

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2012

N° 155

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**D.E.S DE MEDECINE INTERNE**

par

François Perrin

Né le 07/09/1981 à Guérande

---

Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre 2012

---

Mesure du volume capillaire et de la conductance membranaire par double diffusion CO/NO au cours de la sclérodermie systémique :  
Étude chez 58 patients

---

Président : Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Christian Agard

Membres du jury : Monsieur le Professeur Antoine Magnan

Monsieur le Professeur Bernard Planchon

Monsieur le Dr Arnaud Chambellan

# ABBREVIATIONS

AAN	Anticorps anti-nucléaires
Ac	Anticorps
Ag	Antigène
AZT	Azathioprine
BAFF	B cell activating factor belonging to the TNF family
CD	Cellule dendritique
CO	Monoxyde carbone
CPT	Capacité pulmonaire totale
CVF	Capacité vitale forcée
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte associated molecule-4
DAD	Domage alvéolaire diffus
Dm	Facteur membranaire
EFR	Epreuves fonctionnelles respiratoires
eNO	Monoxyde d'azote endothélial
ET-1	Endothéline 1
ETT	Echographie cardiaque trans-thoracique
GMPC	Guanosine cyclique monophosphate
Hb	Hémoglobine
He	Hélium
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
LBA	Lavage bronchio-alvéolaire
LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte T
MEC	Matrice extracellulaire
MMF	Mycophénolate mofétil
MVO	Maladie veino-occlusive
NO	Monoxyde d'azote
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPS	Pression artérielle pulmonaire systolique
PHS	Pneumopathie d'hypersensibilité
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PIL	Pneumopathie interstitielle lymphoïde
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PO	Pneumopathie organisée

Rc	Récepteur
T6M	Test de marche de 6 minutes
ScS	Sclérodermie systémique
TGF $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
TLCO	Capacité de transfert du dioxyde de carbone
TVR	Trouble ventilatoire restrictif
UIP	Pneumopathie interstitielle usuelle
Vc	Volume capillaire
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VIT	Vitesse d'insuffisance tricuspideenne

# AVANT PROPOS

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare, dont la pathogénie est encore mal comprise.

Sa physiopathologie comprend divers grands mécanismes : fibrose tissulaire extensive, dysimmunité avec la production d'auto-anticorps (Ac) dirigés contre de multiples antigènes (Ag), ainsi qu'une vasculopathie.

Le pronostic vital et fonctionnel de la ScS est particulièrement péjoratif et tient une place singulière au sein des connectivites.

Le pronostic de cette pathologie est fortement associé à la survenue et à la sévérité de l'extension aux organes vitaux profonds. Ces complications surviennent pour la plupart dans les 3 premières années d'évolution de la maladie et justifient une surveillance rapprochée dès le diagnostic.

Parmi ces complications, les atteintes respiratoires, à savoir la pneumopathie infiltrante diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), représentent aujourd'hui les deux premières causes de mortalité au cours de la ScS.

Le pronostic, volontiers défavorable de ces complications, justifie actuellement leur dépistage au moment du diagnostic de ScS mais également lors du suivi annuel, par un examen clinique associé à des examens complémentaires de dépistage avec au minimum : une tomodensitométrie thoracique haute résolution, des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) comprenant une spirométrie avec mesure des volumes par pléthysmographie et une étude de la diffusion par mesure du transfert du monoxyde de carbone (TLCO) ainsi qu'une échographie cardiaque trans-thoracique (ETT). La mesure du TLCO est un examen de référence pour le dépistage des atteintes respiratoires, notamment grâce à sa bonne sensibilité. En revanche, cet examen manque de spécificité pour le diagnostic des complications respiratoires liées à la ScS.

Ces dernières années, une nouvelle technique de mesure de la diffusion alvéolo-capillaire appelée double diffusion CO/NO, a permis une analyse plus fine de ce processus. Elle propose une approche compartimentale de la diffusion, en distinguant la composante membranaire de la composante vasculaire pulmonaire. Cette technique, décrite sur le plan théorique en 1987 par l'équipe de Guénard et al, permet d'évaluer la qualité des échanges gazeux au niveau de la membrane alvéolo-capillaire et de localiser l'atteinte du poumon

profond (membrane alvéolaire ou capillaire pulmonaire), en mesurant deux paramètres, appelés volume capillaire ( $V_c$ ) et facteur membranaire ( $D_m$ ).

Notre travail a consisté à décrire les paramètres de double diffusion alvéolo-capillaire,  $V_c$  et  $D_m$ , au sein d'une cohorte de patients atteints de ScS, et d'évaluer l'apport de ces nouveaux paramètres dans l'analyse des atteintes respiratoires de la ScS, partant de l'hypothèse que  $V_c$  et  $D_m$  pourraient permettre de distinguer les atteintes parenchymateuses (PID) des atteintes vasculaires pulmonaires (HTAP) dans la ScS.

# SOMMAIRE

I. Introduction.....	8
1. Généralités.....	8
2. Critères de diagnostic et classification .....	8
3. Epidémiologie .....	11
4. Physiopathologie .....	12
a. Génétique.....	12
b. Dysfonction endothéliale.....	13
c. Anomalies de la fibrogénèse.....	14
d. Activation du système immunitaire.....	15
5. Grands principes de traitement.....	20
II. Les atteintes respiratoires au cours de la sclérodermie systémique.....	22
1. Pneumopathie infiltrante diffuse .....	22
a. Classification .....	22
b. Physiopathologie .....	22
c. Dépistage et diagnostic .....	24
d. Pronostic.....	30
e. Traitement.....	31
2. Hypertension artérielle pulmonaire .....	37
a. Physiopathologie .....	37
b. Dépistage et diagnostic.....	38
c. Cas particulier de la maladie veino-occlusive .....	42
d. Pronostic.....	43
e. Traitement.....	44
3. Autres atteintes respiratoires et thoraciques au cours de la sclérodermie systémique .....	48
III. Technique de double diffusion alvéolo-capillaire CO/NO : principe et intérêts .....	49
1. Rappels anatomiques.....	49
2. Modélisation et base théorique de la mesure en simple diffusion du TLCO.....	50

3. Principes et intérêts de la technique de double diffusion CO/NO .....	53
IV. Etude de la diffusion alvéolo-capillaire au sein d'une cohorte de patients sclérodermiques .....	58
1. Objectif de l'étude .....	58
2. Matériels et Méthodes .....	58
a. Patients.....	58
b. Echographie cardiaque trans-thoracique .....	60
c. TDM thoracique haute résolution en coupes fines .....	60
d. Epreuves fonctionnelles respiratoires et mesure de la diffusion alvéolo-capillaire.....	61
e. Recueil des données.....	63
f. Analyse statistique .....	63
g. Bibliographie .....	64
3. Résultats .....	64
a. Patients.....	64
b. Epreuves fonctionnelles respiratoires en simple et double diffusion et échographie cardiaque trans-thoracique .....	67
c. Déterminants des paramètres de double diffusion Vc et Dm .....	71
d. Valeur diagnostique de Vc et Dm: courbe ROC .....	74
V. Discussion.....	76
VI. Conclusion.....	83
VII. Bibliographie .....	84

# **I. Introduction**

## **1. Généralités**

La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune rare, et de physiopathologie complexe et multifactorielle. Elle associe des mécanismes de fibrose tissulaire extensive, dysimmunitaires avec la production d'auto-Ac dirigés contre de multiples Ag, ainsi qu'une vasculopathie. On distingue deux grandes formes cliniques de la maladie : la ScS cutanée limitée et la ScS cutanée diffuse. La différence entre ces deux formes cliniques est basée sur l'extension cutanée de la fibrose ainsi que sur le profil des auto-Ac. Nous verrons par la suite que cette distinction des deux formes de la maladie est essentielle car ces dernières diffèrent notamment dans la nature et la fréquence de leurs complications viscérales mais également dans leurs pronostics fonctionnel et vital.

En effet, les complications viscérales sont fréquentes au cours de la ScS, et déterminent le pronostic de la maladie. Les plus fréquentes concernent le tube digestif, le cœur, les poumons et les reins. Le dépistage et le traitement précoce de ces complications représentent actuellement un enjeu majeur dans la prise en charge des patients sclérodermiques.

## **2. Critères de diagnostic et classification**

Parmi les critères de diagnostic et classifications proposés ces dernières décennies, celle proposée par l'American College of Rheumatology reste l'une des plus importantes et encore d'actualité à ce jour (Tableau 1) [1].

<b>Critères diagnostiques de la sclérodermie systémique selon l’American college of Rheumatology (ACR), définis en 1980</b>	
<b>Critère majeur</b>	Sclérose cutanée proximale*
<b>Critères mineurs</b>	Sclérodactylie Cicatrice déprimée d’un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale Fibrose pulmonaire des bases

**Tableau 1. Critères de diagnostic de la ScS selon l’ACR.** D’après Masi et al. *Arthr Rheum* 1980. Le diagnostic de ScS peut être porté si le patient a 1 critère majeur ou 2 critères mineurs. \*sclérose cutanée remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo et/ou métatarsophalangiennes.

Ces critères ont été définis à partir de 264 patients atteints de ScS observés entre 1973 et 1977. Ces critères sont certes spécifiques mais manquent de sensibilité concernant l’atteinte cutanée (extension). De plus, ces critères ont été définis à partir de données cliniques de 797 patients atteints de connectivites.

En 1988, Leroy et al. [2] ont défini une classification, individualisant deux principales formes de ScS, selon l’étendue de la sclérose cutanée : les formes cutanées limitées et les formes cutanées diffuses. Dans les formes cutanées limitées, l’atteinte cutanée peut toucher la face, les mains et les avant-bras, les jambes et les pieds, sans remonter au dessus des coudes et genoux. Les Ac anti-centromères sont détectés, dans cette forme de ScS, dans 70 à 90% des cas selon les séries. Dans les formes cutanées diffuses (40% des patients atteints de ScS), l’atteinte cutanée s’étend au dessus des coudes et des genoux mais touche également la partie proximale des membres et/ou le tronc. Cette classification est importante, car elle permet de distinguer les deux formes principales de la maladie, pour lesquelles l’évolution et le pronostic sont différents. En effet, le caractère rapidement extensif de l’atteinte cutanée et la survenue précoce de complications viscérales (poumon, cœur, rein, système digestif, tissu musculaire) sont surtout rencontrés dans la forme diffuse de ScS. En revanche, les formes cutanées limitées sont moins exposées à ce type de complications mais elles peuvent néanmoins se compliquer d’HTAP au cours de leur évolution. On comprend ainsi pourquoi la mortalité est plus élevée dans les formes diffuses de la maladie, justifiant un dépistage précoce des complications viscérales et une prise en charge thérapeutique en conséquence. Les formes cutanées limitées n’échappent pas pour autant à une surveillance clinique et para-

clinique, notamment devant le risque de survenue de complications digestives mais surtout de survenue d'une HTAP.

En 2001, Leroy et Medsger [3] ont proposé une nouvelle classification (tableau 2), intégrant la capillaroscopie et les auto-Ac spécifiques de la ScS, afin de distinguer les ScS cutanées limitées, et les ScS limitées sans atteinte cutanée. Les ScS limitées pourraient être des formes très précoces de ScS. Il faut également souligner que certains patients, répondant à ces critères, ne développeront jamais de sclérose cutanée, répondant alors à la définition de ScS *sine scleroderma*.

<b>Critères de classification des formes débutantes de sclérodémie systémique</b>	
<b>Sclérodémie systémique limitée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phénomène de Raynaud documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen ou équivalent</li> </ul> <p><b>plus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit une anomalie capillaroscopique (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires)</li> <li>- soit la présence d'anticorps spécifiques de la sclérodémie systémique (anticentromère, antitopo-isomérase I, antifibrillarine, anti-PM-Scl, antifibrine ou anti-RNA polymérase I ou III à un titre <math>\geq 1/100</math>).</li> </ul>
<b>Sclérodémie systémique cutanée limitée</b>	En plus des critères précédents, les patients ont une infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux (l'épaississement de la peau peut toucher les doigts, les mains, les avant-bras, les pieds, les orteils, le cou et la face en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos et des cuisses).

**Tableau 2. Critères de classification des formes débutantes de ScS.** D'après Leroy et Medsger, *JRheumatol.* 2001.

Le syndrome CREST associe Calcinose, phénomène de Raynaud, atteinte oEsophagienne, Sclérodactylie, Télangiectasies et correspond sur le plan clinique à une ScS cutanée limitée. Ce terme tend à être abandonné actuellement.

### 3. Epidémiologie

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare et complexe d'étiologie et de physiopathologie méconnues, probablement d'origine multifactorielle, avec participation de facteurs génétiques et environnementaux.

L'incidence et la prévalence de la ScS, respectant les critères de l'ACR [1] sont diversement appréciées dans la littérature selon les populations étudiées, la période de recueil des données et les méthodes d'investigation utilisées. Ainsi les études s'accordent pour évaluer l'incidence et la prévalence de la ScS, respectivement de 3,7 à 23 cas/10<sup>6</sup> habitants/an et 7 à 700 cas/10<sup>6</sup> habitants [4, 5]. En France, dans le département de la Seine Saint-Denis, l'enquête de population réalisée par Le Guern et al. [6] en 2004 donnait une prévalence de 161 cas/10<sup>6</sup> habitants, soit environ un cas pour 5000 habitants.

Plusieurs facteurs de risque sont connus : ethnie, sexe, âge et facteurs environnementaux (ces derniers pouvant expliquer certains foyers de prévalence élevée de la maladie). Ainsi les sujets noirs ont un taux d'incidence plus important et des formes plus sévères de ScS que les sujets blancs [7, 8, 9, 10]. La prédominance féminine est nette dans la littérature, avec un sex ratio F/H moyen d'environ 3/1 (1 à 14/1) [4] ; la forme diffuse de ScS est plus fréquente chez les hommes [9, 10]. La survenue de la maladie est rare aux âges extrêmes de la vie, le pic de l'incidence se situant vers 50 ans [7, 8, 9, 10].

Plusieurs facteurs environnementaux sont identifiés comme facteurs de risque pour développer une ScS, notamment d'origine professionnelle. La silice appartient aux toxiques incriminés dans la physiopathologie de la ScS. La ScS est aujourd'hui reconnue au tableau 25bis des maladies professionnelles en France, comme « Affection non pneumoconiotique due à l'inhalation de poussières minérales renfermant de la silice » ; la méta-analyse récente de McCormic *et al.* de 2010 a confirmé cette association, plus particulièrement chez les hommes [11]. De même, une grande majorité d'études suggèrent une imputabilité forte des solvants [12], bien que cette association ne soit pas reconnue en France comme maladie professionnelle. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'incriminer d'autres toxiques (fumées de soudage, résines époxy, pesticides, silicone, vibrations).

Le pronostic vital et fonctionnel est péjoratif au cours de la ScS, la distinguant des autres formes de connectivites. Le taux de survie à 10 ans s'est néanmoins amélioré ces 30 dernières années (54% à 66%) [13], notamment grâce à un meilleur suivi et dépistage des complications de la ScS mais également aux progrès thérapeutiques. D'après Steen et al. [13], la fréquence des décès liés aux crises rénales sclérodermiques a ainsi diminué, profitant de la découverte des IEC. En revanche, les atteintes interstitielles (PID et HTAP) sont devenues la première cause de mortalité au cours de la ScS. De même, Tyndall et al. ont montré qu'au sein des décès directement liés à la ScS, la fibrose pulmonaire et l'HTAP représentaient respectivement 35% et 26% des décès [14]. Enfin, le registre français ItinérAIR a également montré que l'HTAP représentait la première cause de mortalité au cours de la ScS et diminuait fortement le taux de survie à 3 ans, comparé à une cohorte de patients ScS sans HTAP (53,3% vs 91,1%) [15].

## **4. Physiopathologie**

### **a. Génétique**

A ce jour, il existe de nombreuses études confirmant une prédisposition génétique dans la physiopathologie de la ScS. Ainsi, plusieurs régions du génome ont été décrites comme associées au phénotype de ScS comprenant les gènes de : *secreted protein acid and rich in cystein* ou ostéonectine (SPARC), complexe majeur d'histocompatibilité, fibrilline1 et topoisomérase I et platelet derived growth factor beta 22q13.

Par ailleurs, un haplotype partagé dans la région du chromosome 15q21 contenant le gène de la fibrilline 1 [16] a été mis en évidence chez les indiens Choctaws, chez lesquels la prévalence de la ScS est particulièrement élevée. De plus, deux études menées sur une population japonaise ont montré la présence de polymorphismes nucléotidiques simples du gène de la fibrilline 1 associés ou protecteurs vis-à-vis de la maladie [17, 18].

Cependant, considérant le nombre de polymorphismes étudiés chez les patients ScS, aucun d'eux ne suffit à expliquer à lui seul la survenue de la maladie. Il semble plus probable que l'existence de plusieurs polymorphismes conduirait à un risque plus élevé de développer une ScS, associés à des facteurs extrinsèques [19].

## **b. Dysfonction endothéliale**

Les anomalies endothéliales jouent un rôle majeur dans la pathogénie de la ScS et semblent intervenir précocement dans la physiopathologie. Cette vasculopathie, comportant à la fois une atteinte fonctionnelle (spasme artériolaire) et une atteinte structurale (prolifération myointimale), est à l'origine du syndrome de Raynaud mais surtout de complications vasculaires sévères (crise rénale sclérodermique et HTAP) conditionnant le pronostic vital de la ScS. Dans la ScS, les lésions initiales semblent siéger au voisinage immédiat des cellules endothéliales [20]. Les modifications endothéliales précèderaient l'agrégation plaquettaire et l'infiltrat de cellules mononucléées ; les molécules d'adhésion joueraient, à ce stade, un rôle prépondérant en favorisant le recrutement de leucocytes activés dans les tissus cibles [21]. De plus, les lésions endothéliales perturberaient l'équilibre fibrinolyse/coagulation, à l'origine du maintien d'un état anti-thrombotique, et participeraient aux phénomènes d'occlusion artérielle et de prolifération cellulaire [22]. Le rôle clé de l'apoptose endothéliale a été démontré *in vitro* [23].

L'endothélium sert d'interface entre les tissus et le sang circulant mais exerce également de nombreuses fonctions régulatrices par la synthèse de médiateurs. L'endothéline (ET), dont on distingue 3 formes (ET-1, ET-2, ET-3) appartient à ces médiateurs et possède des propriétés vasoconstrictrices, pro-fibrosantes, pro-inflammatoires, favorisant l'hypertrophie vasculaire [24]. Les données actuelles de la littérature ont mis en évidence des taux plasmatiques d'ET-1 élevés au cours de la ScS, stimulant la production de matrice extracellulaire par les fibroblastes [25].

A l'inverse, le monoxyde d'azote endothélial (eNO), aux propriétés vasodilatatrices, anti-agrégantes et inhibitrices de la prolifération des cellules musculaires lisses, est déficitaire au cours de la ScS, favorisant ainsi le vasospasme, l'agrégation plaquettaire, et l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes. Ces mécanismes sont à l'origine de lésions d'ischémie-reperfusion, source de surproduction de radicaux libres [26].

