

Pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie systémique: nouveaux développements

Dr GRÉGOIRE HUMAIR^a, Dre CÉCILE DACCORD^a, Dre CATHERINE BEIGELMAN-AUBRY^b et Dr ROMAIN LAZOR^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2218-23

La pneumopathie interstitielle est une complication fréquente de la sclérodermie, dont elle est devenue ces dernières années la première cause de mortalité. Elle survient principalement durant les cinq premières années suivant le diagnostic de sclérodermie. Divers facteurs de risque sont associés à sa survenue, dont la présence d'anticorps anti-topoisomérase I (Scl-70) et la forme cutanée diffuse de sclérodermie. La présentation radio-pathologique la plus fréquente est la pneumopathie interstitielle non spécifique, suivie de la pneumopathie interstitielle commune. Le traitement immunosuppresseur classique de la pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie est en évolution, des études récentes suggérant l'efficacité de traitements biologiques comme le rituximab et le tocilizumab, et de médicaments anti-fibrotiques comme le nintédanib.

New developments in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

Interstitial lung disease is a frequent complication of systemic sclerosis and has now become the leading cause of death in this disorder. It mainly occurs during the first five years after the diagnosis of systemic sclerosis. Various risk factors are associated with the occurrence of interstitial lung disease, including the presence of anti-topoisomerase I antibodies (Scl-70) and the diffuse cutaneous form of systemic sclerosis. The most common radio-pathological presentation is nonspecific interstitial pneumonia, followed by usual interstitial pneumonia. The classical immunosuppressive treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease is evolving, as recent studies suggest a beneficial effect of biological agents such as rituximab and tocilizumab, and anti-fibrotic drugs such as nintedanib.

INTRODUCTION

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare du tissu conjonctif caractérisée par une dysrégulation immunitaire, une microvasculopathie et une surproduction de collagène conduisant à une fibrose de la peau et de

différents organes internes, dont les poumons.¹ La physiopathologie de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) associée à la ScS (ScS-PID) demeure complexe et en partie encore inconnue. Une lésion de l'épithélium alvéolaire et de l'endothélium vasculaire est présumée être à l'origine de l'activation de divers mécanismes conduisant à une inflammation immuno-médiée, puis à un processus fibrotique avec formation excessive et dégradation insuffisante de matrice extracellulaire.² Le diagnostic de ScS repose sur une combinaison de critères ayant une sensibilité de 91% et une spécificité de 92% (tableau 1).³ L'extension de l'atteinte cutanée permet de distinguer la ScS de forme limitée (atteinte cutanée distale aux coudes et genoux, avec atteinte possible du visage et du cou) de la forme diffuse (atteinte cutanée proximale aux coudes et aux genoux). Un sous-type particulier, appelé sclérodermie *sine scleroderma*, est caractérisé par l'absence de lésion cutanée, mais par une atteinte des organes internes et la présence d'anomalies sérologiques. La ScS peut toucher tous les composants du système respiratoire, dont les voies aériennes, le parenchyme pulmonaire, la plèvre, la paroi thoracique et les vaisseaux pulmonaires. Cet article se limite au diagnostic et à la prise en charge de la ScS-PID.

TABLEAU 1

Critères diagnostiques de la sclérodermie systémique selon l'European League Against Rheumatism et l'American College of Rheumatology

Interprétation: diagnostic de sclérodermie systémique retenu si score \geq 9.

Critères	Score
Épaississement cutané des doigts des deux mains s'étendant proximale-ment aux articulations métacarpo-phalangiennes	9
Épaississement cutané des doigts (seul compte le score le plus élevé)	
• Doigts boudinés (puffy fingers)	2
• Sclérodactylie distale aux articulations métacarpo-phalangiennes	4
Lésions pulpaire (seul compte le score le plus élevé)	
• Ulcération digitale	2
• Cicatrices pulpaire déprimées	3
Télangiectasies	2
Anomalies à la capillaroscopie	2
Hypertension pulmonaire et/ou pneumopathie interstitielle	2
Phénomène de Raynaud	3
Anticorps spécifiques: anti-topoisomérase I ou anti-centromères ou anti-ARN polymérase de type III	3

(Adapté de réf. 3).

