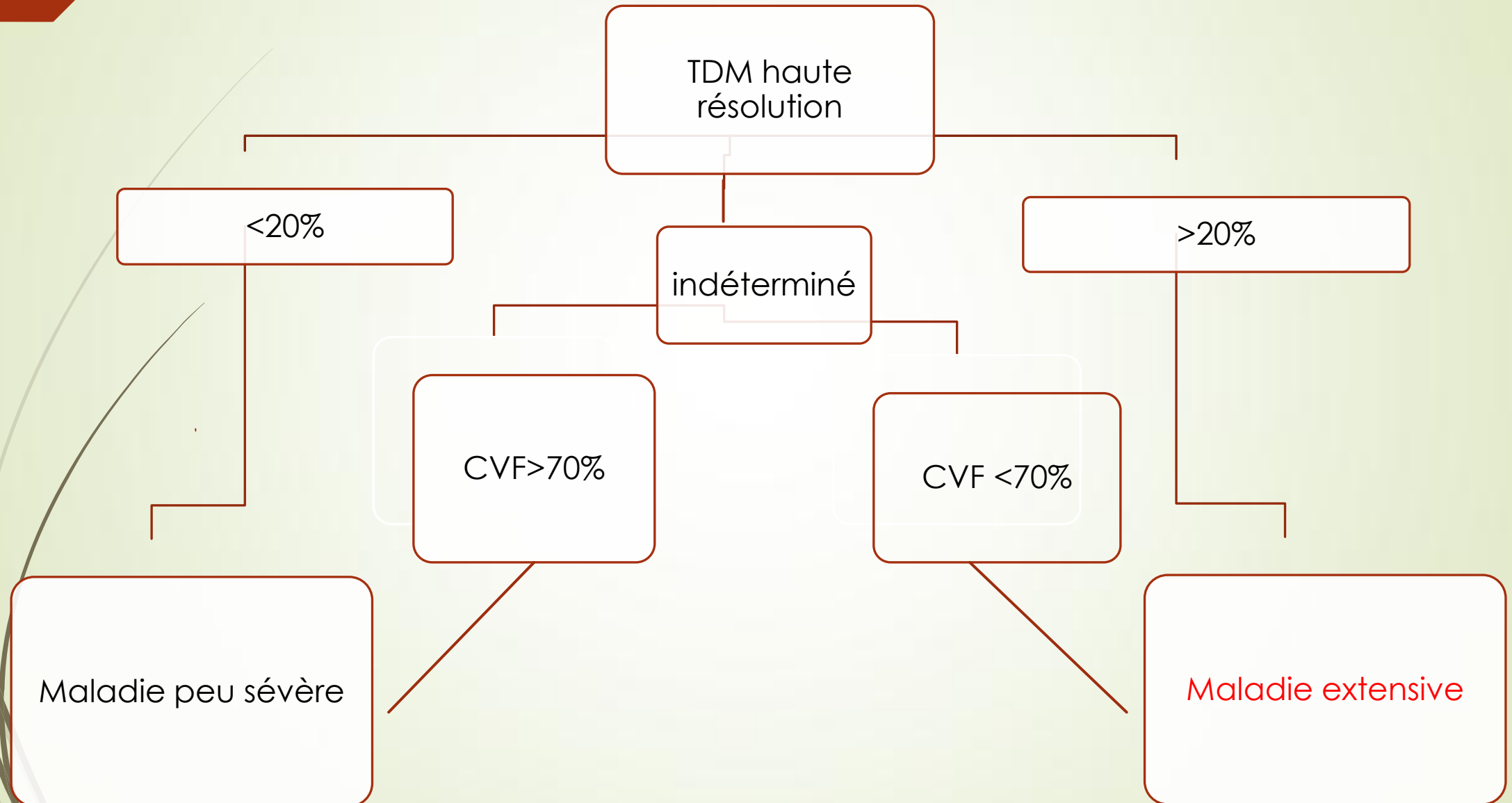
- Pas de sélection des sujets sur le profil évolutif de la PID
 - Difficulté à montrer un bénéfice
- Maintien des paramètres fonctionnels respiratoires équivalent à succès thérapeutique
- Traitement de référence en cas de PID s'aggravant
- Nécessité d'un traitement d'entretien

PID - Quels patients traiter ?