Les radicaux libres font partie des acteurs intervenant dans la physiopathologie de la ScS. En effet, une surproduction de radicaux libres a été mise en évidence dans les monocytes circulants mais également dans les fibroblastes dermiques. De plus, l'analyse des cibles

moléculaires des radicaux libres montre une augmentation des marqueurs de peroxydation lipidique et d'oxydation protéique au cours de la ScS [27].

Des anomalies de l'angiogénèse sont également connues au cours de la ScS, concernant notamment la production de certains médiateurs ; ainsi l'endostatine, et l'inhibiteur de l'angiogénèse dérivé du collagène voient leurs concentrations sériques élevées et associés à la présence d'ulcères digitaux [28]. De même, les concentrations sériques de kallistéine et de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sont élevées au cours de la ScS [29, 30]. Cependant, cet excès d'activation de la voie VEGF pourrait devenir *in fine* délétère pour l'angiogénèse, notamment via un défaut de régulation au niveau du récepteur VEGFR [31]. Les données de la littérature restent contradictoires concernant l'augmentation des taux plasmatiques des progéniteurs endothéliaux.

Enfin, l'activation des cellules musculaires, sous l'effet conjugué de l'hypoxie et de l'agrégation plaquettaire, est à l'origine de leur migration vers l'intima avec différenciation en myofibroblastes. Cette suite d'évènements contribue à la prolifération myo-intimale et aux phénomènes d'ischémie [32].

### **c. Anomalies de la fibrogénèse**

Les mécanismes à l'origine de la fibrose tissulaire sont encore partiellement méconnus ; de nombreuses voies de signalisation sont altérées, conduisant à la fois à la production excessive de composants de la matrice extracellulaire (MEC) et à un dépôt excessif de fibres collagène, notamment de collagène de type I.

De nombreux travaux ont mis en évidence une altération de la voie de signalisation intracellulaire du transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), cytokine synthétisée par le fibroblaste et par les cellules endothéliales, dans le développement des fibroses tissulaires, notamment au cours de la ScS. En effet, une augmentation de ce facteur de croissance ou une hyper-activation de la voie de signalisation impliquant les protéines smad sont fréquemment rencontrées dans les processus fibrosants [33, 34, 35]. Le TGF- $\beta$  agit sur la MEC en stimulant l'expression de nombreuses glycoprotéines, notamment de différents types de collagène (type 1, 3 et 5); il régule également la dégradation matricielle en régulant l'expression de protéines

impliquées dans ce processus (ex. collagénase). Cet effet du TGF- $\beta$  sur la synthèse des composants de la MEC résulte de régulations transcriptionnelles via les protéines smad. Il a été ainsi mis en évidence au sein de fibroblastes de patients sclérodermiques une accumulation nucléaire anormale et spontanée de molécules smad 3 phosphorylées en l'absence de stimulation par le TGF- $\beta$  [36], ainsi qu'un défaut d'expression de smad 7, élément inhibiteur de cette voie de signalisation [37]. Ce défaut d'expression en smad 7 a également été décrit dans un modèle murin de fibrose cutanée et pulmonaire induit par des injections répétées de bléomycine [38]. Par ailleurs l'utilisation de modèle murin a mis en évidence que le CTGF (Connective Tissue Growth Factor) cible directe des protéines smad 3 en réponse au TGF- $\beta$ , agit comme cofacteur du TGF- $\beta$  pour accélérer le développement de la fibrose tissulaire [39]. Ce facteur de croissance est synthétisé en grande quantité par les fibroblastes de malades sclérodermiques, et ce même en l'absence de stimulation par le TGF- $\beta$  [40]; cet excès est à l'origine d'une dérégulation de la croissance des cellules endothéliales et des fibroblastes et d'un excès de synthèse de collagène.

#### **d. Activation du système immunitaire**

##### **i. Rôle du lymphocyte T**

Les lymphocytes T (LT) infiltrent précocement les organes cibles de la ScS [41]. L'élévation conjointe des taux plasmatiques de la forme soluble du récepteur (Rc) pour l'IL-2 (CD25) et de la forme soluble du CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated molecule-4) au cours de la ScS témoigne de leur activation *in vivo* [42, 43]. Le lien entre l'activation lymphocytaire et la sévérité de la ScS maladie reste controversé pour l'atteinte viscérale [44], mais semble établi avec le degré de fibrose cutanée [42].

Ces LT siègent au niveau de l'infiltrat inflammatoire de différents organes cibles de la ScS : derme, parenchyme pulmonaire et muqueuse gastrique [45, 46]. Dans le derme, cet infiltrat péri-vasculaire est principalement constitué de monocytes, de macrophages [47] et dans une moindre mesure de LT [45, 48]. Dans le poumon, l'alvéolite est rarement lymphocytaire et le plus souvent composée de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Plusieurs chimiokines et molécules d'adhésion participent à la formation initiale de l'infiltrat péri-vasculaire : les

lymphocytes T CD4<sup>+</sup> expriment de manière accrue les molécules d'adhésion et le ratio CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> est augmenté dans le tissu cutané [49].

Les LT inflammatoires portent en majorité le Rc TCR  $\alpha/\beta$  mais une population de LT  $\gamma/\delta$ , notamment la sous population  $\delta 1$ , a été mise en évidence dans le derme en péri-vasculaire, ainsi que dans le LBA [46, 47]. Les LT inflammatoires réguleraient le dépôt de la MEC en interagissant avec les fibroblastes et les cellules endothéliales, par la production de cytokines mais également par contact direct cellule-cellule. La population de LT  $\gamma/\delta$  aurait par ailleurs une action de cytotoxicité directe sur les cellules endothéliales.

Les données de la littérature sont en faveur d'une polarisation Th2 des lymphocytes T périphériques et tissulaires au cours de la ScS, avec des taux sériques des IL Th2, telles que l'IL-4, l'IL-6 et l'IL-13 augmentées. De même, les taux sériques et cutanés de la fraction soluble du CD30, récepteur CD4<sup>+</sup> membranaire principalement Th2, sont majorés [50].

L'expansion lymphocytaire T  $\alpha/\beta$  dans le derme semble de nature oligoclonale et non polyclonale, suggérant le rôle possible d'un ou plusieurs antigènes du derme à l'origine de l'expansion anormale des LT chez les patients atteints de ScS [51]. De même, plusieurs travaux ont démontré que le répertoire TCR des LT au cours de la ScS était restreint, preuve indirecte que ces LT migrent dans les tissus en réponse à un nombre restreint d'épitopes, probablement de nature auto-antigénique.

## **ii. Rôle du lymphocyte B**

Les lymphocytes B (LB) sont activés au cours de la ScS, comme en témoignent la prolifération polyclonale B, la production d'auto-anticorps (auto-Ac) et l'hypergammaglobulinémie polyclonale. La dysfonction du LB joue un rôle important dans la pathogénie de la ScS en contribuant à l'induction d'une auto-immunité et ce indépendamment de la production d'auto-Ac. En effet, le LB a d'autres fonctions à même d'induire une auto-immunité : cellule présentatrice d'antigènes (Ag), synthèse de nombreuses cytokines (dont IL-6), différenciation des cellules effectrices T et modulation de la fonction des cellules dendritiques (CD) [52].

Au cours de la ScS et dans le modèle animal de la souris transgénique TSK (tight-skin mice), les LB sont activés et surexpriment la molécule CD19 à leur surface, molécule impliquée dans la régulation du LB et la production d'auto-Ac [53, 54]. Le défaut d'expression de CD19 ou la déplétion lymphocytaire B par Ac anti CD20 diminue le développement d'une fibrose cutanée et d'une auto-immunité chez la souris TSK [54, 55].

Ces travaux ont été à l'origine de l'utilisation du rituximab (Ac monoclonal dirigé contre la molécule CD 20) chez l'homme dans la ScS, notamment dans l'atteinte cutanée et la PID, avec des résultats préliminaires suggérant une stabilisation de la maladie dans certains cas [56].

Enfin, de récents travaux montrent le rôle de la molécule BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family) dans la physiopathologie de la Scs. En effet, les taux de BAFF sont élevés au cours de la ScS mais également chez la souris TSK [57]. Chez la souris TSK, la stimulation par BAFF des LB conduit à une augmentation de production d'IL-6, cytokine impliquée dans les phénomènes fibrosants et l'auto-immunité. L'administration d'un antagoniste de BAFF chez la souris TSK inhibe le développement de la fibrose cutanée et la production d'auto-Ac, et diminue également la synthèse de cytokines pro-fibrosantes (TGF- $\beta$ , IL-6, IL-10) au profit de cytokines anti-fibrosantes (IFN- $\gamma$ ).

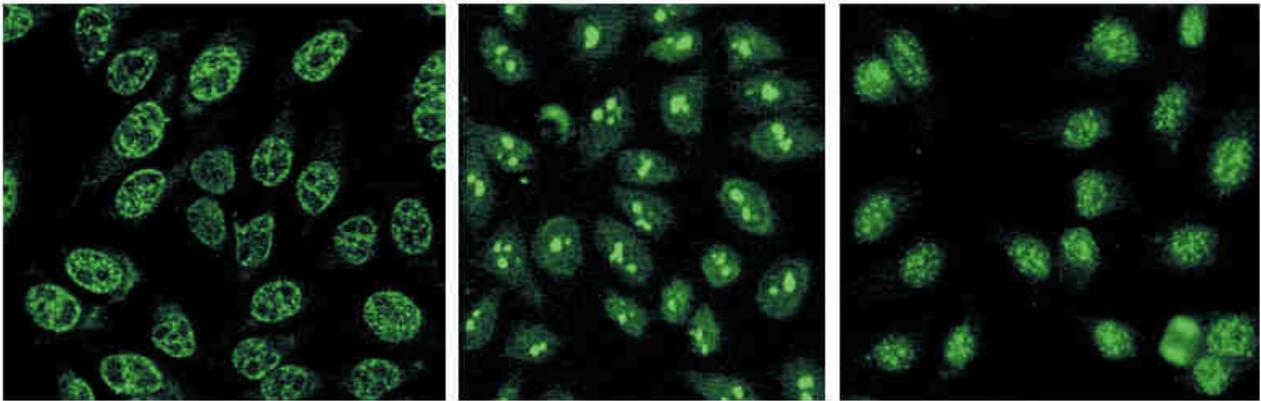
### **iii. Rôle des auto-anticorps**

Une majorité des patients (environ 90%) atteints de ScS présentent, dans leur sérum, des anticorps anti-nucléaires (AAN). Certains sont spécifiques de phénotypes cliniques au diagnostic ; ainsi les Ac anti-centromères (Ac anti-CENP) sont plutôt rencontrés dans les formes limitées de ScS (30 à 60%), les Ac anti topoisomérase de type I (ou Scl 70) dans les formes diffuses de la maladie (25 à 65% selon les séries). Ces auto-Ac sont également associés à certaines manifestations cliniques : les Ac anti-CENP sont ainsi davantage associés au risque de développer une HTAP, les Ac anti-topoisomérase de type I (topo I) une PID, les Ac anti-ARN polymérase III une crise rénale [58]. Certains auto-Ac sont également préférentiellement rencontrés selon l'origine ethnique ; les Ac anti-topo I et les anti-U3RNP sont par exemple plus fréquents chez les patients afro-américains alors que les Ac anti-CENP sont plus inhabituels dans cette population [59, 60, 61]. Il existe de nombreux autres auto-Ac,

non spécifiques, pouvant être rencontrés au cours de la ScS : Ac Anti-cellules endothéliales, Ac Anti-fibrilline 1, Ac Anti-MMP 1 & 3, Ac Anti-PDGFR, Ac Anti-Nag-2.

Le tableau 3 décrit les auto-Ac les plus souvent rencontrés au cours de la ScS ainsi que les phénotypes cliniques associés. Les données de la littérature restent controversées et le rôle pathogène des auto-Ac antinucléaires dans la pathogénie de la ScS n'a pas été encore clairement démontré. Cependant leur détection reste utile pour le diagnostic mais également pour déterminer le pronostic de cette pathologie. De nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension de la ScS mais la pathogénie claire de cette maladie, notamment celle médiée par les auto-Ag et les auto-Ac, demeure mal comprise.

**A**



**B**

Anticorps classiques	Caractéristiques cliniques
Anti-topo I	Forme cutanée diffuse de ScS
Anti-centromères	Forme cutanée limitée, HTAP
Anti-RNA polymérase I/II	Forme cutanée diffuse, crise rénale
Anti-PM Scl	Polymyosite, calcinose
Antifibrillarine (U3RNP)	Forme cutanée diffuse, atteinte d'organes
Anti-Th/To	Forme cutanée limitée, PID

**Tableau 3. Anticorps rencontrés au cours de la ScS. A : Aspects en immunofluorescence indirecte des AAN (de gauche à droite) Aspect moucheté rencontré dans 30% des ScS diffuses, suggérant la présence d'Ac anti-topo I. Aspect homogène retrouvé chez 25 à 50% des patients présentant un "overlap syndrom" associant myosite et ScS. Aspect d'Ac anti-centromères détectés dans 70 à 80% des patients avec une forme limitée de ScS, forme associée à un risque d'HTAP. B : Liste des Auto-Ac classiques dans la ScS.**

## 5. Grands principes de traitement

En premier lieu, il convient de sensibiliser le patient sclérodermique à diverses mesures générales :

- Alimentation variée et équilibrée, à adapter si besoin avec un nutritionniste en cas de troubles digestifs spécifiques ou de dénutrition
- Mesures de protection contre le froid, en particulier des extrémités pour limiter le phénomène de Raynaud et les ulcères digitaux
- Déconseiller formellement le tabagisme et autres substances ou médicaments vasoconstricteurs
- Poursuite d'une activité physique régulière associée dans certains cas à de la kinésithérapie ou de l'ergothérapie, afin de favoriser le maintien de la force musculaire et des amplitudes articulaires
- Soins dentaires réguliers et kinésithérapie en cas de limitation de l'ouverture buccale.
- Grossesse possible chez les femmes en âge de procréer, sous réserve d'une surveillance rapprochée, et de l'absence d'atteinte viscérale évolutive <sup>et/ou</sup> d'HTAP <sup>et/ou</sup> de ScS cutanée diffuse évoluant depuis moins de 4 ans.

Au côté de ces mesures générales, la majorité des objectifs thérapeutiques concerne les complications viscérales de la ScS. Le tableau 4 propose, à partir des recommandations de l'EULAR, une synthèse, par organe, des traitements actuellement proposés [62]. Les traitements spécifiques de l'HTAP et de la PID associées à la Scs seront détaillés dans un chapitre spécifique.

## Traitements spécifiques des atteintes de la ScS

<b>Vasculopathie périphérique (Raynaud et ses complications)</b>	Inhibiteurs calciques Analogues de la prostacycline Anti-agrégant plaquettaire Bosentan (prévention de la récurrence des ulcères digitaux) Sildénafil (étude SEDUCE en cours)
<b>Atteinte articulaire</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien Corticothérapie locale ou systémique (faible dose $\leq 15\text{mg/j}$ ) Méthotrexate
<b>Atteinte du tube digestif</b>	<u>Œsophage</u> : Inhibiteur de la pompe à protons, prokinétiques <u>Estomac</u> : Erythromycine (gastroparésie) <u>Grêle</u> : Octréotide (pseudo-obstruction intestinale chronique), Antibiotiques (pullulation microbienne)
<b>Crise rénale</b>	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Inhibiteurs calciques (HTA) Épuration extra-rénale Transplantation rénale
<b>Atteinte cardiaque</b>	Inhibiteurs calciques dihydropyridiniques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Anti-arythmique Transplantation cardiaque
<b>HTAP</b>	Oxygénothérapie Anticoagulants Diurétiques Epoprosténol et autres prostanoides Antagonistes des récepteurs de l'endothéline 1 Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 Transplantation cardio-pulmonaire
<b>PID</b>	Oxygénothérapie Immunosuppresseur Transplantation mono ou bi-pulmonaire

**Tableau 4. Principaux traitements proposés lors des atteintes d'organes au cours de la ScS.** HTAP : hypertension artérielle pulmonaire, PID : pneumopathie infiltrante diffuse.

## II. Les atteintes respiratoires au cours de la sclérodermie systémique

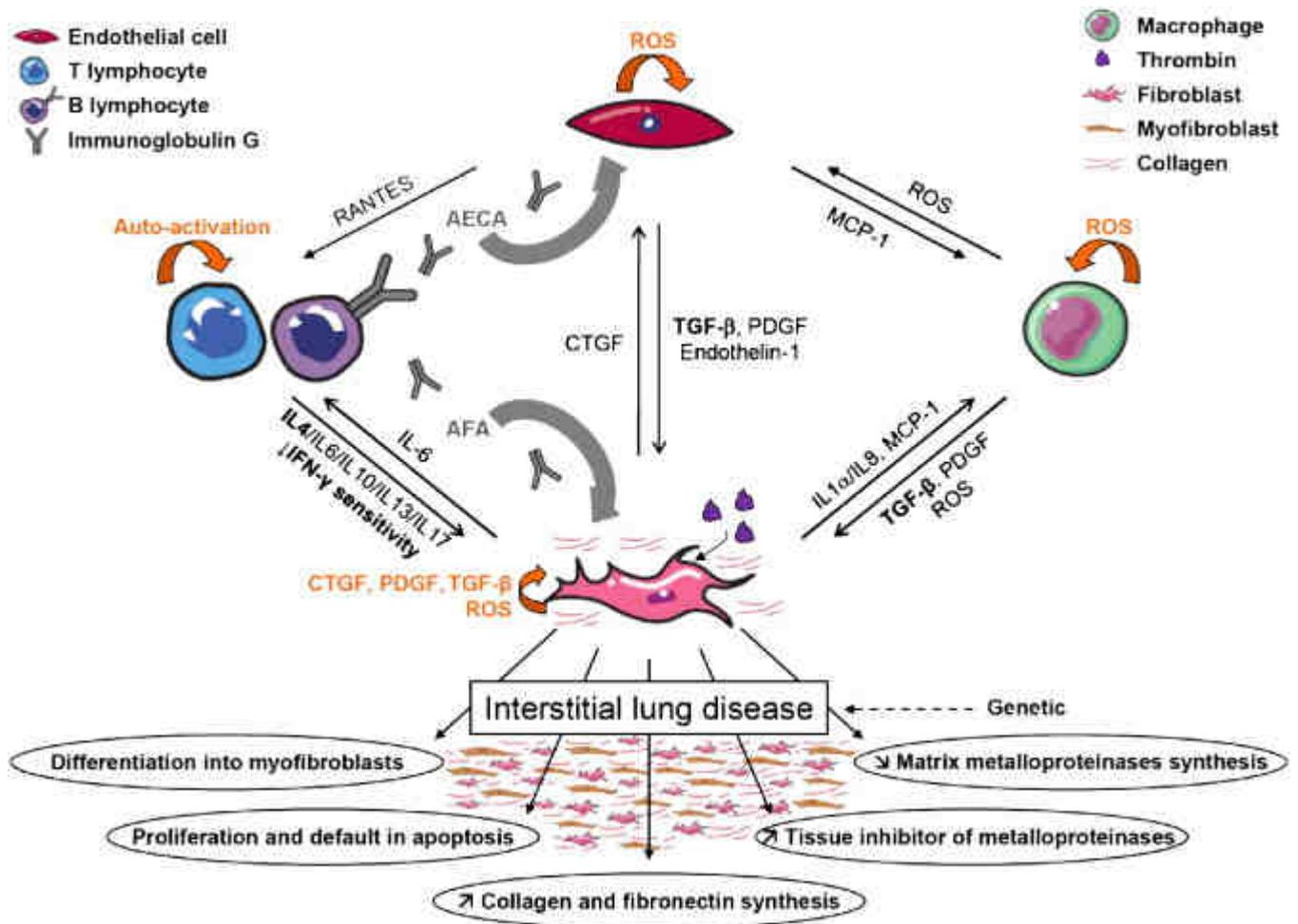
### 1. Pneumopathie infiltrante diffuse

#### a. Classification

Les PID décrites au cours de la ScS ont été définies sur la base des données cliniques et histopathologiques établies par *l'American Thoracic Society* et *l'European Respiratory Society* en 2002 [63] : la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), la pneumopathie interstitielle usuelle (UIP), le dommage alvéolaire diffus (DAD), la pneumopathie organisée (PO), la pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL), la pneumopathie d'hypersensibilité (PHS), la bronchiolite respiratoire avec PID. Parmi ces entités anatomocliniques, la PINS et l'UIP représentent la grande majorité des PID survenant au cours de la ScS (respectivement 77% et 11%) [64]. Les autres entités, notamment la PO et le DAD, sont rapportées au cours de la ScS mais restent exceptionnelles [64, 65] ; en revanche, la PIL et la bronchiolite respiratoire avec PID n'ont pas été décrites au cours de la ScS. Bouros et al. ont rapporté une série de 80 patients sclérodermiques avec une PID ayant bénéficié d'une biopsie chirurgicale, et ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre la sévérité des lésions histologiques et le pronostic de la PID. La biopsie pulmonaire n'est donc pas indispensable au cours de la PID de la ScS, excepté en cas de discordance entre le TDM thoracique et l'évolution clinique.