^aService de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV, 1011 Lausanne
gregoire.humair@chuv.ch | cecile.daccord@chuv.ch
catherine.beigelman-aubry@chuv.ch | romain.lazor@chuv.ch

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

La prévalence de la PID dans la ScS varie selon les études et peut atteindre 80%, mais seuls 30 à 40% des patients développent une maladie cliniquement significative.^{2,4} La ScS-PID apparaît généralement dans les cinq années suivant la survenue du premier symptôme (autre que le phénomène de Raynaud). Le risque de développer une ScS-PID est plus élevé en présence d'un reflux gastro-œsophagien, d'anticorps anti-topoisomérase I (Scl-70) et en cas de forme cutanée diffuse (54% comparés à 35% pour la forme limitée).^{5,6} Il existe également une prédisposition génétique principalement associée à un polymorphisme du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA). Le HLA-DRB1*11 augmente le risque de développer une ScS-PID chez les patients avec anticorps anti-topoisomérase I, alors que le HLA-DRB1*301 en augmente le risque en cas de négativité de ces autoanticorps.⁷ L'allèle Signal Transducer and Activator of Transcription 4 (STAT4) rs7574865 T semble de son côté prévenir le développement de la fibrose pulmonaire dans la ScS.⁸

Depuis que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ont permis de réduire la mortalité due à la crise rénale sclérodermique, les complications pulmonaires sont devenues la principale cause de décès dans la ScS avec, en premier lieu, la ScS-PID dans 35% des cas.⁹

DIAGNOSTIC

Lors d'un diagnostic initial de ScS, une évaluation des symptômes respiratoires, un CT-scan thoracique haute résolution et une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) sont indiqués pour détecter précocement une éventuelle ScS-PID. Une dyspnée d'effort, une toux sèche et une fatigue sont les symptômes les plus fréquents. L'examen clinique peut révéler des râles crépitants fins de type «velcro» prédominant aux bases pulmonaires. Le tableau fonctionnel classique est celui d'un syndrome restrictif avec diminution de la capacité vitale forcée (CVF), et d'un trouble de diffusion avec diminution du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO). Les EFR peuvent toutefois être normales et une proportion significative des patients est asymptomatique. De ce fait, le CT-scan thoracique représente l'outil

diagnostique le plus sensible et spécifique pour la détection d'une ScS-PID.¹⁰

L'entité histopathologique la plus fréquente dans la ScS-PID (80% des cas) est la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) (Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP)) fibrosante. Elle se caractérise à l'imagerie par des opacités en verre dépoli à prédominance périphérique, avec un gradient apico-basal, des réticulations et des bronchiectasies et bronchiolectasies de traction, avec possible épargne sous-pleurale (**figures 1 et 2A**). La pneumopathie interstitielle commune (PIC) (Usual Interstitial Pneumonia (UIP)), caractéristique de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), ne représente que 10% des cas de ScS-PID et est associée à un moins bon pronostic (**figure 2B**).¹¹ Un syndrome d'emphysème et fibrose combinés peut aussi être observé.¹² Une fibroélastose pleuroparenchymateuse, entité spécifique affectant la plèvre viscérale et le parenchyme sous-pleural et caractérisée par une fibrose intra-alvéolaire riche en élastine, a récemment été décrite dans la ScS et est associée à un moins bon pronostic (**figure 3**).^{13,14}

Un lavage bronchoalvéolaire peut être réalisé avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur afin d'exclure une éventuelle infection, mais son rôle dans le diagnostic de la ScS-PID n'est pas établi.¹⁵ Une biopsie pulmonaire chirurgicale n'est en général pas nécessaire.

ÉVOLUTION CLINIQUE ET RISQUE DE PROGRESSION

L'évolution de la ScS-PID est variable et difficile à prédire. Dans la plupart des cas, on observe une stabilité ou un déclin lentement progressif de la fonction respiratoire, mais certains patients peuvent présenter une progression rapide vers une fibrose pulmonaire irréversible (**figure 2**). La progression est habituellement définie par un déclin de la CVF $\geq 10\%$ ou un déclin de la CVF de 5 à 9% associé à une baisse de la DLCO $\geq 15\%$ sur une période de 1 à 2 ans.¹⁶ Une progression est également définie par une extension de la fibrose au CT-scan. La détection précoce des patients présentant un risque de progression joue un rôle central dans la prise en charge de la ScS-PID. Certaines caractéristiques démographiques et des biomarqueurs ont été associés à un risque de progression, dont la

FIG 1 Pneumopathie interstitielle non spécifique dans la sclérodermie

Aspects de pneumopathie interstitielle non spécifique au scanner thoracique chez 3 patients atteints de sclérodermie. A: zones de verre dépoli et réticulations sous-pleurales avec bronchiectasies de traction discrètes. B: distribution plurifocale des zones de verre dépoli, bronchiectasies de traction marquées. C: verre dépoli diffus, réticulations épargnant les régions immédiatement sous-pleurales, bronchiectasies de traction sévères.