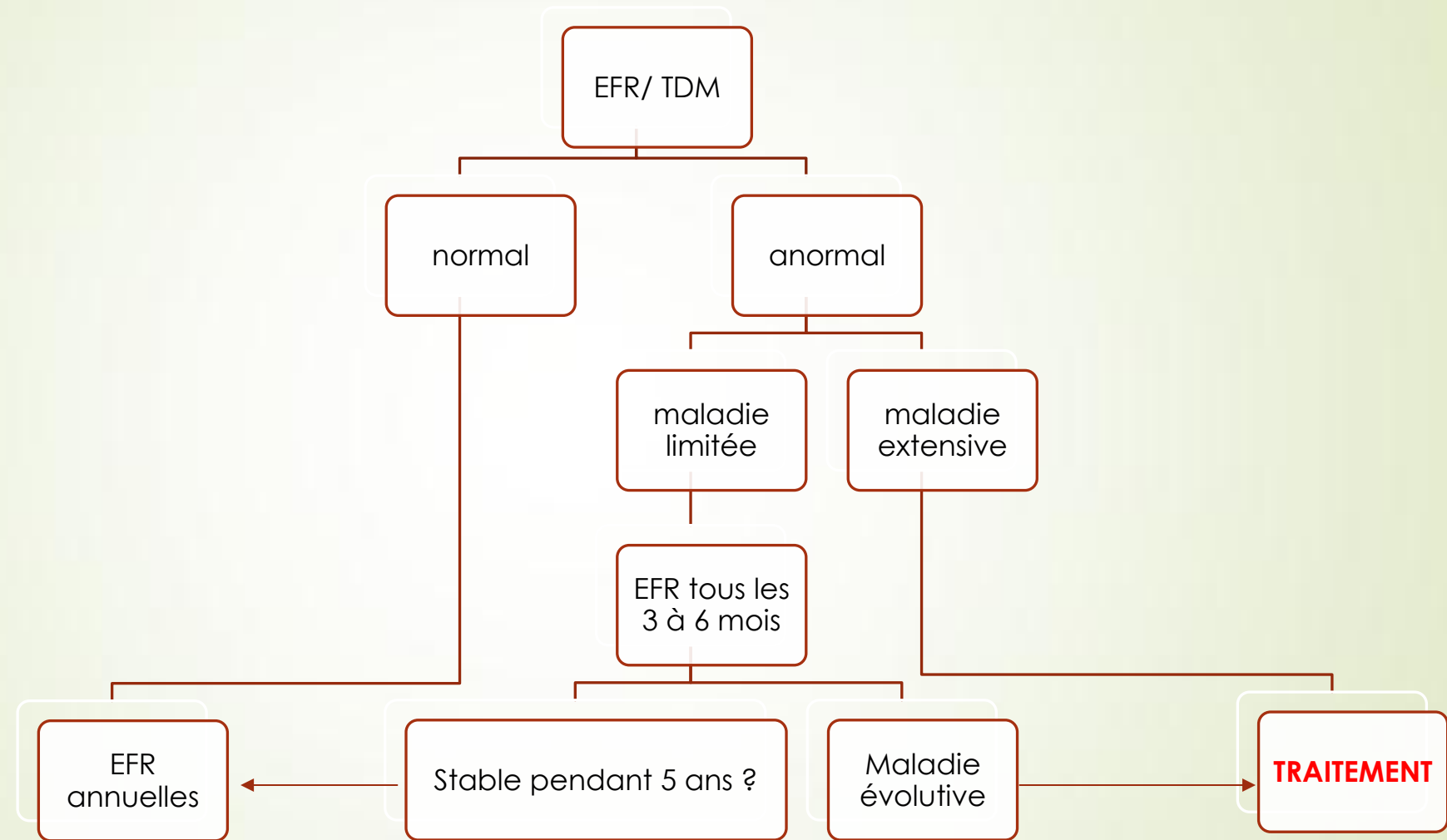
- Critères combinés de scanner et EFR
 - Peu d'intérêt du LBA ou de la biopsie pulmonaire
- TDM de routine diagnostic de lésion de pronostic inconnu
- Traitement précoce nécessaire si anomalies progressives
- Traitement de lésions minimales au prix d'effets secondaires importants sans bénéfice net
- Aggravation d'autres sites de la maladie (peau)
- décision au cas par cas
 - Souhait du patient

PID - Quels patients traiter ?

Critère combiné EFR TDM



PID - Quels patients traiter ?