#### b. Physiopathologie

La physiopathologie est encore partiellement incomprise (Figure 1), associant diverses lésions : inflammatoires, destructrices et fibrosantes. L'excès de production de la MEC résulte d'interactions anormales entre les cellules endothéliales, les cellules mononucléées et les fibroblastes, à l'origine d'une synthèse de cytokines pro-fibrosantes par le fibroblaste.



**Figure 1. Physiopathologie de la PID associée à la ScS.** D'après Bussonne et Mouthon, *Autoimmun Rev.* 2011.

De façon similaire à la fibrose pulmonaire idiopathique, les lésions pulmonaires épithéliales et endothéliales semblent être précoces dans l'évolution de la maladie. Les LT semblent intervenir dans la phase « réparatrice » de la maladie en sécrétant des cytokines Th2, notamment l'IL-4, stimulant la prolifération des fibroblastes et une synthèse accrue de collagène. Cet aspect de la physiopathologie a été mis en évidence par le travail de Luzina et al [66], en démontrant que les LT CD8<sup>+</sup> intra-alvéolaires de patients sclérodermiques avec PID synthétisaient de l'IL-4, contrairement à ceux des patients sclérodermiques sans PID. Les LB sont également activés précocement au cours de la ScS, comme en témoigne l'apparition d'Auto-Ac spécifiques avant les premiers signes de la maladie. La production d'auto-Ac est à même de modifier le phénotype des fibroblastes vers une forme pro-fibrosante. Cependant, le rôle pathogène de ces auto-Ac n'est pas clairement établi ; ces derniers restent avant tout

utiles pour le diagnostic, sans pour autant méconnaître l'association entre l'Ac anti-topoisomérase I et la PID.

Le terrain génétique semble également jouer un rôle dans les lésions de fibrose pulmonaire : plusieurs phénotypes HLA ont été décrits en association avec la fibrose pulmonaire (HLA-DR3/DR52 et HLA DRB\*11).

A la différence de la fibrose pulmonaire idiopathique, la synthèse de l'IFN- $\gamma$ , puissant inhibiteur de la synthèse de la MEC synthétisé par le LT CD4+, n'est pas altérée au cours de la PID de la ScS ; cependant son effet inhibiteur sur le fibroblaste de patient ScS semble atténué [67].

Le stress oxydatif participe également à la physiopathogénie de la ScS. En effet il a été démontré *in vitro*, que les monocytes de patients sclérodermiques produisaient de grandes quantités d'anions superoxydes, comparés aux sujets sains [68]. De même, les fibroblastes cutanés de patients sclérodermiques synthétisent spontanément plus de ROS que les fibroblastes de sujets sains, sous la dépendance de la NADH oxydase. Le travail de Sambo et al a par ailleurs démontré que le sérum des patients ayant une ScS était à même d'induire la production de différents ROS mais également d'activer les cellules endothéliales et les fibroblastes [69].

### **c. Dépistage et diagnostic**

#### **i. Clinique**

Les signes cliniques évocateurs d'une PID sont souvent tardifs et peu spécifiques. Cependant l'interrogatoire du patient doit rechercher les notions d'asthénie, de dyspnée à l'effort, de toux sèche. Ces signes peuvent être méconnus du patient, conséquence d'une limitation des activités de la vie quotidienne secondaire aux atteintes cutané-articulaires de la ScS. Le clinicien doit par ailleurs prendre en compte la force musculaire, ainsi que l'ampliation thoracique du patient, potentiellement limitées par la sclérose cutanée du tronc, avant d'évaluer la fonction respiratoire du patient. L'examen clinique peut retrouver des râles crépitants « velcro », témoignant d'une fibrose pulmonaire. Les signes cliniques tels que la cyanose et les signes d'insuffisance cardiaque droite sont des signes de gravité, témoignant

d'une évolution terminale de la maladie. L'hippocratisme digital est en revanche exceptionnel au cours de la ScS.

Les PID sont particulièrement rencontrées dans les formes diffuses de ScS et leur progression survient assez souvent dans les 5 premières années suivant le diagnostic [70]. Le caractère souvent asymptomatique de cette complication associée à une prévalence élevée (16 à 100% selon les séries) justifie un dépistage systématique annuel par des tests non invasifs.

### **iii. Examens biologiques**

La présence d'Ac anti-topoisomérase I associée aux formes diffuses de ScS, doit faire craindre l'existence ou l'apparition d'une PID. De nombreux travaux, notamment l'étude récente des données du registre DUO, ont établi que la PID était plus fréquente chez les patients avec Ac anti-topoisomérase I (62%) que les patients avec Ac anti centromère (22%) [71].

La gazométrie artérielle peut être proposée dans les situations de décompensation cardiaque ou d'insuffisance respiratoire chronique, en tant que critère de gravité. Elle trouve également son utilité dans le suivi thérapeutique des patients atteints de PID ou d'HTAP et s'avère essentielle avant l'introduction d'une oxygénothérapie longue durée.

### **iv. Epreuves fonctionnelles respiratoires**

Des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) doivent être réalisées systématiquement au diagnostic et lors du suivi pour un dépistage précoce de la PID. Cet examen est utile au diagnostic mais également pour évaluer la sévérité de l'atteinte.

Le type de trouble ventilatoire le plus fréquemment rencontré (30 à 60% des cas) au cours de la ScS est un trouble ventilatoire restrictif (TVR) défini par une capacité pulmonaire totale (CPT) <sup>et/ou</sup> une capacité vitale forcée < 80% <sup>et/ou</sup> une capacité de transfert du dioxyde de carbone (TLCO) < 75% [72]. La majorité des auteurs s'accorde à dire qu'une altération précoce de la CVF est un marqueur fort en faveur d'une progression de la PID [73]. La CVF,

de la même manière que le TLCO, est un paramètre d'EFR d'intérêt pour évaluer la réponse au traitement mais également en tant que facteur pronostique : Steen et al [73] ont ainsi démontré que le taux de mortalité, chez des patients sclérodermiques avec PID et CVF <50% de la valeur prédite, était de 42 % à 10 ans du diagnostic. De même, Jegal et al. ont montré que le taux de survie à 5 ans, au sein de patients avec PINS et FPI, était altéré chez les patients ayant un TLCO < 60% <sup>et/ou</sup> une diminution d'au moins 10% de la CVF [74]. Cette baisse de la CVF est hautement prédictive de la mortalité à un an : un surcroît de mortalité apparaît dès 5 à 10% de baisse de la CVF (travail de Dubois et al [75], effectué à partir d'une cohorte de 1156 patients atteints de PFI). Wells et al (2008) [76] proposent, dans la PID de la ScS, de valider la CVF comme critère de suivi et d'évaluation de réponse au traitement. Ils recommandent de répéter les EFR tous les 3 à 6 mois lors du traitement et de retenir un seuil de variation de 5 à 10% de la CVF pour se prononcer sur la réponse au traitement. Le seuil de variation retenu pour le TLCO est de 15%, tenant compte d'une moins bonne reproductibilité de la mesure du TLCO chez un même patient. Ces seuils, appliqués à la PID de la ScS, ont initialement été validés dans la FPI par l'ATS [77].

Le TLCO reste néanmoins un paramètre important dans l'approche diagnostique, le suivi et la réponse au traitement de la PID associée à la ScS. Ainsi, une variation d'au moins 15% du TLCO à 3 ans des EFR au diagnostic, est associée à une diminution de la survie des patients traités pour une PID de type PINS (51 patients traités sur 57) [64]. Le taux de survie à 2 ans est de 25 % chez les patients avec une baisse significative du TLCO (correspondant à  $\Delta\text{TLCO} \geq 15\%$ ) alors qu'il reste à 100% chez les patients sans baisse de TLCO. Une valeur de TLCO abaissée au diagnostic (< 50%) semble également être un facteur de mauvais pronostic et associée à une diminution du taux de survie [78].

#### **v. TDM thoracique en haute résolution**

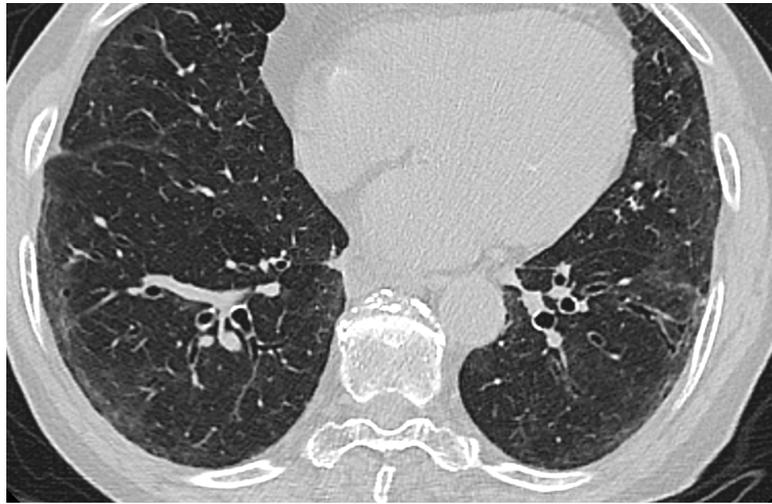
Le dépistage des lésions précoces de PID dépend des moyens d'investigation radiologiques : dans la série de Schurawitzki et al. [79], une PID était retrouvée chez 91% des patients ayant bénéficié d'un TDM, alors que seules 31% des radiographies thoraciques retrouvaient des anomalies compatibles avec le diagnostic de PID. Ainsi, la prévalence de la PID dans la ScS

dépend de l'examen radiologique : 56 % dans le cas de la radiographie thoracique et près de 90% pour le TDM.

Le TDM thoracique, très sensible et spécifique des atteintes parenchymateuses pulmonaires de la ScS, est un examen clé pour le diagnostic et le suivi des patients ScS avec PID [80, 81]. Il est donc licite d'effectuer un TDM thoracique de référence au diagnostic de ScS dans le cadre du dépistage de la PID ; cependant cet examen n'est pas répété de manière systématique en l'absence d'arguments témoignant d'une aggravation de la PID (paramètres EFR notamment). Quatre vingt cinq pourcents des patients avec une imagerie (TDM) thoracique normale au diagnostic ne développeront pas de PID à 5ans [81]. En l'absence de PID, cet examen peut être proposé au diagnostic et à deux et cinq ans d'évolution de la maladie.

L'aspect le plus fréquemment retrouvé au TDM dans la ScS est celui de la PINS, où la lésion dominante est constituée de verre dépoli, associé le plus souvent à des bronchectasies par traction et à des réticulations fines intra-lobulaires (Figure 2.A). La présence de cavités en rayons de miel peut être rencontrée mais reste souvent peu abondante. Ces lésions sont volontiers bilatérales, symétriques, avec une prédominance en périphérie, aux bases et en sous pleural. En revanche, dans le cas des UIP, 2<sup>e</sup> type de lésions rencontrées au cours de la ScS, les destructions en rayons de miel sont beaucoup plus fréquentes et constituent la lésion dominante, associées à des bronchectasies par tractions (Figure 2.B) [82]. Les lésions d'UIP prédominent volontiers aux bases et en périphérie des poumons. Il est important de préciser que le verre dépoli peut manquer dans les PINS car ce dernier est progressivement remplacé par de la fibrose [81]. D'autre part, un verre dépoli isolé peut également correspondre à une insuffisance ventriculaire gauche et orienter à tort le clinicien vers une PID spécifique de ScS. D'autres aspects, moins fréquents, sont décrits dans la ScS : pneumopathie d'inhalation, épaississements bronchiques, dilatations des bronches ou pneumopathie organisée.

**A**



**B**



**Figure 2. Images de PID reconstruées au cours de la ScS en TDM thoracique haute résolution. A : PINS de sclérodémie systémique. B : UIP de sclérodémie systémique.**

Le TDM est sensible et spécifique pour le diagnostic de PID, néanmoins toute « image » n'est pas une indication à traiter. En effet, la majorité des patients présentant des images au TDM compatibles avec une PID, sont asymptomatiques, sans anomalies aux EFR. La sanction thérapeutique doit également prendre en compte la clinique, les paramètres EFR et s'assurer de l'évolutivité de la PID. Cependant, l'extension de la PID au TDM est un facteur pronostique de survie. En effet Goth et al (2008) [83] ont montré, en définissant grâce au TDM et à la CVF le caractère étendu ou limité de la PID, qu'une PID étendue (> 20%) était de mauvais pronostic. Le taux de survie à 5 ans des patients avec PID étendue était de 40% vs 70% chez les patients ayant une atteinte limitée (étendue de la PID < 20%).

#### **vi. Lavage broncho-alvéolaire**

Pour la majorité des auteurs, le LBA n'a pas montré son intérêt dans le diagnostic, le suivi ou la décision thérapeutique des atteintes interstitielles pulmonaires de la ScS. La série de Remy-Jardin et al. retrouve un LBA anormal dans 50% des cas sans anomalies au TDM [84]. Néanmoins, la littérature rapporte des données témoignant d'une valeur pronostique de cet examen dans la PID. Selon Bouros et al (2002) [64], une alvéolite à éosinophiles (> 5%) dans le LBA serait un facteur de mauvais pronostic. Par ailleurs, le LBA dans la PID associée à la ScS n'a pas de spécificité particulière et est souvent de nature inflammatoire, avec une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles. Le LBA ne semble pas pertinent dans le diagnostic et le suivi des atteintes pulmonaires de la ScS ; en revanche, il retrouve toute sa valeur dans le diagnostic des autres étiologies d'aggravation de PID, notamment infectieuses.

#### **vii. Biopsie pulmonaire**

La principale étude (Bouros et al, 2002) [64] ne conclut pas en faveur de la biopsie pulmonaire dans le diagnostic des PID associées à la ScS. Cette étude a mis en évidence d'une part que la biopsie n'apportait pas, dans la majorité des cas, plus de renseignements que le TDM et d'autre part qu'il n'y avait pas de corrélation entre la sévérité des atteintes histologiques et l'évolutivité de la PID. Néanmoins, cet examen garde sa place dans certaines situations particulières : une discordance entre la clinique et l'imagerie thoracique et la

survenue d'un carcinome bronchique (le plus souvent de type adénocarcinome ou bronchiolo-alvéolaire) compliquant une fibrose pulmonaire [85].

#### **d. Pronostic**

Le pronostic des PID associées à la ScS est meilleur que celui de la FPI [86]. En effet, Le taux de survie à 5 ans est probablement aujourd'hui proche de 90% ; les derniers chiffres de 1994 (Wells et al., 1994) estimaient ce taux à 85% toutes formes confondues. En revanche, dans les formes diffuses de ScS avec PID sévère (CVF<55%), le taux de survie à 9 ans s'effondre à 38% [70]. Les principaux éléments du pronostic sont définis selon deux grands tableaux cliniques :

- une PID d'emblée sévère au diagnostic, basée sur des critères cliniques (dyspnée, râles crépitants), paramètres d'EFR (TLCO et/ou CVF < 70% valeur théorique), critères d'imagerie par TDM thoracique (extension de la PID définie par l'importance des plages de verre dépoli)
- ou une PID rapidement progressive définie par des paramètres d'EFR : perte de 10% ou plus de la CVF ou perte de 15% ou plus du TLCO, sur les douze mois précédents [73].

Ces éléments ont une importance pour définir le pronostic mais également pour décider d'un éventuel traitement. D'autres éléments ont été étudiés pour définir le pronostic de la PID liée à la ScS, notamment la biopsie pulmonaire et le LBA, mais il n'ya pas à ce jour d'arguments pour prendre ces paramètres en compte [64].

En pratique, il convient de dépister la PID lors du diagnostic de ScS par un examen clinique, des EFR ainsi qu'un TDM thoracique. Il n'existe pas de consensus établi pour définir la fréquence de répétition de ces examens ; néanmoins la gravité de cette atteinte justifie un dépistage systématique par EFR tous les ans. Ce suivi peut être rapproché à six mois ou moins en cas de PID évolutive <sup>et/ou</sup> responsable d'un TVR marqué (TLCO < 70%). Par ailleurs, en l'absence de PID au diagnostic ou de PID minime avec EFR normales, il n'est pas nécessaire de répéter tous les ans le TDM thoracique.

Indépendamment du taux de survie, la PID est devenue, avec l'HTAP, l'une des principales causes de mortalité de la ScS [13]. En effet, les décès liés à la crise rénale ont vu leur

fréquence diminuer ces trente dernières années, profitant de la découverte des IEC. Le pronostic dépend de l'existence d'une atteinte viscérale, en particulier pulmonaire, incluant la PID et l'HTAP.

Enfin, le clinicien doit également rester vigilant chez les patients sclérodermiques avec PID au risque de survenue d'un carcinome bronchique, le plus souvent de type adénocarcinome ou bronchio-alvéolaire [85].

#### **e. Traitement**

Avant d'aborder les traitements spécifiques de la PID liée à la ScS, il convient de rappeler l'importance des traitements symptomatiques, tels que l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire ou l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Il est également recommandé de proposer à ces patients une vaccination annuelle antigrippale ainsi qu'une vaccination antipneumococcique tous les 5 ans.

#### **i. Corticoïdes**

La corticothérapie est utilisée dans la PID de la ScS lors de la phase inflammatoire de la maladie (alvéolite), par analogie au traitement de la FPI, notamment pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Cependant, l'efficacité des corticoïdes n'a jamais été clairement démontrée dans la PID de la ScS. De plus, l'utilisation de fortes doses de corticostéroïdes est un facteur de risque de développer une crise rénale. L'ensemble de ces données de la littérature plaide pour une utilisation à dose faible de la corticothérapie ( $\leq 15$  mg/j), associée aux traitements de référence [87].