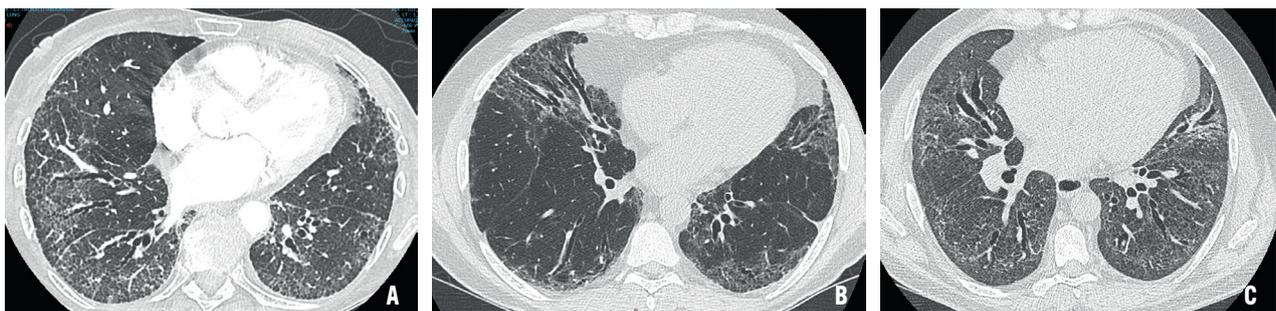
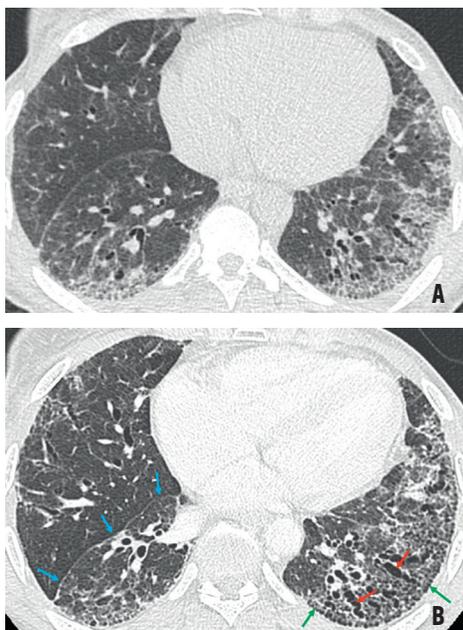


FIG 2

Évolution d'une pneumopathie interstitielle dans une sclérodémie

A: aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique avec verre dépoli à prédominance sous-pleurale, réticulations et discrètes bronchiectasies de traction. B: après 2 ans, évolution vers un aspect de pneumopathie interstitielle commune avec aspect de rayon de miel (flèches vertes) et aggravation des bronchiectasies de traction (flèches rouges). La rétraction des scissures (flèches bleues) confirme la progression de la fibrose.



forme cutanée diffuse, le sexe masculin, une origine afro-américaine, un âge avancé, la présence d'autoanticorps anti-topoisomérase I (Scl-70), ainsi qu'une CVF et/ou une DLCO abaissées au moment du diagnostic.¹⁷

L'étendue de la fibrose au CT-scan thoracique et l'abaissement de la CVF sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité.¹⁸ En pratique, la sévérité de la ScS-PID peut être évaluée au moyen des critères de Goh,¹⁹ distinguant une maladie étendue ($\geq 30\%$ de fibrose au CT-scan, ou 10 à 30% de fibrose avec une CVF $< 70\%$ du prédit) d'une maladie limitée ($\leq 10\%$ de fibrose au CT-scan, ou 10 à 30% de fibrose avec une CVF $\geq 70\%$ du prédit). La présence d'une maladie extensive est un facteur prédictif important de mortalité (rapport de risque 3,46; intervalle de confiance à 95%: 2,19-5,46). Un suivi clinique et fonctionnel régulier est donc recommandé tous les 3 à 6 mois au cours des 3 à 5 années suivant le diagnostic, avec répétition du CT-scan en cas d'aggravation.