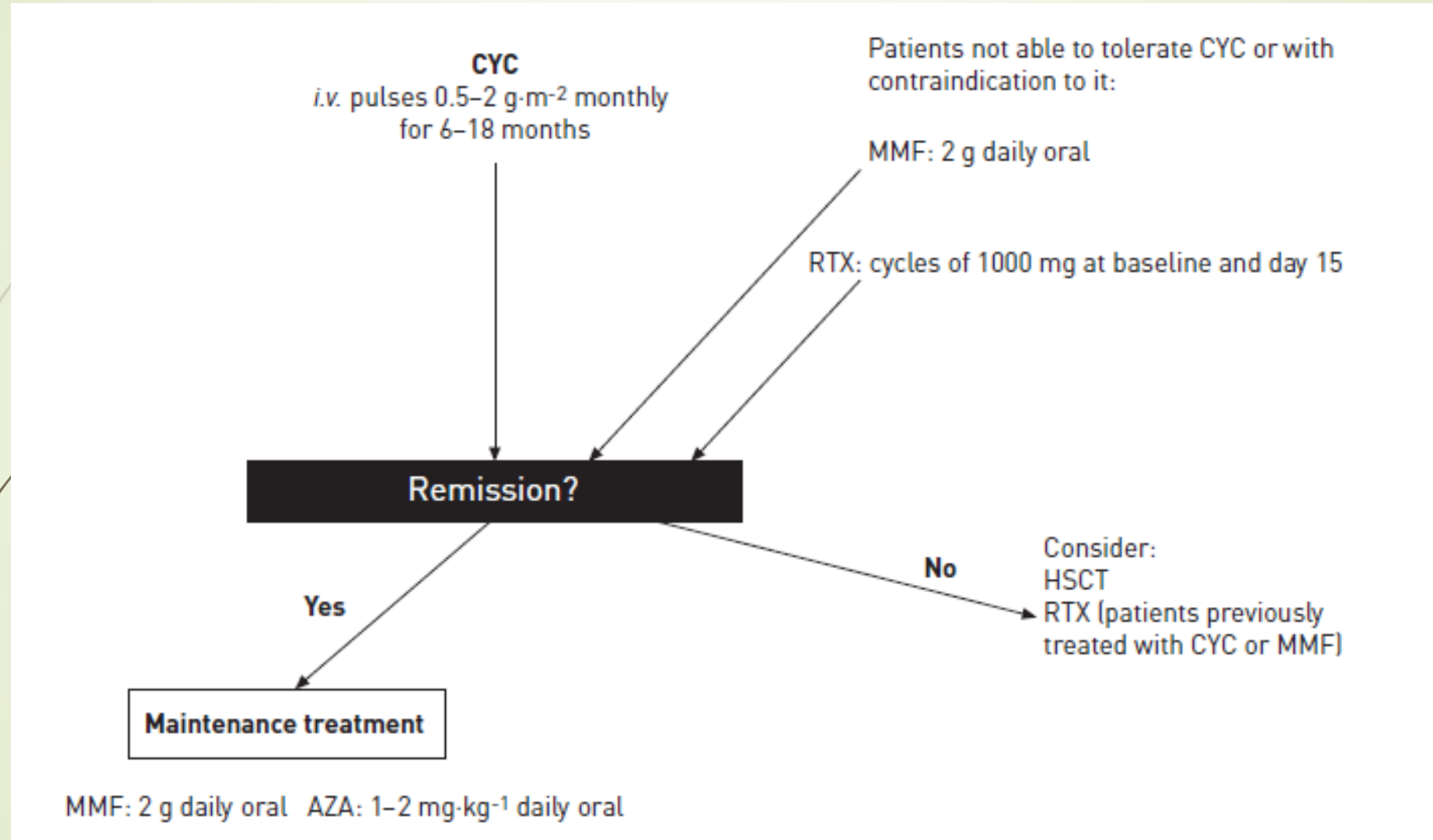



PID- Traitement

RECOMMANDATIONS ACTUELLES

- Cyclophosphamide Bolus IV 0,5à 2g/m²
- Traitement d'entretien
 - MMF
 - AZA

PID -traitement





PID - Traitement nouvelles perspectives

- Analogie avec le traitement des fibroses pulmonaires idiopathiques
- 



Médicaments anti-fibrosant

- Pirfenidone Esbriet®
- Imatinib Glivec®
- Nintedanib Ofev®



Pirfenidone Esbriet ®

- ▶ Pyridone anti-inflammatoire et anti-fibrosante
 - ▶ Essai phase III dans la fibrose pulmonaire idiopathique 1800mg/j vs 1200mg/j vs placebo
 - ▶ Moins de déclin de la CVF et augmentation de la survie sans progression
 - ▶ Essai CAPACITY posologie la plus efficace 2403mg/j mais efficacité de 1197mg/j
 - ▶ Etude LOTUSS PID chez 63 patients sclérodermiques efficacité et tolérance à 16 semaines titration jusqu'à 40mg/kg/j
 - ▶ 61 effets secondaires dont 15 sévères HTP, occlusion intestinale, aggravation de PID
 - ▶ Tolérance mauvaise chez le sclérodermique



Imatinib Glivec ®

- ▶ Essai ouvert chez 30 patients avec PID **réfractaires au CYC**
 - ▶ 200mg/j pendant 6 mois suivi total 1 an
 - ▶ 1 perdu de vu
 - ▶ 3 DC
 - ▶ 26 suivis complets
 - ▶ 4 améliorés
 - ▶ 15 stabilisés
 - ▶ 7 détériorés
 - ▶ A 1 an 12 patients stabilisés
 - ▶ Aucune amélioration de la peau

Fraticelli et al Arthritis Res Ther 2014; 16:R144



Nintenanib Ofev ®

- ▶ Inhibiteur des tyrosine kinases
- ▶ Essai de phase III dans la PID idiopathique randomisé 300mg/j vs Placebo pendant 1 an
 - ▶ Moins de dégradation des EFR en particulier de la CVF
- ▶ 1 essai en cours pour la PID de la sclérodermie

PID - Take Home Message

- Atteinte grave de la sclérodermie engageant le pronostic vital
- Plus fréquente en cas d'AC anti-topoisomérase 1
- Diagnostic clinique crépitants
- Surveillance EFR et TDM
- Traitement des formes évolutives
- Maintien des paramètres fonctionnels respiratoires
- Pas de régression de la fibrose