## **ii. Agents immunosuppresseurs**

### **1. Cyclophosphamide**

A ce jour, le cyclophosphamide est souvent considéré comme le traitement de référence malgré de nombreux travaux aux résultats hétérogènes et un niveau de preuve assez faible.

Le cyclophosphamide est un agent cytotoxique alkylant, utilisé dans la PID associée à la ScS depuis plus de quinze ans, pour ses propriétés immunosuppressives, notamment par la suppression de la synthèse lymphocytaire de cytokines et par la modulation de l'activité lymphocytaire.

Silver et al. ont été les premiers en 1993 à décrire l'efficacité du cyclophosphamide oral dans la PID associée à la ScS, avec une amélioration ou une stabilisation des volumes pulmonaires à 6 mois chez 93% des patients [88]. D'autres travaux rétrospectifs plus récents ont depuis suggéré l'effet bénéfique du cyclophosphamide oral ou IV, associé à une corticothérapie faible dose [89].

De plus, en 2000, White et al. [90] ont rapporté une série de 103 patients ScS dont 69 avec une alvéolite prouvée. L'évolution de ces patients traités par cyclophosphamide, était meilleure que les patients non traités, avec une stabilisation ou une amélioration de la CVF <sup>et/ou</sup> du TLCO mais également sur la survie médiane.

Cependant, deux grandes études prospectives récentes ont permis d'avancer dans l'évaluation du traitement de la PID associée à la ScS par cyclophosphamide (étude américaine SLS et anglaise FAST) [91]. Une étude contrôlée randomisée contre placebo a évalué l'effet du cyclophosphamide par voie orale (1mg/kg/j) dans la PID associée à la ScS. Le principal résultat est une différence significative en faveur du cyclophosphamide pour la variable CVF avec une différence moyenne ajustée à 12 mois de 2,53%. En revanche, il n'y avait pas de différence concernant le TLCO. De plus, cette différence significative pour la CVF n'était plus constatée à deux ans de suivi [92].

La seconde étude prospective (étude anglaise FAST), menée en 2006 par Hoyles et al. [93], a porté sur l'évaluation de 6 bolus mensuels de cyclophosphamide (600mg/m<sup>2</sup>) avec un relais

par azathioprine (2,5 mg/kg/j) incluant 45 patients. Cet essai n'a pas montré de bénéfice en faveur du traitement.

Néanmoins, certaines données récentes rétrospectives ont relancé l'intérêt du cyclophosphamide dans le traitement de la PID [94, 95]. Ainsi, les données françaises rapportées par Bérezné et al. sont à l'origine d'une nouvelle étude française randomisée multicentrique débutée en 2012, évaluant le cyclophosphamide versus placebo chez des patients avec une PID évolutive (aggravation des paramètres EFR dans l'année précédente) [89].

## **2. Mycophenolate mofétil**

Le mycophenolate mofétil (MMF) est une molécule récente, utilisée dans la ScS, pour ses propriétés immunosuppressives mais également pour son action anti-fibrosante. Une méta-analyse récente [96], incluant 69 patients à partir de 6 études dont une prospective, a montré l'intérêt de cette molécule dans la PID associée à la ScS. Les objectifs primaires de cette méta-analyse étaient la tolérance et l'efficacité du MMF, basés pour cette dernière sur la CVF et le TLCO avant et après traitement. Les résultats montrent ainsi une excellente tolérance, avec une seule infection sévère et une bonne efficacité sur la CVF et le TLCO, avec une stabilisation de ces paramètres. Ces données, basées pour la majorité sur des études rétrospectives, demandent à être confirmées par des essais randomisés multicentriques.

## **3. Azathioprine**

Il existe peu de données évaluant l'azathioprine (AZT) seul dans le traitement de la PID liée à la ScS. Une étude de 1979, incluant 19 patients, montrait une aggravation de la PID [97]. Plus récemment, le travail de Nadashkevich et al. montrait une détérioration de la CVF et du TLCO dans le groupe recevant de l'AZT versus cyclophosphamide [94].

#### **4. Méthotrexate**

Deux essais prospectifs randomisés en double aveugle versus placebo ont évalué le méthotrexate dans le traitement de la ScS [98, 99]. Ces essais ont montré des résultats significatifs au niveau de l'atteinte cutanée. En revanche aucun effet bénéfique n'a été mis en évidence sur la fonction respiratoire, évaluée sur la valeur du TLCO.

#### **iii. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

Plusieurs études non randomisées ont suggéré un effet bénéfique de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) dans les atteintes cutanées et pulmonaires de la ScS [100, 101]. Ces premiers résultats ont motivé des essais à plus grande échelle, notamment l'étude américaine ASSIST évaluant la tolérance et l'efficacité de l'HSCT comparé à un bolus IV mensuel de cyclophosphamide pendant 6 mois (dose  $1\text{g/m}^2$ ). Cette étude ciblait des patients atteints d'une forme sévère de ScS cutanée diffuse. Dix patients ont été inclus dans le groupe HSCT et neuf dans le groupe contrôle. La tolérance a été satisfaisante dans les deux groupes avec deux infections dans le groupe HSCT (septicémie à *micrococcus* et une réactivation CMV) et une infection cutanée (cellulite) dans le groupe contrôle. Les premiers résultats de phase II ont confirmé l'effet bénéfique de l'HSCT, suggéré par de précédentes études, à savoir une amélioration de la CVF et des volumes respiratoires évalués au TDM dans le groupe HSCT, par rapport au groupe contrôle (progression de la PID sur les paramètres CVF et TDM). Le groupe HSCT bénéficiait ainsi d'une amélioration de 34% de la CVF à 6 mois du début du traitement comparé au groupe contrôle (-10% à 6 mois de la CVF). En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le TLCO et la CPT. Sept patients du groupe contrôle ont pu bénéficier d'une HSCT, en moyenne 14 mois après le début du cyclophosphamide, permettant également une amélioration de la fonction respiratoire. Ce bénéfice, sur la CVF et les données du TDM, persistait après 2 ans de suivi dans le groupe HSCT. En revanche il n'y avait aucun bénéfice sur le TLCO et la CPT.

Ces résultats sont prometteurs, plaçant l'HSCT comme un traitement potentiel des formes sévères de ScS cutanée diffuse.

#### **iv. Agents anti-fibrosants**

De nombreux agents anti-fibrosants ont été testés dans la ScS, avec des résultats globalement négatifs.

La D-Penicillamine, utilisée au cours des années 1970, a montré des effets bénéfiques sur la sclérose cutanée et la survie sur une étude rétrospective [102]. Cependant, les effets toxiques de ce traitement limitent aujourd'hui son utilisation.

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'interféron  $\gamma$ , utilisé pour sa propriété de puissant inhibiteur de la synthèse de collagène par le fibroblaste. Parmi les six études réalisées, quatre ont montré un effet bénéfique de cette molécule sur la sclérose cutanée (amélioration du score de Rodnan). Dans la seule étude prospective randomisée [103], l'interféron  $\gamma$  améliorait l'atteinte cutanée mais n'avait aucun effet bénéfique sur la PID.

Une seule étude prospective randomisée a évalué l'efficacité de l'interféron  $\alpha$  [104], essai négatif avec une aggravation de la PID.

#### **v. Perspectives thérapeutiques**

Plusieurs axes thérapeutiques sont ou ont été explorés dans le traitement de la ScS. L'essai BUILD-2 évaluant le bosentan dans le traitement de la PID associée à la ScS a été négatif [105]. Les données de l'étude BUILD-3 en 2010 dans la PID ne semblent pas modifier ce premier message.

Les anticorps monoclonaux anti TGF- $\beta$  n'ont pas démontré leur efficacité dans un essai de phase I/II chez l'homme [106]. Les résultats concernant l'imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase, restent pour le moment décevants sur les résultats préliminaires des études ouvertes.

Les anticorps monoclonaux anti- TNF ne semblent pas être un traitement à proposer dans la PID et plus largement au cours de la ScS, compte tenu de cas rapportés d'exacerbations fatales de PID [107].

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Actuellement, sur 3 études ouvertes et 1 randomisée, les résultats semblent prometteurs concernant l'atteinte cutanée et à confirmer dans la PID. En effet, Daoussis et al [108] ont montré une amélioration significative de la CVF et du TLCO (respectivement +10,2% et +19,5%) chez des patients ayant une ScS cutanée diffuse avec PID, traités par rituximab, alors que le groupe contrôle voyait sa fonction respiratoire se dégrader (- 5% pour la CVF et -7,5% pour le TLCO). Ces résultats concernant la CVF et le TLCO n'ont pour autant pas été confirmés depuis.

#### **vi. Transplantation pulmonaire**

La transplantation pulmonaire doit être envisagée dans certaines situations, notamment en cas de PID réfractaire évolutive, et en l'absence d'autre atteinte viscérale sévère, notamment digestive, et en l'absence d'ulcère digital. Il est important de préciser que ce traitement ne semble pas s'accompagner d'une surmortalité chez les patients sclérodermiques par rapport aux patients transplantés pour une FPI ou une HTAP idiopathique [109].

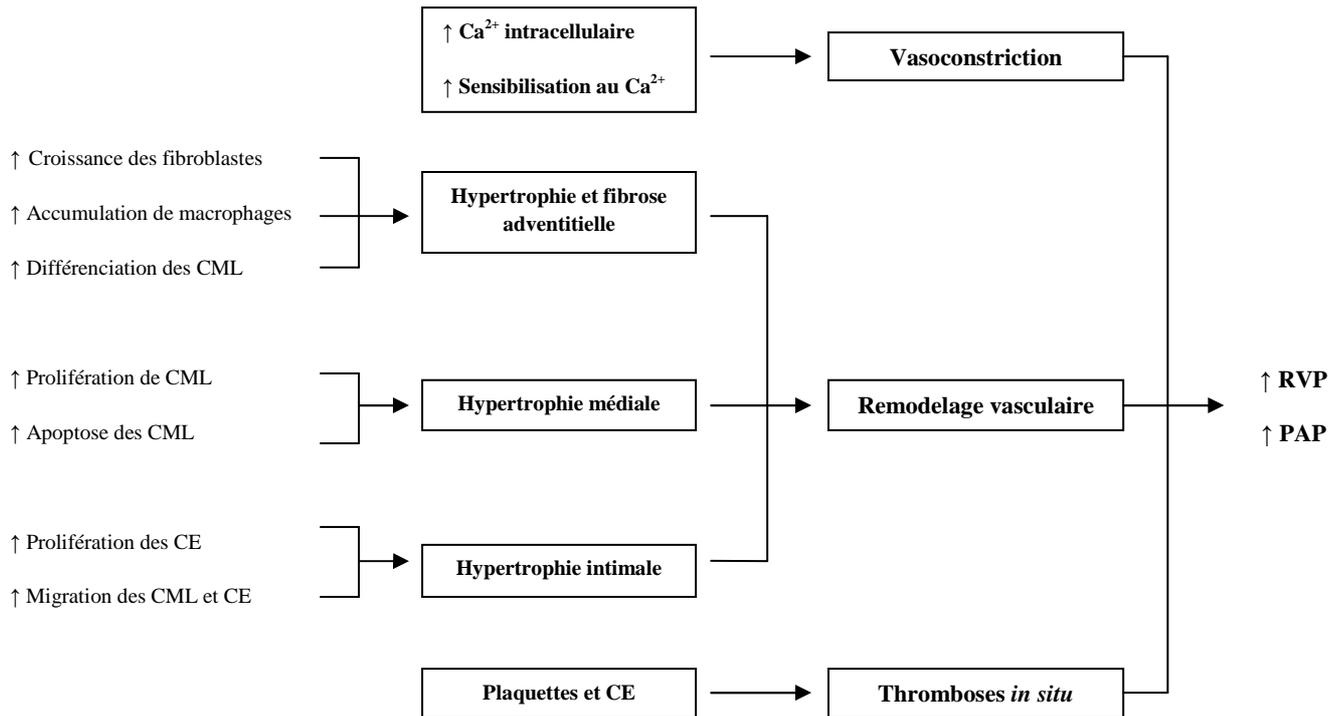
## **2. Hypertension artérielle pulmonaire**

### **a. Physiopathologie**

Les trois mécanismes principaux de l'HTAP liée à la ScS (HTAP-ScS) sont comparables à ceux décrits dans l'HTAP idiopathique, à savoir la vasoconstriction artérielle pulmonaire, les phénomènes de remodelage vasculaire pulmonaire et la thrombose in situ des vaisseaux pulmonaires. L'inflammation et le stress oxydatif participent également à cette physiopathologie ; il est probable que les cellules mononucléées jouent un rôle dans la prolifération endothéliale, celle des CML mais également celle des fibroblastes, en synthétisant diverses cytokines ou chémokines.

La dysfonction endothéliale est un des autres mécanismes clés de l'HTAP. Les cellules endothéliales artérielles pulmonaires ont un phénotype anormal, à l'origine d'un excès de synthèse de médiateurs vasoconstricteurs (endothéline 1 entre autres) et d'un défaut de production de molécules vasodilatatrices, notamment le NO et la prostacycline.

La prolifération, la diminution de l'apoptose et la contraction anormale des CMLV participent au remodelage vasculaire, conduisant à une obstruction progressive du lit artériel pulmonaire. Cette angiogénèse anarchique est à l'origine de la formation de lésions plexiformes, sous l'influence de nombreux facteurs de croissance tels que le VEGF, le PDGF ou encore le TGF  $\beta$  [110]. Sur le plan histologique, cette artériopathie est une panvasculopathie, touchant les 3 tuniques des vaisseaux artériels pulmonaires, caractérisée par une hypertrophie médiale, une hypertrophie intimale ainsi qu'une hypertrophie et une fibrose de l'adventice [111]. La figure 3 résume les mécanismes généraux de l'HTAP.



**Figure 3. Principaux mécanismes physiopathologiques intervenant dans l'HTAP.** CE : cellules endothéliales ; CML : cellules musculaires lisses ; PAP : pression artérielle ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires. D'après Mandegar et al., *Microvasc Res.* 2004.

## b. Dépistage et diagnostic

### i. Clinique

Le symptôme majeur de l'HTAP est la dyspnée à l'effort, puis au repos tardivement. Une asthénie précoce mais non spécifique peut précéder la dyspnée de plusieurs mois. D'autres signes cliniques sont à rechercher mais ils représentent pour la plupart des signes de gravité car d'apparition tardive : signes d'insuffisance cardiaque droite, douleurs thoraciques angineuses (ischémie du VD), lipothymies et syncopes, hémoptysies, dysphonie liée à une compression récurrentielle gauche par l'artère pulmonaire dilatée (syndrome d'Ortner). L'auscultation cardiaque peut retrouver un souffle systolique d'insuffisance tricuspидienne fonctionnelle, un souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire ou un éclat du B2 au foyer pulmonaire.

## **ii. Test de marche de 6min et indice de Borg**

La réalisation du test de marche de 6 minutes (T6M) avec mesure de la saturation en oxygène et estimation de la dyspnée par l'indice de Borg permet l'évaluation de la capacité fonctionnelle cardio-pulmonaire lors d'un effort à un niveau sous-maximal. Ce test a été initialement validé dans l'HTAP idiopathique en tant que facteur pronostique, mais également comme critère de réponse au traitement et est par ailleurs corrélé à la survie des patients [112]. Ce test est utilisé et recommandé en pratique clinique dans la PID mais surtout dans l'HTAP de la ScS, notamment pour évaluer la réponse au traitement (cas de l'HTAP). Néanmoins, l'apport de ce test dans l'évaluation cardio-respiratoire du patient sclérodermique est largement débattu dans la littérature [113, 114]. Ces études pointent les limites de ce test, le T6M dépendant notamment de facteurs tels que l'âge, le sexe, la taille et le poids [115]. Chez les patients sclérodermiques, ce test peut être affecté par des facteurs indépendants du statut cardio-respiratoire, comme la présence d'une artériopathie des membres inférieurs, d'une myopathie ou encore d'un tableau articulaire invalidant....De plus, le T6M peut être impacté par d'autres types d'atteintes et n'est pas spécifique d'une pathologie respiratoire précise, une atteinte interstitielle pouvant co-exister avec une HTAP chez un même patient. L'évaluation d'une réponse à un traitement ne peut donc s'appuyer sur ce seul type de test non invasif.

## **ii. Examens biologiques**

Le dosage sérique du NT-proBNP semble être un test biologique d'intérêt dans le dépistage de l'HTAP chez les patients ScS. Plusieurs travaux ont établi que ce dosage était un marqueur pronostique chez les patients atteints d'HTAP idiopathique. Un taux élevé de NT-pro BNP est ainsi corrélé à un taux de survie moindre.

Par ailleurs, les patients ScS avec un taux de NT-proBNP élevé sont plus à risque de développer une HTAP [116]. Le travail récent de Thakkar et al. [117] va dans ce sens, en démontrant que les patients ScS avec HTAP ont un taux de NT-proBNP plus élevé et propose d'associer ce paramètre biologique dans la démarche de dépistage annuel de l'HTAP en complément de l'ETT.

### **iii. Epreuves fonctionnelles respiratoires**

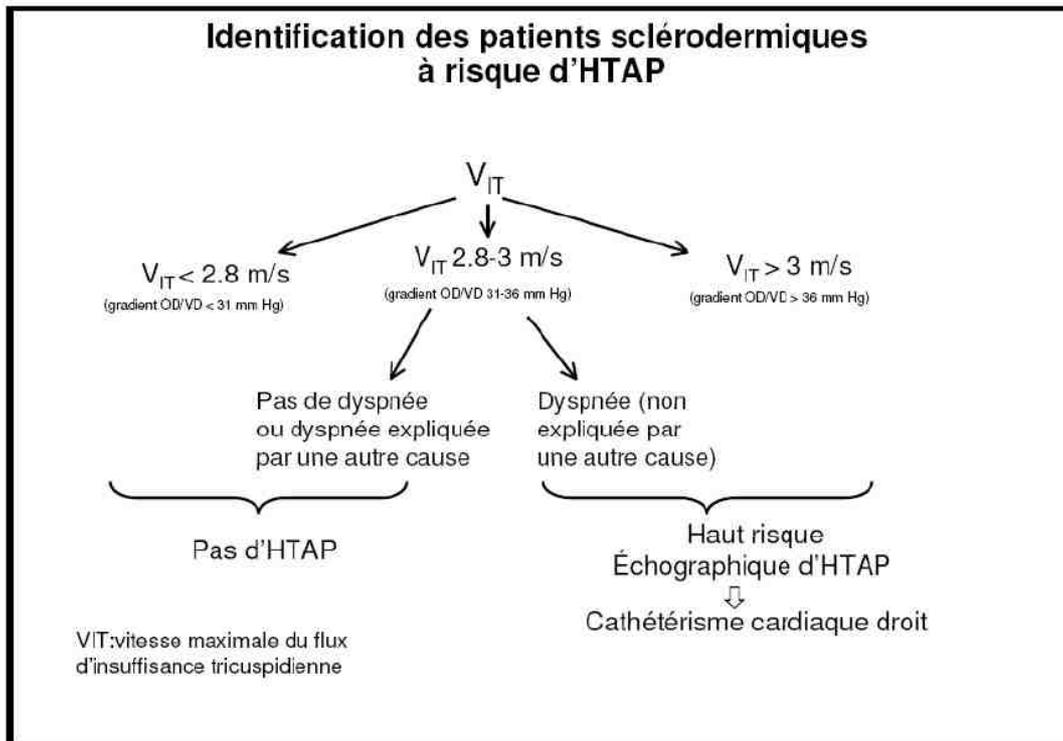
Les EFR sont avant tout destinées au dépistage de la PID associée à la ScS. Cet examen demeure néanmoins un bon outil de dépistage de l'HTAP : les patients avec un TLCO < 60 % isolé sans réduction significative des volumes pulmonaires (CVF > 75 %) sont suspects d'HTAP ou de développer une HTAP à court terme. De plus, un rapport CVF/TLCO > 1,8 est suspect d'HTAP [118].