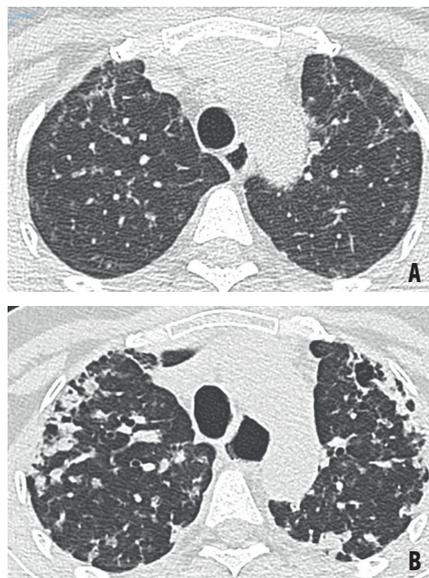
TRAITEMENT

Le traitement de la ScS-PID n'est pas systématiquement requis, mais doit être envisagé en cas d'atteinte interstitielle cliniquement significative au moment du diagnostic, en cas d'aggravation objectivée, ou en présence de facteurs de risque de progression.²⁰ Bien que les immunosuppresseurs demeurent la pierre angulaire du traitement, les thérapies biologiques et les antifibrotiques vont probablement jouer un rôle croissant. Un algorithme de prise en charge est proposé à la **figure 4**.

FIG 3

Fibroélastose pleuroparenchymateuse chez une patiente atteinte de sclérodémie systémique

A: discrètes opacités sous-pleurales en bandes, non spécifiques, des apex pulmonaires. B: 5 ans plus tard, présence de larges zones de condensation s'étendant de la plèvre vers le médiastin et correspondant à une fibrose des espaces alvéolaires riche en fibres élastiques. Dilatation œsophagienne sévère due à la sclérodémie.