### **iv. Echographie cardiaque trans-thoracique**

L'ETT est l'examen de référence pour le dépistage de l'HTAP chez les patients sclérodermiques. Les recommandations internationales actuelles proposent un dépistage systématique de l'HTAP chez tout patient sclérodermique [119]. Hachulla et al. ont récemment démontré l'intérêt de ce dépistage systématique et d'un diagnostic précoce. En effet, les taux de survie à un, trois, cinq et huit ans pour les patients ayant une HTAP diagnostiquée dans un programme de dépistage annuel sont meilleurs (respectivement 100%, 81%, 73% et 64%) comparés aux patients diagnostiqués suite à l'apparition de symptômes liés à l'HTAP (respectivement 75%, 31%, 25% et 17%).

Actuellement, le dépistage de l'HTAP repose sur un algorithme proposé en 2009 par Hachulla et al. [120]. Cet algorithme tient compte de la vitesse maximale de la fuite tricuspидienne (VIT) pour calculer le gradient entre l'oreillette droite et le ventricule droit, selon la formule de Bernouilli ( $4V^2$ ). La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPS) peut alors être estimée en tenant compte de la pression auriculaire droite. D'autres signes échographiques sont à rechercher, en tant que signes de gravité, à savoir la dilatation des cavités droites, la présence d'un épanchement péricardique, ou un septum inter-ventriculaire paradoxal.

Une VIT supérieure à 3m/s (soit un gradient de pression entre l'oreillette droite et le ventricule droit > 36 mmHg et à une PAPS estimée > 40mmHg) est suspecte d'HTAP et un cathétérisme cardiaque droit de confirmation doit alors être réalisé. De même, tout patient sclérodermique avec une VIT comprise entre 2,8 et 3m/s avec une dyspnée inexpliquée par une autre cause est suspect d'HTAP ; un cathétérisme cardiaque droit doit être effectué (Figure 4).



**Figure 4. Algorithme de dépistage de l'HTAP au cours de la sclérodermie systémique, proposé par Hachulla et al.** D'après Hachulla et al., *Arthritis Rheum* 2009.

#### v. Cathétérisme cardiaque droit

Le cathétérisme cardiaque droit est l'examen de référence pour confirmer l'HTAP, en mesurant la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm). Une HTAP est confirmée lorsque le cathétérisme cardiaque droit retrouve une PAPm > 25mm Hg au repos, avec une pression capillaire pulmonaire bloquée ≤ 15mm Hg. Cet examen permet également de donner des éléments pronostiques, notamment en déterminant l'index cardiaque, la pression auriculaire droite, les résistances vasculaires pulmonaires et la saturation en oxygène du sang veineux mêlé. De plus, un test pharmacologique au NO, puissant vasodilatateur, peut être effectué au cours de l'examen. Seuls les patients répondeurs au NO (chute de la PAPm d'au moins 10 mmHg, pour atteindre une valeur ≤ 40 mmHg) peuvent parfois bénéficier d'un traitement par inhibiteur calcique à fortes doses. Il faut néanmoins préciser que cette situation est exceptionnelle au cours de la ScS (environ 1%).

La PID peut être à l'origine d'une augmentation des pressions artérielles pulmonaires quand il existe une hypoxémie. Ces cas correspondent au groupe 3 de la classification des HTAP.

Cependant, dans certains cas, une HTAP dite disproportionnée peut accompagner la PID associée à la ScS, correspondant à une PAPm  $\geq 35$  mmHg.

Or, la fréquence de survenue d'une PID dans l'évolution de la ScS est élevée, avec une évolution pour certaines d'entre elles vers une insuffisance respiratoire chronique avec hypoxie faisant le terrain de l'hypertension pulmonaire [73]. Dans ce contexte, la PAPm au cathétérisme cardiaque droit est habituellement inférieure à 35 mmHG, avec un index cardiaque conservé (sauf cardiopathie associée). Il faut préciser, dans cette situation, que l'atteinte parenchymateuse pulmonaire est souvent sévère avec des volumes pulmonaires (CVF) habituellement inférieurs à 50 % de la théorique [118].

En conséquence, chez un patient avec une PID présentant aux EFR une baisse significative des volumes pulmonaires, avec une PAPm  $> 35$  mmHg au cathétérisme cardiaque droit, on peut considérer l'hypertension pulmonaire comme « disproportionnée ». Ce cas particulier pose la question d'une authentique HTAP associée à une PID.

Enfin, l'intérêt du cathétérisme cardiaque droit est d'éliminer les autres étiologies d'hypertension pulmonaire, notamment les cas d'HTAP post-capillaire, consécutifs à une cardiopathie gauche, complication non exceptionnelle au cours de la ScS.

### **c. Cas particulier de la maladie veino-occlusive**

La maladie veino-occlusive (MVO), complication rare et probablement sous-estimée, est un des diagnostics différentiels de l'HTAP au cours de la ScS. Cette complication est à connaître du clinicien car elle représente une contre indication à l'utilisation de l'époprosténol, et plus largement à tous les vasodilatateurs actuellement disponibles, du fait d'un risque d'œdème aigu pulmonaire. Tout comme l'HTAP, la MVO fait partie des atteintes vasculaires pulmonaires de la ScS, néanmoins sa physiopathologie est différente. LA MVO appartient au groupe 1 des HTAP et son principal mécanisme physiopathologique est représenté par une prolifération intimale et une fibrose des veines et veinules intrapulmonaires, s'étendant parfois au lit artériel. Cette prolifération conduit à une obstruction progressive des veines pulmonaires, à l'origine d'un œdème pulmonaire avec tableau clinique de défaillance

cardiaque gauche et signes radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche, excepté les signes d'ETT. Plusieurs signes doivent alerter le clinicien :

- Existence d'une hypoxie sévère
- Présence d'un épanchement pleural
- Présence d'adénopathies médiastinales
- Existence d'une DLCO effondrée
- Découverte d'une hémorragie alvéolaire occulte au LBA
- Présence d'épaississements des septas interlobulaires
- Présence d'opacités en verre dépoli centrolobulaire avec parfois aspect de nodules floconneux
- Apparition d'un OAP suite à l'introduction d'un vasodilatateur.

#### **d. Pronostic**

Le pronostic de l'HTAP, toutes causes confondues, est redoutable, avec une médiane de survie à 3 ans en l'absence de traitement [121] et représente aujourd'hui la première cause de mortalité dans la ScS [13]. L'HTAP associée à la ScS se distingue des autres causes par sa gravité, avec un risque de décès 4 fois supérieur à celui d'une HTAP idiopathique [122]. Des traitements vasodilatateurs pulmonaires spécifiques sont maintenant disponibles depuis quelques années comportant des prostanoides, des inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline-1, des inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 ; cependant si ces traitements contribuent parfois à bloquer l'évolution de l'HTAP, ils ne sont pas pour autant curatifs. En effet, ces traitements ne semblent pas modifier le pronostic de cette complication avec une survie à 3 ans proche de 50% [123]. Certains marqueurs sont associés à un mauvais pronostic de l'HTAP de la ScS, notamment le sexe masculin, un âge avancé au diagnostic, la présence d'un épanchement péricardique, la sévérité de la dyspnée et des paramètres hémodynamiques (ETT et cathétérisme cardiaque droit).

## **e. Traitement**

Avant d'aborder les traitements spécifiques de l'HTAP, une première partie sera consacrée aux mesures générales et au traitement conventionnel. Par ailleurs, il est important de souligner que les traitements immunosuppresseurs, tels que les corticoïdes ou le cyclophosphamide, n'ont pas de place dans le traitement de l'HTAP de la ScS, contrairement à certains cas d'HTAP associée au lupus érythémateux disséminé.

### **i. Mesures générales et traitement conventionnel**

Les mesures générales visent notamment à limiter les efforts et à éviter les séjours en altitude, et plus globalement à limiter au maximum toutes les situations ou activités à même de majorer l'hypoxie. La grossesse est contre indiquée et les patientes souffrant d'une HTAP doivent bénéficier d'une contraception efficace, en évitant les œstro-progestatifs car thrombogènes. De même, toute intoxication tabagique ou prise d'anorexigènes sont formellement déconseillées.

A côté de ces mesures générales et par analogie au traitement de l'HTAP idiopathique, d'autres approches thérapeutiques peuvent être proposées.

L'anticoagulation est à proposer chez les patients sclérodermiques avec HTAP, bien qu'aucune étude prospective n'ait été réalisée. Il est admis un objectif d'INR entre 2 et 2,5 dans les HTAP de classe II à IV de la NYHA, néanmoins on peut proposer un objectif plus bas (entre 1,5 et 2) chez les patients sclérodermiques compte tenu de la fréquence des atteintes digestives spécifiques de la ScS exposant à un risque hémorragique accru.

L'oxygénothérapie est nécessaire chez les patients hypoxiques au repos (inférieure à 60 mmHg) ou à l'effort.

Les diurétiques (furosémide et spironolactone) ont leur place en présence de signes d'insuffisance cardiaque. Leur prescription doit rester prudente hors de ces indications, compte tenu du risque d'hypovolémie, induisant alors une baisse du débit cardiaque.

Les inhibiteurs calciques (diltiazem, nifédipine, nicardipine) sont à réserver à la petite proportion de patients HTAP répondeur au NO, situation exceptionnelle au cours de la ScS (moins de 1%).

## **ii. Traitement spécifique**

Les traitements utilisés dans l'HTAP associée à la ScS sont les mêmes que ceux utilisés chez les patients atteints d'HTAP idiopathique.

- **Prostacycline : époprosténol**

L'époprosténol est le traitement de référence dans les HTAP avec dyspnée de classe III et IV de la NYHA. Une étude randomisée contre placebo a montré l'efficacité de cette molécule dans l'HTAP de la ScS, en améliorant le périmètre de marche, la dyspnée (échelle NYHA) mais également les paramètres hémodynamiques [124]. Le principal inconvénient de cette molécule est le risque infectieux compte tenu de la nécessité d'une voie veineuse centrale pour son administration. Par ailleurs, il faut rappeler le risque d'OAP lors de l'introduction du traitement chez les patients avec une MVO.

- **Analogue de la prostacycline : Iloprost et tréprostinil**

L'iloprost IV, bien qu'utilisé par certaines équipes, n'a pas reçu d'AMM pour le traitement de l'HTAP. En revanche, l'iloprost par aérosol a une AMM européenne pour les HTAP idiopathiques et familiales en classe fonctionnelle III, avec un gain notable au T6M [125]. Le patient devra être informé du nombre conséquent d'aérosols quotidiens (au moins 6).

Le tréprostinil, administré par voie sous cutanée, a obtenu l'AMM européenne pour les HTAP idiopathiques en classe fonctionnelle III, avec un gain au test de marche de 6 min [126]. Ce traitement peut engendrer des réactions douloureuses au point d'injection, pouvant limiter l'utilisation et les augmentations de posologie.

- **Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (ET-1)**

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs A et B de l'ET-1 et a été le premier traitement utilisable par voie orale, en montrant son efficacité sur les paramètres hémodynamiques, la dyspnée et le T6M [127]. Il est indiqué dans l'HTAP de classe fonctionnelle II et III, idiopathique ou associée à la ScS. Il est également indiqué dans la prévention des récurrences des ulcères digitaux chez les patients sclérodermiques, ce qui peut être intéressant chez certains patients. La posologie est de 62,5 mg deux fois/jour pendant quatre semaines, puis de 125 mg deux fois/jour au long cours. Ce traitement nécessite un bilan hépatique mensuel, compte tenu du risque de cytolysé hépatique (10% des cas environ).

Le sitaxsentan, antagoniste sélectif des récepteurs de type A de l'ET-1, a été retiré du marché en décembre 2010, compte tenu de la survenue de cas d'hépatites sévères dont deux mortelles.

L'ambrisentan est un autre antagoniste, sélectif des récepteurs de type A de l'ET-1. Un essai randomisé incluant 202 patients, menée sur 12 semaines a montré son efficacité en améliorant le T6M, l'hémodynamique et la dyspnée chez les patients en classe fonctionnelle II et III NYHA. Ce traitement a l'AMM pour l'HTAP idiopathique ou associée aux connectivites en classe fonctionnelle II ou III NYHA. La posologie usuelle de l'ambrisentan est de 5mg/jour, avec une possibilité d'augmenter la posologie à 10 mg dans la ScS. La surveillance mensuelle du bilan hépatique est recommandée, bien que ce traitement semble mieux toléré au niveau hépatique.

- **Inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5**

Les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 freinent la dégradation intra-cellulaire de la guanosine cyclique monophosphate (GMPc) et favorisent l'action vasodilatatrice du monoxyde d'azote.

Le sildénafil a l'AMM pour le traitement de l'HTAP idiopathique et associée aux connectivites en classe fonctionnelle II ou III NYHA, à la posologie optimale de 60 mg/jour répartie en trois prises. L'étude de Galié et al. [128], incluant 278 patients, a montré à 12 semaines une efficacité du sildénafil sur l'hémodynamique, le T6M et la dyspnée. Aucune surveillance biologique n'est recommandée pour ce traitement.

Les données, bien que peu nombreuses, concernant le tadalafil et le vardénafil sont encourageantes. En effet l'étude PHIRST de Galiè et al. a montré l'efficacité du tadalafil (posologie 40 mg/j) dans l'HTAP pour la tolérance à l'effort, la qualité de vie et l'évolution clinique. Dans une étude récente de 66 patients durant 24 semaines, le vardénafil à la dose de 5mg/j a permis une amélioration de l'hémodynamique, du T6M, de la dyspnée ainsi que de l'évolution clinique [129]. Il est important de préciser que le vardénafil n'a pas encore d'AMM européenne pour le traitement de l'HTAP, au contraire du tadalafil.

### **iii. Traitements non médicamenteux**

- **Septostomie atriale :** ce geste est à discuter chez les patients réfractaires à la prostacycline IV ou en attente de transplantation car il reste palliatif.
- **Transplantation bi ou cardio pulmonaire :** à proposer sous réserve de l'absence de contre-indication, et en cas de dyspnée stade IV ne répondant pas au traitement conventionnel ainsi qu'aux nouvelles molécules disponibles à ce jour. Il est intéressant de noter que les patients sclérodermiques avec HTAP ont un taux de survie post transplantation semblable aux patients transplantés pour une autre indication (environ 60% à 2 ans) [109].

### **3. Autres atteintes respiratoires et thoraciques au cours de la sclérodermie systémique**

D'autres atteintes thoraciques et parenchymateuses pulmonaires ont été décrites au cours de la ScS : dilatations ou épaissements bronchiques, et parfois aspects de bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée ou BOOP [130]. Les atteintes pleurales et péricardiques sont rares. En effet, dans une étude effectuée chez 58 patients sclérodermiques, seuls 4 patients présentaient une pleurésie (7%) avec une prédominance dans la forme diffuse de la maladie (10%). En revanche, dans cette même série de patients, l'atteinte péricardique était plus fréquente (17% des patients) [131].

Si la PID associée à la ScS demeure une complication fréquente, il est important d'éliminer dans certains cas d'éventuels diagnostics différentiels de PID, notamment médicamenteuse ou infectieuse, d'autant plus chez les patients ayant un traitement immunosuppresseur. Par ailleurs, il est établi que l'atteinte œsophagienne liée à la ScS est source d'authentique pneumopathie d'inhalation. La fibroscopie bronchique avec LBA est parfois indispensable dans ces contextes particuliers.

L'association d'une pneumoconiose associée à une ScS, dans le cadre d'une exposition à la silice (syndrome d'Erasmus) est à connaître, car aujourd'hui reconnue comme pathologie professionnelle au tableau 23bis des pathologies professionnelles.

Enfin, il faut rappeler que les patients sclérodermiques avec une fibrose pulmonaire ont un risque plus élevé de cancer bronchique (adénocarcinome ou bronchio-alvéolaire) [88].

# III. Technique de double diffusion alvéolo-capillaire CO/NO : principe et intérêts

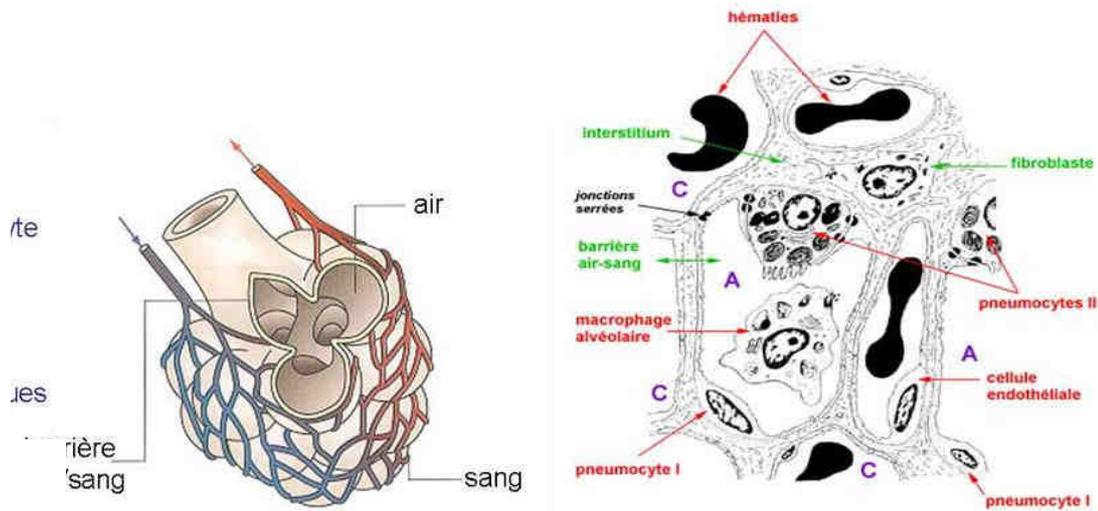
## 1. Rappels anatomiques

Les complications respiratoires de la ScS représentent aujourd'hui les deux premières causes de mortalité [13]. Le dépistage de ces complications est essentiel dans le suivi de tout patient sclérodermique. Ainsi, les techniques et paramètres d'évaluation du poumon profond ont un grand intérêt.

Les alvéoles sont situées aux extrémités des bronchioles et recouvertes d'une trame dense de capillaires pulmonaires. La paroi des alvéoles est constituée d'une monocouche de cellules jointives, appelées pneumocytes de type I. La paroi externe des alvéoles est recouverte d'une trame dense de capillaires pulmonaires. A l'intérieur de l'alvéole, on retrouve deux autres types de cellules : les pneumocytes de type II, responsables de la synthèse de surfactant, et les macrophages alvéolaires (Figure 5).