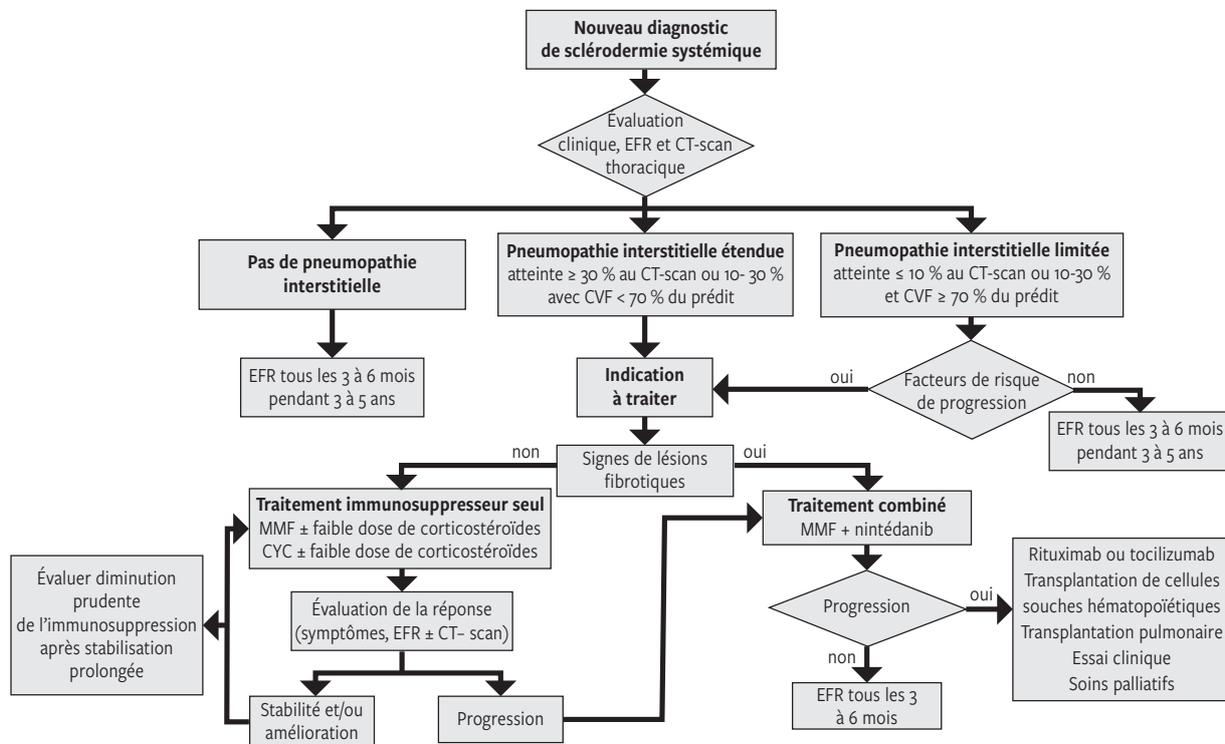
Immunosuppresseurs

Le cyclophosphamide (CYC), le mycophénolate mofétil (MMF), l'azathioprine (AZA) et les corticostéroïdes sont les traitements immunosuppresseurs habituellement prescrits dans la ScS-PID. Les études Scleroderma Lung Study (SLS)-I,²¹ SLS-II,²² et Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST)²³ ont été les premières études randomisées contrôlées s'intéressant spécifiquement au traitement de la ScS-PID. L'étude SLS-I a démontré, chez des patients avec ScS-PID symptomatique, la supériorité du CYC par voie orale pendant 12 mois comparé au placebo, avec comme paramètre d'évaluation la CVF, les symptômes et la quantification radiologique de la fibrose.²¹ Cependant, le CYC était associé à des effets secondaires plus fréquents, dont une leucopénie et une hématurie, et le bénéfice du traitement n'était plus observé après 24 mois. L'étude FAST,²³ dans laquelle les patients ont reçu une faible dose de prednisolone associée au CYC par voie intraveineuse pendant 6 mois suivie d'AZA pendant 6 mois, ou d'un placebo pendant 12 mois, a montré une tendance à l'amélioration de la CVF dans le groupe traité et moins d'effets indésirables qu'avec le CYC par voie orale. Enfin, l'étude SLS-II a montré une efficacité équivalente d'un traitement de MMF 1500 mg 2 fois par jour per os pendant 2 ans à celle d'un traitement de CYC par voie orale pendant 1 an suivi d'un placebo pendant 1 an.²² De plus, le MMF était mieux toléré avec moins d'effets indésirables. Par conséquent, il est maintenant préféré au CYC comme traitement de première ligne de la ScS-PID.

L'AZA a été évalué dans de petites études,²³ souvent en association ou après interruption du CYC, avec des résultats contradictoires, mais peut constituer une alternative thérapeutique en cas d'intolérance ou de toxicité du MMF.

FIG 4 Algorithme décisionnel pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique

CVF: capacité vitale forcée; CYC: cyclophosphamide; EFR: exploration fonctionnelle respiratoire; MMF: mycophénolate mofétil.



(Adapté de réf. 41).

Concernant les corticostéroïdes, leurs effets indésirables en cas d'utilisation au long cours, la présence de traitements alternatifs et le risque de déclencher une crise rénale font déconseiller leur utilisation à doses élevées.²⁴ Cependant, dans la pratique clinique, une corticothérapie faiblement dosée (prednisone ≤ 15 mg/j) est fréquemment associée au MMF.

Traitements biologiques

Sur la base de quelques études rétrospectives ou de petites études randomisées contrôlées, le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 entraînant une déplétion des lymphocytes B, semble apporter une amélioration de la CVF et de la DLCO et pourrait donc s'avérer bénéfique chez des patients avec ScS-PID sévère et progressive ne répondant pas au traitement conventionnel.^{25,26} Deux études randomisées et contrôlées sont en cours chez des patients avec PID associée aux connectivites, incluant des ScS-PID: l'étude Evaluation of Efficacy and Safety of Rituximab With Mycophenolate Mofetil in Patients With Interstitial Lung Diseases (EvER-ILD), qui compare le rituximab (1 g IV à J1 et J15) au placebo en adjonction au MMF 2 g/j durant 6 mois,²⁷ et l'étude Rituximab Versus Cyclophosphamide for the Treatment of Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease (RECITAL) (NCT01862926) qui compare le CYC (600 mg/m² IV 1 fois par mois) au rituximab (1 g IV à J1 et J15) durant 6 mois.

Compte tenu du rôle majeur que semble jouer l'interleukine 6 (IL-6) dans l'inflammation et la fibrose chez les patients

atteints de ScS,²⁸ son inhibition par un anticorps monoclonal, le tocilizumab, a été évaluée dans 2 études. Dans l'étude de phase 2 FASSCINATE,²⁹ le tocilizumab était associé à un moindre déclin de la CVF à 48 semaines par rapport au placebo ($p = 0,037$). Dans l'étude de phase 3 FOCUSSED,³⁰ le déclin moyen de la CVF après 48 semaines était de 14 ml chez les patients traités par tocilizumab comparé à 255 ml dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). De plus, une amélioration du score quantitatif de fibrose au CT-scan thoracique était observée dans le groupe tocilizumab ($p = 0,002$). D'autres études sont encore nécessaires pour confirmer ces résultats, et la place exacte du tocilizumab dans le traitement de la ScS-PID reste à définir.

Antifibrotiques

La pirféridone et le nintédanib sont deux agents antifibrotiques approuvés pour le traitement de la FPI, dont ils ralentissent la progression d'environ 50%. La ScS-PID présente certaines similitudes cliniques et pathogéniques avec la FPI, dont l'activation des fibroblastes, l'accumulation de myofibroblastes et l'expression de cytokines profibrotiques,³¹ suggérant que les antifibrotiques pourraient aussi être utiles dans la ScS-PID.

L'étude randomisée et contrôlée ouverte LOTUS publiée en 2016 a montré un profil de sécurité acceptable de la pirféridone chez des patients avec ScS-PID traités ou non par MMF.³² Ces résultats encourageants ont conduit à initier l'étude de phase 3 SLS-III, qui compare la combinaison de

pirféridone (jusqu'à 2403 mg/j) + MMF (jusqu'à 3 g/j) à la combinaison de MMF + placebo chez des patients avec ScS-PID. Ces résultats sont attendus en 2022.

Le nintédanib est un inhibiteur de tyrosines kinases qui interfère avec plusieurs voies de signalisation impliquées dans la fibrose pulmonaire. L'étude SENSCIS, publiée en 2019,³³ a montré une diminution de 44% du déclin de la CVF dans le groupe traité par nintédanib en comparaison au groupe placebo ($p = 0,04$), avec un profil d'effets indésirables similaire à celui décrit dans la FPI. L'étude INBUILD publiée en 2019³⁴ et incluant des patients avec fibrose pulmonaire progressive de diverses causes autres qu'une FPI, dont 6% de ScS-PID, a également montré une réduction du déclin de la CVF de presque 60% chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo ($p < 0,001$). Sur la base de ces données, le nintédanib vient d'être enregistré en Suisse pour la ScS-PID. Sa place exacte dans l'arsenal thérapeutique existant nécessite encore d'être précisée.

Transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques

Malgré un mécanisme encore partiellement incompris, la transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques (TACSH) pourrait être une option thérapeutique dans les maladies auto-immunes sévères ou réfractaires. Trois études randomisées contrôlées (ASSIST,³⁵ ASTIS³⁶ et SCOT³⁷) ont évalué l'efficacité et la sécurité de la TACSH en comparaison au CYC IV chez des patients avec ScS, dont certains avec une ScS-PID. Les résultats suggèrent une amélioration de la CVF par rapport au groupe CYC et une survie améliorée après une année. Cependant, les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe TACSH et la mortalité durant la première année suivant le traitement était plus importante (13,9 versus 9,1%; risque relatif: 1,53 dans l'étude ASTIS). Ainsi, cette modalité ne fait pas encore partie des options thérapeutiques reconnues pour la ScS-PID et son efficacité pourrait dépendre avant tout d'une sélection rigoureuse des patients.

Transplantation pulmonaire

Bien que rarement nécessaire, la transplantation pulmonaire est une option de dernier recours en cas de ScS-PID fibrosante progressive réfractaire aux traitements médicamenteux. Une revue récente de 90 patients transplantés pulmonaires en raison d'une ScS-PID a montré une survie à 1, 3 et 5 ans de respectivement 81, 68 et 61%,³⁸ soit similaire à celle de la transplantation pour FPI. Néanmoins, une transplantation pulmonaire n'est possible que chez une minorité de patients avec ScS en raison des atteintes extrapulmonaires (en particulier œsophagienne, conduisant à un risque de reflux gastro-œsophagien et d'aspiration potentiellement responsable d'un rejet chronique du greffon).³⁹

Autres mesures thérapeutiques et préventives

Des mesures non pharmacologiques ont leur place dans la prise en charge des patients avec ScS-PID. Les critères d'oxygénothérapie sont identiques à ceux des autres pneumopathies. La réhabilitation respiratoire semble apporter un bénéfice en termes de capacité physique, d'amélioration des symptômes et d'oxygénation.⁴⁰ La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée, de même que la vaccination contre le pneumocoque. Enfin, compte tenu des données suggérant une association entre atteinte interstitielle et sévérité du reflux gastro-œsophagien,⁶ la prise en charge de ce dernier est importante.