La paroi des alvéoles et des capillaires pulmonaires forment ainsi la membrane alvéolo-capillaire. Cette membrane joue le rôle d'interface ou barrière air/sang et est constituée de (Figure 5) :

- l'épithélium alvéolaire, constitué en grande partie de pneumocytes de type I, représentant 95% de la surface alvéolaire. Les pneumocytes de type II sont de petites cellules et sécrètent le surfactant.
- l'interstitium pulmonaire constitue la charpente du poumon, et est composé de fibres de collagène et de fibres élastiques.
- l'endothélium des capillaires pulmonaires, formé par les cellules endothéliales



**Figure 5. Alvéole pulmonaire et histologie du poumon profond.** D'après Marieb et al, 2005

## 2. Modélisation et base théorique de la mesure en simple diffusion du TLCO

Historiquement, le modèle et les bases théoriques de la mesure du TLCO par méthode de simple diffusion ont été successivement développés par A. et M. Krogh puis R.E. Forster et F.J.W Roughton [132].

Le poumon est l'organe de la respiration externe, et assure l'échange d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> entre le sang et l'air environnant. Le transfert du gaz comporte plusieurs étapes successives :

- ventilation des voies aériennes par le débit gazeux
- mélange et diffusion du gaz dans les canaux alvéolaires, les sacs alvéolaires et les alvéoles
- transfert du gaz au travers de l'interface gaz-liquide dans la membrane alvéolaire
- mélange et diffusion du gaz dans le parenchyme pulmonaire et dans le plasma des capillaires alvéolaires
- diffusion à travers la membrane des globules rouges et à l'intérieur des globules rouges
- réaction chimique avec les éléments constitutifs de l'hémoglobine du sang

La mesure du facteur de transfert (TL) permet d'évaluer les propriétés d'échanges gazeux du poumon, et notamment les facteurs contribuant à la vitesse de réaction des gaz avec l'hémoglobine. En raison de la facilité de dissociation de l'O<sub>2</sub>, le monoxyde de carbone (CO) (ayant une plus forte affinité pour l'hémoglobine) lui est préféré dans la mesure du facteur de transfert, ce pourquoi on mesure le TLCO.

La mesure du TLCO est un examen de routine en EFR, notamment dans le dépistage et le suivi de diverses pathologies pulmonaires. Ce test est une mesure globale de la fonction d'échangeur respiratoire du poumon tenant compte de plusieurs paramètres : le facteur membranaire pulmonaire Dm, le volume capillaire Vc, la distension alvéolaire, l'hétérogénéité des distributions de la perfusion et de la ventilation. Ce test n'est donc pas spécifique de la fonction du poumon profond. La baisse du TLCO isolé ne permet pas de distinguer l'atteinte du capillaire pulmonaire de l'atteinte de la membrane alvéolaire. En effet, le TLCO est altéré, au cours de la ScS, dans l'HTAP mais également dans la PID [73, 118].

Plusieurs techniques ont été décrites pour la mesure du TLCO, la plus utilisée étant celle effectuée en apnée [133]. En pratique, le sujet inspire l'équivalent d'une capacité vitale (CV) d'un mélange gazeux contenant une faible concentration de CO et d'hélium (He) (ou un autre gaz inerte non présent normalement dans l'organisme) et bloque sa respiration pour une durée d'apnée minimale de 8 à 10 secondes. Pendant l'expiration suivante, le prélèvement d'un échantillon de gaz alvéolaire permet de doser les deux gaz. La diminution de la concentration d'hélium par rapport au gaz inhalé est la traduction de la dilution de ce gaz dans celui déjà présent dans l'alvéole. Le facteur de dilution ainsi obtenu permet de calculer la concentration alvéolaire initiale du CO, dont la concentration finale est celle présente dans l'échantillon alvéolaire prélevé. Le facteur de transfert est alors calculé à partir de ces deux concentrations, de la durée de l'apnée et du volume alvéolaire.

Le facteur de transfert est fonction du débit de capture du gaz témoin (CO) et du gradient de transfert, qui est la différence de pression partielle du gaz témoin entre les alvéoles et les hématies des capillaires pulmonaires. Le facteur de transfert TL est défini par le quotient :

TL= débit de capture/gradient de transfert, soit pour le CO :

$TL = n'_{CO} \cdot (P_{A,CO} - P_{C,CO})^{-1}$ , où TL est le facteur de transfert,  $n'_{CO}$  le débit de capture du CO ( $\text{mmol} \cdot \text{min}^{-1}$ ) et  $P_{CO}$  la pression partielle du CO dans le gaz alvéolaire (A) et dans les hématies des capillaires pulmonaires (C).

Le facteur de transfert est positivement corrélé au volume pulmonaire à partir duquel se fait la mesure, et peut être représenté par le produit du volume alvéolaire ( $V_A$ ) et du coefficient de transfert (K) du poumon pour le gaz utilisé. Ainsi, pour le CO :

$$TL = V_A \cdot K_{CO} \text{ (mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}\text{) ou } K_{CO} = TL/V_A \text{ (mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}\text{)}$$

Le CO se combine rapidement avec l'hémoglobine mais le complexe HbCO ainsi formé est difficile à dissocier. De fait, le coefficient TL se décompose en deux conductances, dont la première reflète les caractéristiques de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire et la seconde la réaction globale entre le gaz traceur et l'hémoglobine. Cette réaction globale est le produit de la vitesse de réaction chimique et du volume de sang présent dans les capillaires alvéolaires. Les inverses de ces quantités peuvent être considérés comme des résistances en série. Soit :

$$1/TLCO = 1/DmCO + 1/(\theta_{CO} \cdot Vc)$$

où TLCO, DmCO et Vc sont respectivement le facteur de transfert du CO, la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire et le volume de sang pulmonaire participant à l'échange gazeux ;  $\theta$  est la vitesse de réaction entre le gaz témoin (ici le CO) et l'hémoglobine. Pour le CO, cette vitesse de réaction  $\theta_{CO}$  est négativement corrélée à la pression partielle d'O<sub>2</sub>. La méthode de mesure du TLCO en simple diffusion ne permet donc pas de déterminer Dm et Vc. La méthode proposée par Roughton et Forster [134] permet de calculer les deux inconnues de l'équation, Dm et Vc.

Il existe aujourd'hui 2 principales techniques pour approcher  $D_m$  et  $V_c$ . La première est la technique à  $F_iO_2$  variable, avec comme principale limite de nécessiter plusieurs mesures séparées (concentration variable de  $F_iO_2$  : 21%, 50% et 80%) ce qui modifie  $\theta_{CO}$  et est à l'origine de biais dans les calculs. La seconde technique est celle utilisée par le service des explorations fonctionnelles respiratoires du CHU Nantes. Ce procédé, décrit par Guénard et al, permet de mesurer de manière simultanée le transfert (ou diffusion) de deux gaz, dont le comportement diffusionnel est différent (le NO et le CO), au cours d'une même manœuvre [135].

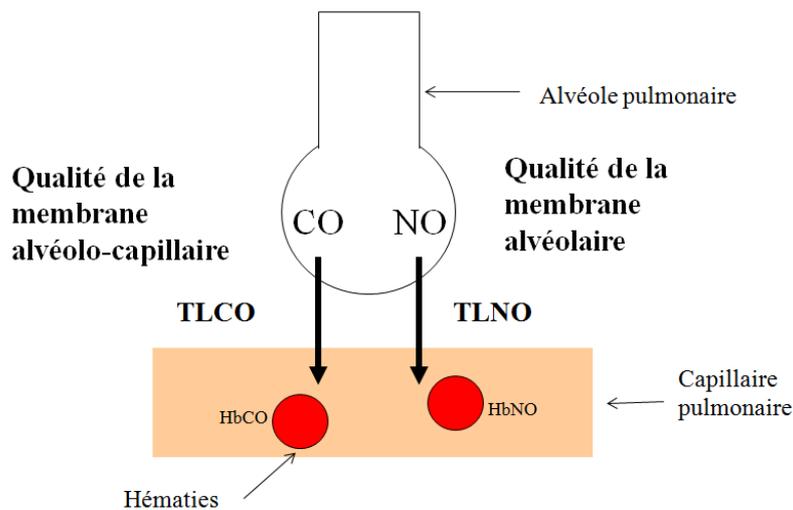
### **3. Principes et intérêts de la technique de double diffusion CO/NO**

Le processus de diffusion est défini par le débit de gaz d'une région de haute concentration vers une région de basse concentration. La capacité de diffusion est la quantité de gaz (en ml) pénétrant dans le sang en une minute pour une différence de pression partielle alvéolo-capillaire de 1 mmHg ; ceci définit la conductance de la membrane alvéolo-capillaire. Toute altération de l'épaisseur <sup>et/ou</sup> de la surface de la membrane entrainera une diminution de la conductance de cette membrane pour le gaz. La conductance (TL) renseigne ainsi sur la qualité de transfert au travers de la membrane alvéolo-capillaire de deux gaz : le monoxyde carbone (CO) et le monoxyde d'azote (NO). Le TLCO est la conductance totale du CO, et le TLNO la conductance du NO.

Le NO, par ses propriétés de liaison 400 fois plus forte à l'Hb que le CO, représente le complément adapté du CO. Il est surtout limité dans son processus diffusionnel par la conductance membranaire. Il se distingue ainsi du CO qui lui est dépendant du volume capillaire pulmonaire.

L'intérêt d'utiliser ces deux gaz réside donc dans leur différence de diffusion au travers de la membrane alvéolo-capillaire. En effet, le CO a globalement les mêmes propriétés de diffusion que l' $O_2$ , le rendant ainsi intéressant pour évaluer la capacité de diffusion alvéolo-capillaire. Comparativement au CO, le NO a une réactivité très élevée avec l'hémoglobine (Hb) : une fois la membrane du globule rouge franchi, le NO est instantanément capté par l'Hb, quelle que soit la concentration en Hb. La concentration de NO inspirée par le patient est faible (40

ppm), il suffit donc de très peu d'Hb pour obtenir un transfert total du NO au globule rouge. Le transfert du NO est donc quasi indépendant du volume capillaire, de la concentration en Hb et du débit cardiaque. Le facteur déterminant pour le transfert du NO (TLNO) est donc la qualité de la membrane alvéolaire et non le capillaire. A l'inverse, le transfert du CO dépend à la fois de la composante capillaire pulmonaire et de la composante membranaire (Figure 6). La mesure simultanée du transfert de ces deux gaz permet, en théorie, de distinguer les composantes alvéolaires et capillaires pulmonaires.



**Figure 6. Schéma de diffusion alvéolo-capillaire du CO et du NO**

Le TLCO et le TLNO sont mesurés simultanément afin d'obtenir les valeurs de  $D_m$  et  $V_c$ .

Le mélange standard utilisé pour le transfert CO/NO est composé : d'un gaz traceur (Helium He), de CO, et d'O<sub>2</sub>, associé à un mélange NO/N<sub>2</sub>. Le gaz traceur, l'He, permet de déterminer le volume alvéolaire (VA).

Le TLCO et le TLNO vont alors être estimées selon :

$$\text{TLCO (en ml/mmHg/min)} = \frac{\text{VA} \cdot 160}{\text{TA}} \cdot \log_{10} \left( \frac{\text{CO insp}}{\text{CO exp}} \cdot \frac{\text{He exp}}{\text{He insp}} \right)$$

$$\text{TLNO (en ml/mmHg/min)} = \frac{\text{VA} \cdot 160}{\text{TA}} \cdot \log 10 \cdot \frac{\text{NO insp}}{\text{NO exp}} \cdot \frac{\text{He exp}}{\text{He insp}}$$

Le transfert du CO dans les globules rouges dépend de la quantité d'Hb, donc de la concentration en Hb et du volume capillaire Vc. Les valeurs de la conductance  $\theta_{\text{CO}}$  ont été établies pour une concentration normale en Hb, ce pourquoi il est nécessaire de corriger ce facteur chez les patients pour qui la concentration en Hb n'est pas normale.

Les valeurs de Dm et Vc sont alors calculées selon l'équation de Roughton et Forster [134]:

$1/\text{TLCO} = (1/\text{DmCO}) + 1/[\theta_{\text{CO}} \times \text{Vcap}]$  (Equation 1). L'équation 1 est appliquée au transfert du NO :

$$1/\text{TLNO} = 1/\text{DmNO} + 1/[\theta_{\text{NO}} \cdot \text{Vc}] \text{ (Equation 2)}$$

Avec  $\text{DmNO} = a\text{DmCO}$ , où  $a = 1,97$  suivant la loi de Graham [136], loi physique établissant que la diffusabilité d'un gaz est proportionnelle à sa solubilité et inversement proportionnelle à la racine carrée de son poids moléculaire.

$$\text{D'où: } 1/\text{TLNO} = 1/[1,97 \cdot \text{DmCO}] + 1/[\theta_{\text{NO}} \cdot \text{Vc}] \text{ (Equation. 3).}$$

Posant  $k = \theta_{\text{NO}}/\theta_{\text{CO}}$ , l'équation 3 devient alors :

$$1/\text{TLNO} = 1/[1,97 \cdot \text{DmCO}] + 1/[k \cdot \theta_{\text{CO}} \cdot \text{Vc}] \text{ (Equation. 4).}$$

Avec  $\theta_{\text{CO}}$  établi par la relation suivante :

$$\theta_{\text{CO}} = 1,3 + 0,0041 \cdot \text{PcapO}_2, \text{ Pcap étant fixé à } 100 \text{ mmHg, d'où } \theta_{\text{CO}} = 1,71 \text{ [137]}$$

Les paramètres mesurés étant TLCO et TLNO, on obtient des équations précédentes les relations suivantes :

$$V_c = [(1/\theta_{CO}).(1-1,97/k)]/[[1/TLCO-1,97/TLNO]$$

$$D_m = 0,51/[1/(k.\theta_{CO}.V_c) - 1/TLNO]$$

Jusqu'à récemment, il était postulé que  $\theta_{NO}$  était très supérieur à  $\theta_{CO}$ , ainsi  $k$  pouvait être considéré comme tendant vers l'infini et le 2<sup>e</sup> terme de l'équation 4 comme négligeable, on utilisait alors les relations suivantes :

$$V_{c(k=\infty)} = (1/\theta_{CO})/(1/TLCO - 1,97/TLNO)$$

$$D_{m(k=\infty)} = 0,51/TLNO$$

En réalité, à la lumière de travaux récents menés chez le sujet sain au repos et à l'exercice avec confrontation à des données morphométriques [138], la valeur du ratio  $k$  est loin d'être infinie mais proche de 7,7 (données soumises à publication). Ainsi, il faudrait appliquer les formules suivantes :

$$V_{c(k=7,7)} = 0,744 * V_{c(k=\infty)}$$

$$D_{m(k=7,7)} = 0,377/(1/TLNO - 0,13/TLCO)$$

Le ratio TLNO/TLCO a été proposé comme paramètre d'intérêt pour évaluer la participation vasculaire pulmonaire par rapport à la diffusion membranaire. Ainsi une élévation du ratio serait en faveur d'une atteinte plus marquée sur le compartiment vasculaire relativement à l'atteinte membranaire. Avec la correction ci-dessus,  $V_{c(k=7,7)}$  est environ à  $\frac{3}{4}$  de  $V_{c(k=\infty)}$ , tandis que  $D_{m(k=7,7)}$  est le double de  $D_{m(k=\infty)}$  est beaucoup plus proche des données morphométriques.

Ces développements récents non encore publiés posent cependant certains problèmes car pour des valeurs élevés du ratio TLNO/TLCO (évoquant une atteinte vasculaire pulmonaire), le  $D_m$  a des valeurs très élevées et peu crédibles. Ceci souligne probablement la limite du modèle mono-alvéolaire toujours considéré dans cette thématique.

Ainsi dans ce travail, les valeurs utilisées pour  $k$  ne tiennent pas compte des travaux récents et les composantes  $1/kx$  des équations seront considérées comme négligeables.

La surface de la membrane alvéolaire et celle des capillaires sont considérées comme identiques ou très proches [139]. En conséquence, une altération de la surface de membrane alvéolo-capillaire affecte  $D_m$  et  $V_c$  dans les mêmes proportions ; le ratio TLNO/TLCO reste donc inchangé. Une augmentation de ce rapport implique alors une diminution de l'épaisseur de la membrane alvéolaire (augmentation de  $D_m$ ) <sup>et/ou</sup> une diminution de  $V_c$ . A l'inverse, une diminution du ratio TLNO/TLCO implique une augmentation de l'épaisseur de la membrane alvéolaire (augmentation de  $D_m$ ) <sup>et/ou</sup> une augmentation de  $V_c$ .

Les paramètres tels que l'âge, la taille et le sexe sont pris en compte pour définir les valeurs prédites afin de pouvoir effectuer des comparaisons inter individuelles. Les valeurs de références sont celles établies par le travail d'Aguilaniu et al. [140].

Ainsi, ces différents paramètres permettent de distinguer les atteintes du poumon profond : soit au niveau de la membrane alvéolaire, soit au niveau du capillaire pulmonaire.  $D_m$  et le TLNO sont altérés dans les atteintes de la membrane alvéolaire, à l'inverse  $V_c$  et le TLCO sont altérés dans les atteintes du capillaire pulmonaire.

# **IV. Etude de la diffusion alvéolo-capillaire au sein d'une cohorte de patients sclérodermiques**

## **1. Objectif de l'étude**

L'objectif de ce travail est dans un premier temps de décrire les paramètres de double diffusion alvéolo-capillaire, à savoir le volume capillaire  $V_c$  et le facteur ou conductance membranaire  $D_m$ , au sein d'une cohorte de patients suivis pour une ScS. Dans un second temps, cette étude porte sur l'apport de ces nouveaux paramètres d'EFR dans l'analyse des atteintes respiratoires de la ScS, partant de l'hypothèse que  $V_c$  et  $D_m$  pourraient permettre de distinguer les atteintes parenchymateuses (PID) des atteintes vasculaires pulmonaires (HTAP) dans la ScS.

## **2. Matériels et Méthodes**

### **a. Patients**

Cette étude rétrospective monocentrique a été réalisée entre Mars 2008 et Janvier 2011 au CHU de Nantes, à partir de patients suivis pour ScS dans les services de Médecine Interne et Dermatologie, et répondant aux critères de diagnostic de l'ACR [1] <sup>et/ou</sup> aux critères de la classification de Leroy et Medsger [3]. Tous les patients ont bénéficié d'EFR avec mesure de la diffusion alvéolo-capillaire permettant de déterminer les paramètres  $V_c$  et  $D_m$ . La forme, cutanée limitée ou cutanée diffuse, de la maladie a été définie selon les critères de l'ACR <sup>et/ou</sup> de Leroy et Medsger. Tous les patients ont réalisé annuellement des EFR et une échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) dans le cadre du dépistage précoce des atteintes respiratoires de la ScS. Les critères d'inclusion ont été : patient sclérodermique ayant bénéficié d'EFR simple et double diffusion, ETT dans les 3 mois suivant ou précédant les EFR, évaluation par imagerie (Radio thoracique ou TDM thoracique) dans les 3 mois suivant ou précédant les EFR. Les critères d'exclusion étaient : âge inférieur à 18 ans, incapacité du

patient à réaliser l'examen, présence d'un trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CV < 80% de la théorique), critère de qualité EFR, à savoir une  $CV_{in} \leq 85\% CV_{max}$ , dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG < 60% et une CPT < 60% concernant l'analyse du groupe suspect d'hypertension pulmonaire. Les caractéristiques cliniques, biologiques de chaque patient ainsi que les paramètres des examens complémentaires d'intérêt ont été saisis à partir des dossiers des patients et regroupés au sein d'un fichier tableur excel. Chaque patient a eu un examen clinique complet incluant : examen cutané avec calcul du score de Rodnan modifié, recherche d'ulcères digitaux, auscultation cardio-pulmonaire avec estimation de la dyspnée par la classification NYHA ainsi qu'un examen ostéo-articulaire, avec recherche de déformations articulaires, signes d'arthrite, rétractions tendineuses et calcifications. Le bilan biologique, effectué pour chaque patient, a été : numération formule sanguine, bilan d'hémostase (TP, TCA), ionogramme sanguin complet, bilan hépatique et bilan auto-immun comportant une recherche d'Ac antinucléaires, Ac anti-centromères, Ac anti-topoisomérase I (Immunofluorescence indirecte et ELISA).

Les EFR avec mesure du TLCO single breath (TLCO sb) et du TLCO/NO, ainsi qu'une ETT ont été réalisées tous les ans pour un dépistage précoce des atteintes respiratoires de la ScS (PID et HTAP). Selon l'algorithme de dépistage de l'HTAP défini par Hachulla et al, une HTAP est suspectée en cas de vitesse d'insuffisance tricuspидienne (VIT) > 3 mètres/seconde (m/s) ou une VIT entre 2,8 et 3 m/s associée à une dyspnée inexplicée, et justifie la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit pour confirmation du diagnostic [120]. Cet algorithme a été utilisé dans notre travail pour définir 3 groupes de patients à risque d'HTAP : le premier groupe (Groupe 1) avec une VIT < 2,8 m/s est non suspect d'HTAP, le second groupe (Groupe 2) avec une VIT comprise entre 2,8 et 3 m/s avec une dyspnée inexplicée et le troisième groupe (Groupe 3) (VIT > 3 m/s) correspondant aux patients suspects d'HTAP. Ces groupes ont permis de définir en partie les déterminants de Vc et Dm mais également d'établir la courbe ROC de prédiction d'HTAP.

Nous avons également dégagé trois groupes de patients en fonction du type de complications respiratoires, afin d'effectuer des comparaisons entre ces groupes pour les paramètres de simple et double diffusion mais également pour ceux d'ETT. Le groupe A concerne les patients sans atteinte respiratoire, PID ou HTAP confirmée ou suspectée ; le groupe B concerne les patients avec PID isolée ; enfin le groupe C, concerne les patients avec une HTAP confirmée ou suspectée (selon l'algorithme d'Hachulla) sans PID.

Seuls les patients avec une dyspnée inexpliquée, un TLCO < 70% de la valeur prédite, ou des anomalies à la radiographie thoracique, ont bénéficié d'un TDM thoracique coupes fines haute résolution. Cette étude a été réalisée en accord avec le comité local éthique et après consentement oral des patients.

### **b. Echographie cardiaque trans-thoracique**

Une échocardiographie doppler trans-thoracique bi-dimensionnelle avec des vues et des procédures standards a été effectuée par le même échocardiographe expérimenté pour tous les patients ScS. Les mesures ont été faites au repos et la méthode de Simpson biplan a été utilisée pour mesurer les paramètres suivants : volume et diamètre du ventricule gauche, fraction d'éjection du ventricule gauche. Les caractéristiques du ventricule droit (VD) ont également été évaluées, avec une attention particulière accordée à la mesure de la vitesse d'insuffisance tricuspide à l'aide d'une sonde doppler à onde continue. Selon l'algorithme de dépistage d'Hachulla et al. [120], une HTAP a été suspectée chez les patients ayant une VIT > 3 m/s, ou avec VIT de 2,8-3 m/s associée à une dyspnée inexpliquée. La pression artérielle pulmonaire (PAP) était considérée normale chez les patients pour lesquels la VIT n'a pas pu être quantifiée, sous réserve d'un VD non pathologique. Toute suspicion d'HTAP a été confirmée par cathétérisme cardiaque droit (PAPm  $\geq$  25 mmHg, PCWP <15 mmHg). Une HTAP post-capillaire a été définie par une pression artérielle pulmonaire d'occlusion supérieure à 15 mmHg.

### **c. TDM thoracique haute résolution en coupes fines**

Un TDM thoracique a été réalisé en cas de dyspnée inexpliquée, de TLCO inférieur à 70% de la valeur prédite, ou d'anomalies sur la radiographie thoracique. Tous les scanners ont été examinés par deux radiologues expérimentés, sans avoir connaissance de l'état clinique du patient et des résultats des EFR. Les images ont été évaluées à partir d'une échelle afin d'apprécier la gravité de la PID, basée sur la présence d'opacités en verre dépoli et sur

l'importance de la fibrose (0: absence de verre dépoli, 1: présence de verre dépoli, 2: fibrose modérée, 3: fibrose sévère).

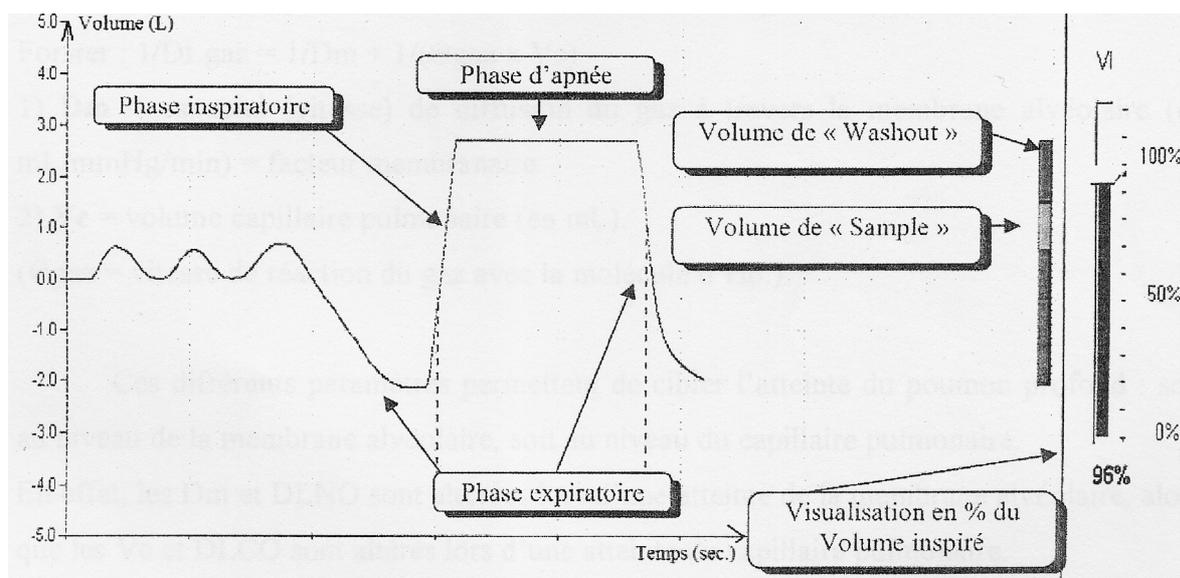
#### **d. Epreuves fonctionnelles respiratoires et mesure de la diffusion alvéolo-capillaire**

Pour obtenir les valeurs de  $D_m$  et  $V_c$ , le TLCO et le TLNO ont été mesurés simultanément sur un appareil automatisé (Medisoft, Dinant, Belgique) durant une manœuvre en apnée (single breath).

L'appareil comportait deux ballons : un ballon inspiratoire contenant le mélange gazeux ; un ballon expiratoire permettant de récupérer l'air contenu dans les alvéoles.

Le mélange standard utilisé pour le transfert CO/NO était composé : d'un gaz traceur (Helium He) à une concentration de 14%, de CO (concentration 0,28%), et de 21% d'O<sub>2</sub>, associé à un mélange NO/N<sub>2</sub> (diazote) (450ppm NO/N<sub>2</sub>, Air Liquide, Sante, France). La concentration finale dans le ballon inspiratoire du NO était de 40 ppm, et celle de l'O<sub>2</sub> de 19,1%. Le gaz traceur, l'He, a permis de déterminer le volume alvéolaire (VA).

La mesure a été réalisée au calme chez un patient au repos en position assise, normohydraté ; en effet,  $V_c$  varie selon l'état d'hydratation et le débit cardiaque du patient. Le patient, muni d'un pince nez afin d'éviter les fuites nasales, respirait à travers un embout buccal relié à la station de mesure.



**Figure 7. Graphique de la double diffusion.** D'après Medisoft, Dinant, Belgique

Le patient effectuait alors plusieurs manœuvres, avant la mesure :

- Une respiration calme
- suivie d'une expiration maximale, pendant laquelle le circuit relié au mélange gazeux s'ouvrait
- puis le patient effectuait une inspiration maximale et rapide du contenu du ballon inspiratoire.
- l'apnée était alors tenue 4 secondes
- suivie d'une expiration, l'échantillon alvéolaire était alors recueilli automatiquement dans le ballon expiratoire.

Le contenu du ballon a été analysé automatiquement pour déterminer la fraction alvéolaire de chaque gaz (He, CO, NO). Cette mesure n'a pas été effectuée sur le volume dit de « washout » (Figure 7) correspondant au volume d'air contenu dans l'espace mort instrumental et anatomique (bouche, larynx, trachée, arbre bronchique) : ce volume était fixé de manière empirique à 900 ml.

La mesure a été effectuée sur le volume dit de « sample » correspondant au volume d'air alvéolaire. Ce volume de 900 ml a été recueilli dans le ballon expiratoire et analysé pour estimer la concentration des gaz n'ayant pas passé la membrane alvéolo-capillaire. Le temps d'apnée était fixé à 4 secondes. Le calcul réel du temps d'apnée commençait à 30% du volume inspiré et se finissait au milieu de la phase dite de « sample ».

La mesure du TLCO a été validée selon les critères établis [141]. La seule différence pour la mesure CO/NO était la durée de l'apnée, fixée à 4 secondes. D'autre part, une mesure de la capacité vitale lente (CVL) a été réalisée, et utilisée comme critère de qualité de la mesure de double diffusion CO/NO : le volume inspiré devait être égal à au moins 90% de la CVL. La mesure a ainsi été répétée jusqu'à l'obtention de mesures fiables, correspondant aux critères de reproductibilité (écart entre deux mesures < 200 ml).

#### **e. Recueil des données**

Les données clinique et d'EFR ont été saisies à partir des dossiers des patients ainsi qu'à partir du logiciel de gestion administrative Clinicom (Clinicom, Intersystems, France).

#### **f. Analyse statistique**

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques, les paramètres EFR, la mesure par ETT de la PAPs et de la VIT ainsi que les résultats des TDM ont été analysés de manière rétrospective. Les comparaisons entre groupes ont été effectuées grâce au test t de Student et test du Chi<sup>2</sup>. Les principaux déterminants de Vc et Dm ont été obtenus par la méthode de régression linéaire. Les corrélations ont été obtenues en utilisant le coefficient de corrélation linéaire de Pearson. Les valeurs diagnostiques du TLCO, de Dm et Vc ont été comparées par l'analyse des courbes ROC. Les résultats ont été exprimés en moyenne ± écart type. Une valeur de p < 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les différentes analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique IPSS, version 16.0.

## **g. Bibliographie**

Les recherches bibliographiques ont été menées sur Internet à partir des bases de données PubMed et Medline, en saisissant plusieurs mots clés : systemic sclerosis, interstitial lung disease, pulmonary arterial hypertension, membrane diffusion, capillary blood volume, pulmonary function test.

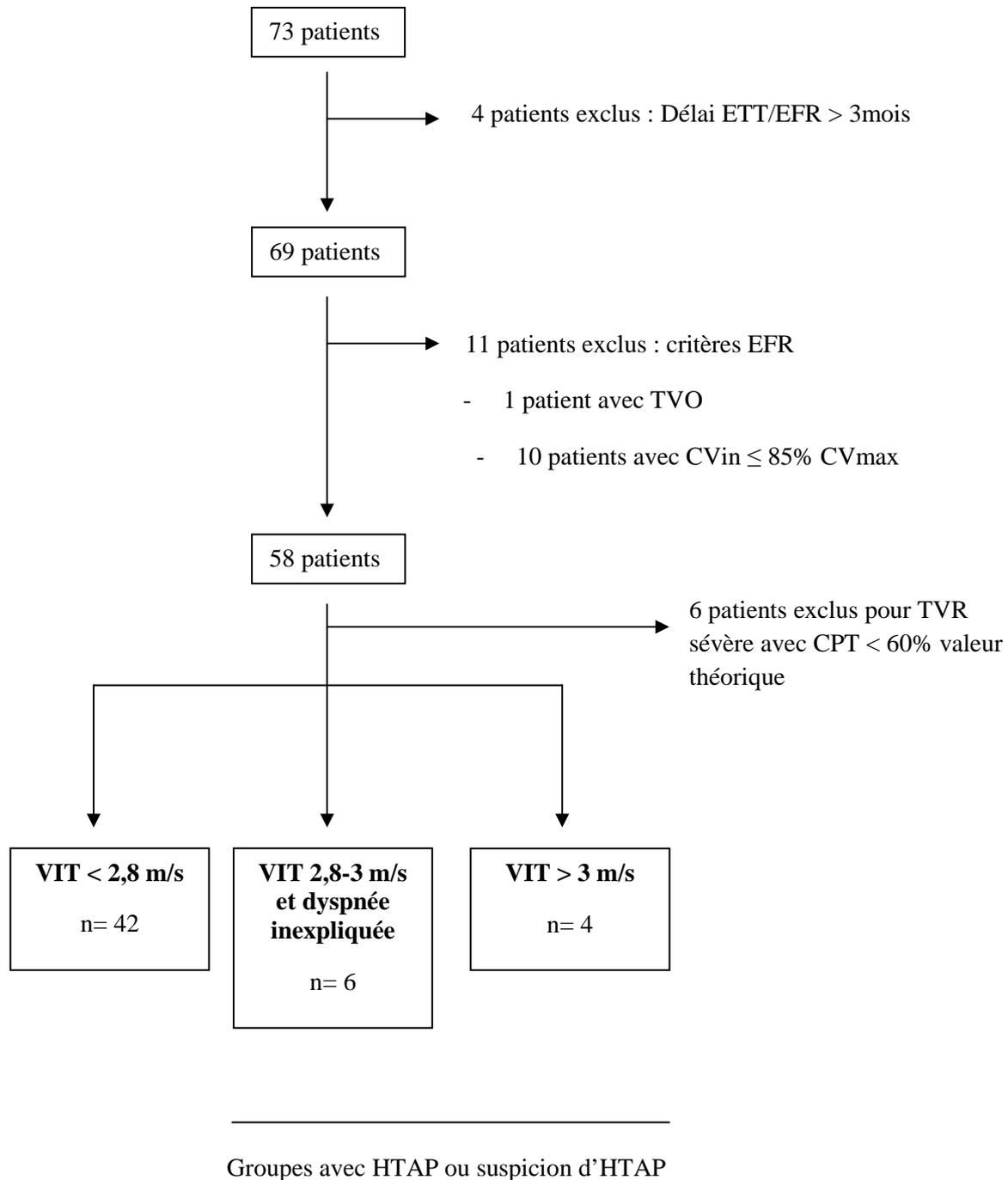
## **3. Résultats**

### **a. Patients**

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont résumées dans le tableau 5. Cinquante huit patients atteints de ScS (forme cutanée limitée et diffuse) ont été inclus entre Mars 2008 et Janvier 2011, à partir d'une cohorte initiale de 73 patients. La figure 8 reprend les principales étapes de constitution de la cohorte finale, ainsi que la distribution des 3 groupes à risque d'HTAP selon l'algorithme de Hachulla et al. La cohorte finale comprenait 50 femmes pour 8 hommes, avec un âge moyen de 56,8 ans  $\pm$  13,2 ans. On comptait 42 ScS de forme cutanée limitée et 16 formes cutanées diffuses. Une dyspnée (échelle NYHA) évaluée stade I ou II a été retrouvée chez 50 patients, de stade III ou IV chez 8 patients. Un TDM thoracique a été réalisé chez 43 patients pour lesquels une PID a été détectée dans 28 cas : 16 PID évaluées stade 1, 8 évaluées stade II, 4 stade III. La cohorte comportait au final 29 patients avec PID compte tenu d'un diagnostic de PID documentée par radio de thorax, et 3 avec une HTAP, confirmée par cathétérisme cardiaque droit. Les anticorps antinucléaires en immunofluorescence indirecte étaient positifs chez 45 patients, avec une spécificité anti-centromères dans 35 cas et anti-topoisomerase 1 dans 10 cas. Au moment de la réalisation des EFR, le taux moyen d'hémoglobine était de 12,8  $\pm$  1,5 g/dl.

Les patients atteints de ScS cutanée diffuse étaient statistiquement plus grands et âgés que les patients avec ScS cutanée limitée. De manière attendue, les patients atteints de ScS cutanée diffuse avaient un score de Rodnan plus élevé ainsi qu'une fréquence de PID, notamment sévère, plus importante. Les cas d'HTAP confirmée ou suspectée étaient majoritairement

retrouvés dans la forme cutanée limitée de ScS. Les groupes étaient par ailleurs similaires pour les autres paramètres d'intérêt.



**Figure 8. Cohorte finale des patients atteints de ScS inclus dans l'étude et constitution des groupes à risque d'HTAP selon l'algorithme d'Hachulla et al.**

Caractéristiques des patients	Globales (n=58)	ScS cutanée limitée (n=42)	ScS cutanée diffuse (n=16)
Age à l'inclusion, années	56.8 ± 13,2	59,1 ± 13,2	50,8 ± 11,8*
Taille, cm	163 ± 9	160 ± 7	169 ± 11*
Femme/Homme	48/10	37/5	11/5
Ancienneté de la ScS, années	8,6 ± 7,9	9 ± 8,2	7,4 ± 7,3
Tabagisme ancien ou actif	15	9	6
Score de Rodnan modifié	11 ± 7,5	7,9 ± 4,3	19,1 ± 8,2*
Dyspnée (échelle NYHA)			
- I-II	50	37	13
- III-IV	8	5	3
Sévérité TDM de la PID			
- Stage 0	15	12*	2
- Stage 1	16	11	4
- Stage 2	8	2	5*
- Stage 3	4	0	4*
HTAP confirmée ou suspectée	10	8*	2
Anticorps anti-centromères/anti-topoisomerase I	35/10	33/2*	2/8
Hémoglobine, g/dl	12.8 ± 1.5	13 ± 1,6	12,4 ± 1,2

**Tableau 5. Caractéristiques cliniques et biologiques des 58 patients et selon la forme clinique de ScS.** \*p<0,05 comparaison entre le groupe ScS cutanée limitée et le groupe cutanée diffuse. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

## **b. Epreuves fonctionnelles respiratoires en simple et double diffusion et échographie cardiaque trans-thoracique**

### **i. Analyse selon la forme de sclérodermie systémique**

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'analyse des paramètres des EFR (simple et double diffusion) ainsi qu'à ceux issus de l'ETT, selon la forme de ScS.