CONCLUSION

La ScS-PID doit bénéficier d'un diagnostic précoce et d'un suivi régulier afin d'envisager un traitement en cas de maladie significative ou progressive. Aux traitements immunosuppresseurs classiques s'est ajouté récemment un nouvel antifibrotique, le nintédanib. De nouveaux progrès thérapeutiques sont attendus dans un avenir proche grâce aux traitements biologiques, dont le rituximab et le tocilizumab.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Les auteurs remercient Mme Sibylle Menal pour le travail de secrétariat et la réalisation de la figure 4.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Un bilan pneumologique comprenant un CT-scan thoracique est indiqué au moment du diagnostic de sclérodémie systémique (ScS) pour détecter précocement une pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
- Le diagnostic de ScS-PID repose essentiellement sur l'imagerie par CT-scan thoracique, sans nécessité de biopsie pulmonaire
- Un suivi pneumologique tous les 3 à 6 mois est indiqué dans la ScS-PID, en particulier durant les 5 premières années
- Un traitement est indiqué en cas de ScS-PID sévère ou progressive
- Les immunosuppresseurs, en particulier le mycophénolate mofétil, constituent actuellement le traitement de première ligne de la ScS-PID. Des études récentes suggèrent une efficacité des antifibrotiques, du rituximab et du tocilizumab

1 Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557-67.

2 Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013;22:6-19.

3 van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47.

4 Young A, Vummidi D, Visovatti S, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1339-49.

5 Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al.

Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-63.

6 Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, et al. Association of gastroesophageal factors

- and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013;40:850-8.
- 7 Stock CJW, Renzoni EA. Genetic predictors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a review of recent literature. *Eur J Hum Genet* 2018;26:765-77.
- 8 Stock CJW, De Laet A, Visca D, et al. Defining genetic risk factors for scleroderma-associated interstitial lung disease: IRF5 and STAT4 gene variants are associated with scleroderma while STAT4 is protective against scleroderma-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2020;39:1173-9.
- 9 Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809-15.
- 10 Hoffmann-Vold AM, Aalokken TM, Lund MB, et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2205-12.
- 11 Desai SR, Veerarraghavan S, Hansell DM, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004;232:560-7.
- 12 Cottin V, Nunes H, Mouthon L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2011;63:295-304.
- 13 Bonifazi M, Sverzellati N, Negri E, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis: prevalence and prognostic impact. *Eur Respir J* 2020;56:1902135.
- 14 Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, et al. Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *PLoS One* 2017;12:e0180283.
- 15 Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, et al. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:73-88.
- 16 *Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1670-8.
- 17 *Distler O, Assassi S, Cottin V, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020;55:1902026.
- 18 Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 2014;146:422-36.
- 19 Goh NS, Desai SR, Veerarraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54.
- 20 Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017;390:1685-99.
- 21 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
- 22 *Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:708-19.
- 23 Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. 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;54:3962-70.
- 24 Guillevin L, Berezne A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:460-7.
- 25 Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:271-80.
- 26 Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1188-94.
- 27 Bejan-Angoulvant T, Naccache JM, Caille A, et al. Evaluation of efficacy and safety of rituximab in combination with mycophenolate mofetil in patients with nonspecific interstitial pneumonia non-responding to a first-line immunosuppressive treatment (EVER-ILD): A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Respir Med Res* 2020;78:100770.
- 28 Sakkas LI. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:2723-8.
- 29 Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016;387:2630-40.
- 30 Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:963-74.
- 31 Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al. Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1967-78.
- 32 Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. 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;43:1672-9.
- 33 **Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518-28.
- 34 **Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27.
- 35 Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:498-506.
- 36 van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2490-8.
- 37 Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378:35-47.
- 38 Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:903-11.
- 39 Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014;44:1479-503.
- 40 de Oliveira NC, Portes LA, Pettersson H, et al. Aerobic and resistance exercise in systemic sclerosis: State of the art. *Musculoskeletal Care* 2017;15:316-23.
- 41 **Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* 2020;8:304-20.

* à lire

** à lire absolument