Les principales différences entre ces deux groupes concernaient les paramètres d'EFR simple diffusion. De manière attendue, le VEMS (% théo), la CVF (% theo) et la CPT (% theo) étaient significativement plus bas dans le groupe ScS cutanée diffuse. En effet la majorité des PID de notre cohorte, notamment sévères, était associée à la forme diffuse de ScS. De même, on observait une tendance à la baisse du TLCO (% theo) (Tableau 6).

En revanche, aucune différence significative n'a été constatée concernant les autres paramètres de simple ou double diffusion, ainsi que pour les paramètres d'ETT (Tableau 6).

	ScS cutanée limitée (n = 42)	ScS cutanée diffuse (n = 16)
VEMS, (L)	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,7
VEMS, % theo	106 ± 17,6	85,9 ± 19,9*
CVF (L)	3 ± 0,7	3 ± 1
CVF, % theo	108,5 ± 16	84 ± 22,1*
CPT, (L)	5 ± 0,9	4,6 ± 1,2
CPT, % theo	102,8 ± 13,2	81,5 ± 19,4*
TLCO, (ml/mn/mmHg)	14,8 ± 4,4	14,4 ± 4,7
TLCO, % theo	65,8 ± 17,3	54,8 ± 19,6
TLCO/VA, %	75,9 ± 16,2	75,5 ± 14,8
TLNO/TLCO	6,6 ± 2,8	6,2 ± 1,2
Vc, ml	38 ± 17,6	35,9 ± 21,4
Vc, % theo	62,8 ± 33,1	44,9 ± 32,6
Dm, ml/mn/mmHg	42,5 ± 13	40,7 ± 15,4
Dm, % theo	61,1 ± 17	51,6 ± 20,6
PAPs, mmHg	31 ± 12	29 ± 5
VIT, m/s	2,5 ± 0,4	2,6 ± 0,2
FEVG, %	66 ± 6	63 ± 9

**Tableau 6. Caractéristiques des principaux paramètres des EFR en simple et double diffusion, et des paramètres d'ETT selon la forme de ScS.** Groupe A: Patients sans PID ni HTAP confirmée ou suspectée; Groupe B: Patients avec PID sans HTAP confirmée ou suspectée; Groupe C: Patients avec HTAP confirmée ou suspectée. Les valeurs sont exprimées en moyennes +/- l'erreur standard. Abréviations: PAPs: pression artérielle pulmonaire systolique; VIT: Vitesse d'insuffisance tricuspideenne ; FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche. \*p < 0.05 en comparaison avec le groupe ScS cutanée limitée.

## **ii. Analyse selon le type de complications respiratoires**

La seconde partie de l'analyse a porté sur l'analyse des paramètres de simple et de double diffusion, ainsi que ceux issus de l'ETT, en fonction du type d'atteinte respiratoire.

La présence d'une PID ou d'une HTAP était à l'origine d'une baisse significative du TLCO (valeur absolue et % theo), ainsi que du paramètre de double diffusion Dm (valeur absolue et % theo), comparée aux patients sans atteinte respiratoire (Tableau 7)

Par ailleurs, et de manière attendue, la présence d'une PID était associée à une baisse significative du VEMS (% theo), de la CVF (valeur absolue et % theo), de la CPT (valeur absolue et % theo) (Tableau 7).

On notait également une augmentation significative de la PAPs et de la VIT en présence d'une HTAP confirmée ou suspectée (Tableau 7). Aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes concernant la FEVG.

Enfin aucune différence significative concernant les paramètres de simple ou double diffusion n'a été mise en évidence entre le groupe B et C, excepté pour le VEMS, la CVF et la CPT (valeur absolue et % theo) (Tableau 7).

Nos résultats confirment que la PID induit une baisse des volumes pulmonaires, ainsi que des troubles de la diffusion alvéolo-capillaire. De même, l'HTAP est à l'origine de trouble de la diffusion alvéolo-capillaire avec une baisse du TLCO.

En revanche, les paramètres de double diffusion ne semblent pas pertinents pour distinguer le type d'atteinte respiratoire au cours de la ScS, considérant l'absence de différence significative entre les groupes B et C pour ces paramètres.

	<b>Groupe A (n = 25)</b>	<b>Groupe B (n = 23)</b>	<b>Groupe C (n = 10)</b>
<b>VEMS, (L)</b>	2,6 ± 0,5	2,3 ± 0,6	2,5 ± 0,6
<b>VEMS, % theo</b>	105,3 ± 18,1	92,9 ± 21,6*	105,8 ± 18,4
<b>CVF (L)</b>	3,2 ± 0,6	2,6 ± 0,8*	3,1 ± 0,7
<b>CVF, % theo</b>	110,3 ± 15,9	90,1 ± 21,8*	107,3 ± 18,4
<b>CPT, (L)</b>	5,3 ± 0,9	4,4 ± 0,9*	5,1 ± 0,9
<b>CPT, % theo</b>	106,6 ± 12	85,4 ± 18,1*	99,3 ± 14,8
<b>TLCO, (ml/mn/mmHg)</b>	16,7 ± 4,1	13,5 ± 4,3*	12,6 ± 4,3*
<b>TLCO, % theo</b>	71,2 ± 16,1	56,9 ± 17,2*	55,3 ± 20,1*
<b>TLCO/VA, %</b>	79,1 ± 15,2	76,7 ± 12,5	65,2 ± 20
<b>TLNO/TLCO</b>	6,6 ± 3,3	6,2 ± 1,1	6,8 ± 2,1
<b>Vc, ml</b>	43,7 ± 19,1	32,7 ± 15,4*	32,5 ± 20,7
<b>Vc, % theo</b>	63 ± 31	53 ± 32	56 ± 44,4
<b>Dm, ml/mn/mmHg</b>	47,2 ± 13,9	37,9 ± 12,9*	38,4 ± 11 *
<b>Dm, % theo</b>	66,5 ± 19,2	52,2 ± 16,8*	52,8 ± 12,7*
<b>PAPs, mmHg</b>	27 ± 5	27 ± 5	45 ± 16*
<b>VIT, m/s</b>	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,2	3 ± 0,3*
<b>FEVG, %</b>	65 ± 5	65 ± 9	69,2 ± 15

**Tableau 7. Caractéristiques des principaux paramètres des EFR en simple et double diffusion, et des paramètres d'ETT, selon le type de complications respiratoires. Groupe A: Patients sans PID ni HTAP confirmée ou suspectée; Groupe B: Patients avec PID sans HTAP confirmée ou suspectée; Groupe C: Patients avec HTAP suspectée ou confirmée. Les valeurs sont exprimées en moyennes ± l'erreur standard. Abréviations: PAPs: pression artérielle pulmonaire systolique; VIT: Vitesse d'insuffisance tricuspидienne ; FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche. \*p < 0.05 en comparaison avec le groupe A.**

### c. Déterminants des paramètres de double diffusion Vc et Dm

L'analyse par régression linéaire nous a permis de préciser les principaux déterminants ou variables explicatives de Vc (% theo) et Dm (% theo). Une seconde partie de l'analyse s'est intéressée aux corrélations de Dm et Vc avec la Cv max (corrélation par coefficient de corrélation linéaire de Pearson).

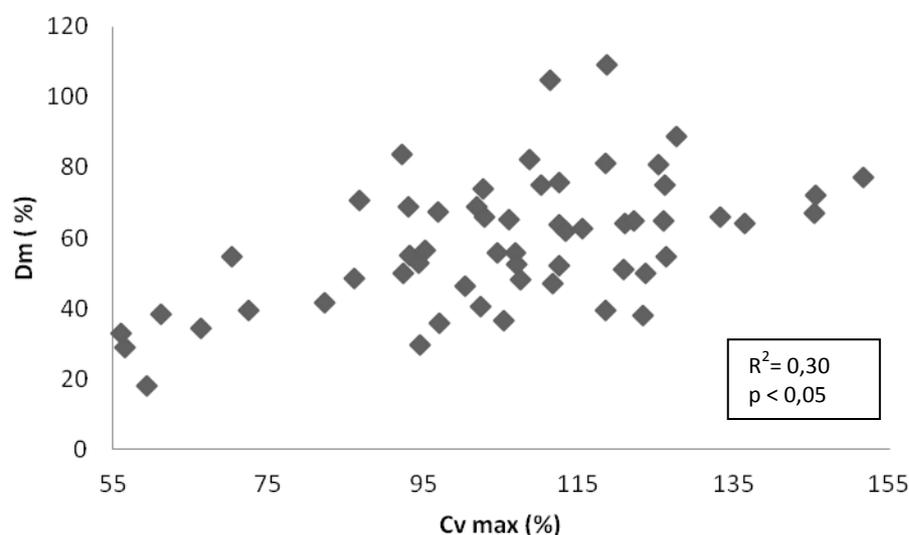
- *Dm*

Les principales variables explicatives de Dm étaient respectivement : l'âge, la CVmax et l'appartenance au groupe de patients avec HTAP confirmée ou suspectée. Le seuil de significativité a été atteint pour chacun de ces paramètres avec  $p < 0,05$ . Le R-Deux a été estimé à 0,448. Le modèle statistique de régression linéaire choisi est décrit dans le tableau 8.

Variables	Coefficient standardisé $\beta$	Seuil de significativité p	Coefficient R
Age (années)	-0,385	0,03*	<b>0,448</b>
Taille (cm)	0,300	0,06	
VEMS/CVF	0,436	0,06	
Cv max (%)	0,753	0,00002*	
Groupe HTP	-0,279	0,017*	

**Tableau 8. Modèle statistique de régression linéaire pour déterminer les variables explicatives de Dm. \* $p < 0,05$**

Par ailleurs, l'analyse de corrélation linéaire de Pearson a mis en évidence une corrélation forte entre Dm (% ref) et Cv max (% ref) avec un  $R^2$  à 0,30 ( $p < 0,05$ ) (Figure 9).



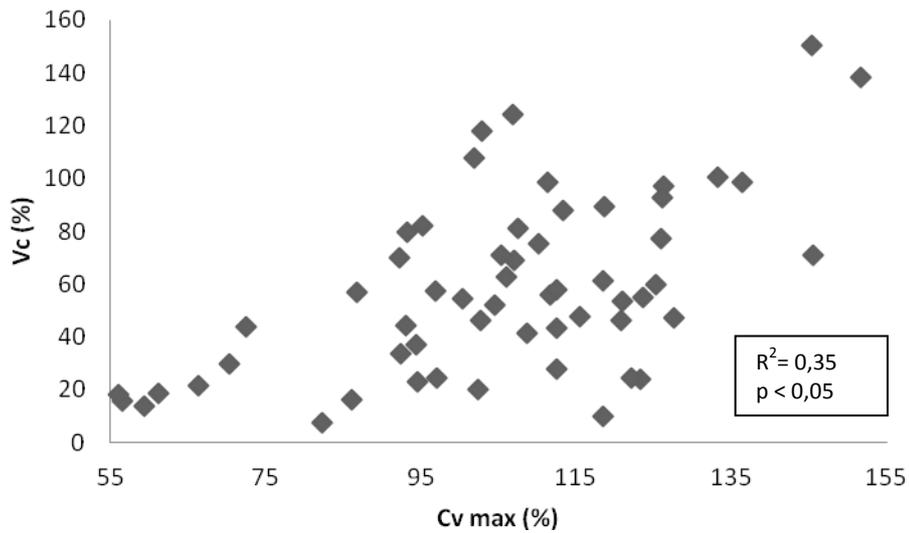
**Figure 9. Corrélation entre Dm (%) et Cv max (%).**

- *Vc*

Les deux variables explicatives de *Vc* étaient la concentration d'hémoglobine et la CVmax. Le seuil de significativité a été atteint pour chacun de ces paramètres avec  $p < 0,05$ . Le R-Deux a été estimé à 0,384. Le modèle statistique de régression linéaire choisi est décrit dans le tableau 9.

Variables	Coefficient standardisé $\beta$	Seuil de significativité p	Coefficient R
Tabac	-0,228	0,07	<b>0,384</b>
Cv max (%)	0,424	0,001*	
Hb (g/dl)	-0,301	0,013*	
Dyspnée (NYHA)	0,124	0,293	

**Tableau 9. Modèle statistique de régression linéaire pour déterminer les variables explicatives de *Vc*. \* $p < 0,05$**



**Figure 10. Corrélation entre Vc (%) et Cv max (%)**

Par ailleurs, l'analyse de corrélation linéaire de Pearson a mis en évidence une corrélation forte entre Vc (% ref) et Cv max (% ref) avec un  $R^2$  à 0,35 ( $p < 0,05$ ) (Figure 10).

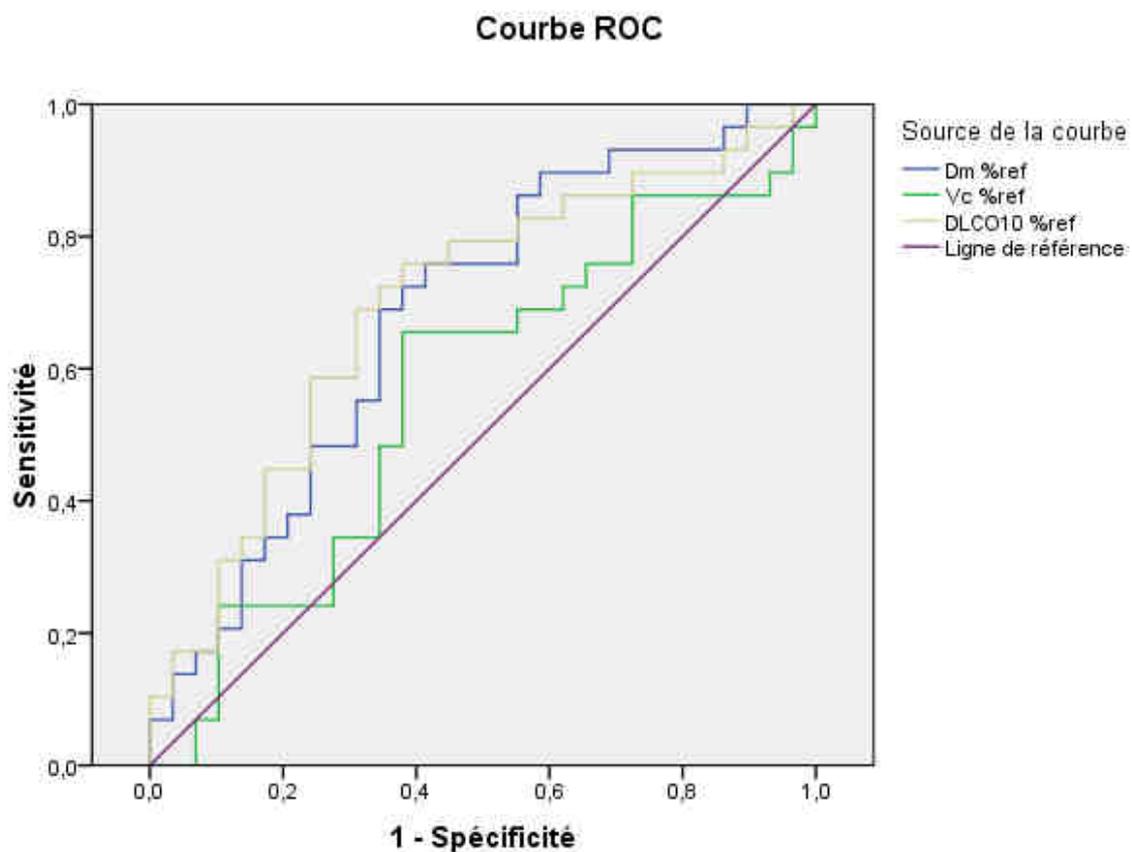
Nos résultats ont donc montré que les paramètres de double diffusion Vc et Dm dépendaient essentiellement de paramètres fonctionnels respiratoires ou biologiques, et ne semblaient pas associés à des variables cliniques ou paracliniques pertinentes dans l'approche des atteintes respiratoires de la ScS.

#### d. Valeur diagnostique de Vc et Dm: courbe ROC

Dans la dernière partie de notre travail, nous avons évalué la valeur diagnostique des paramètres TLCO (% theo), Vc (% theo) et Dm (% theo) dans la PID et l'HTAP associées à la ScS.

- **Apport de la mesure du TLCO (% theo), de Vc (% theo) et Dm (% theo) dans le diagnostic de PID**

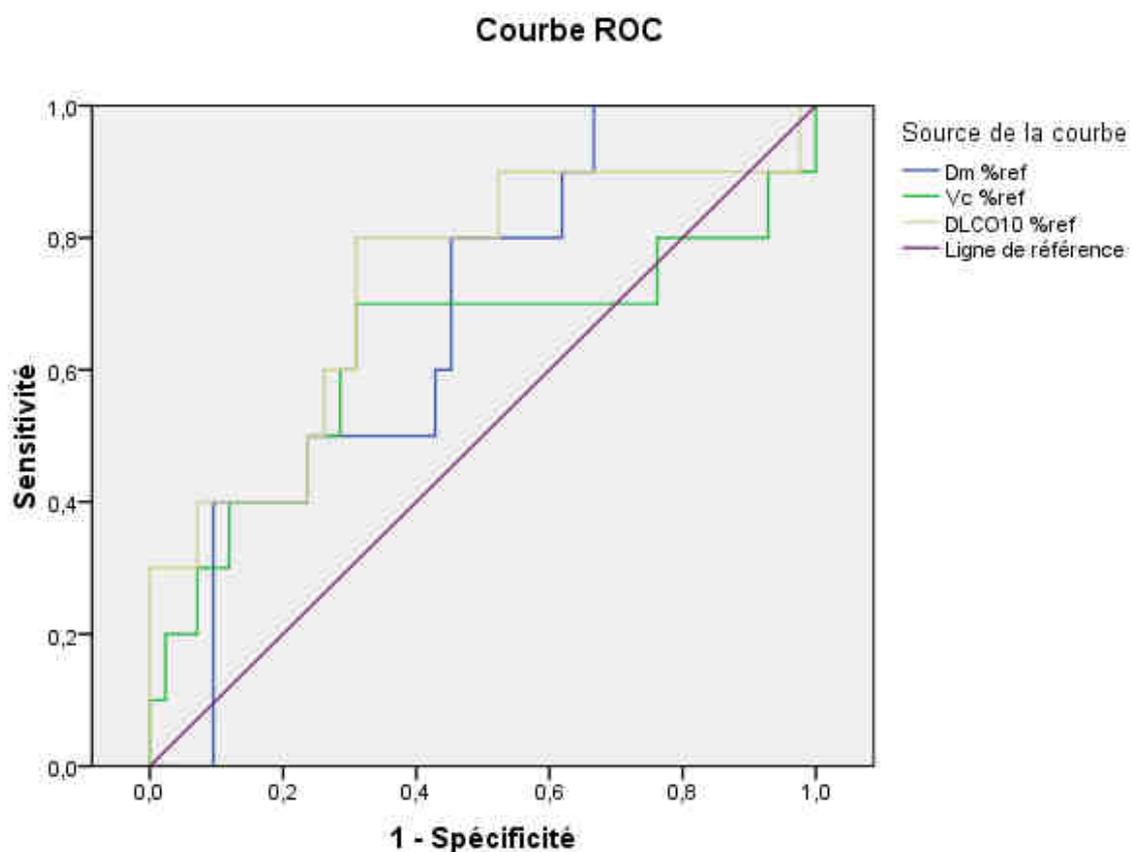
Le TLCO (% theo) reste le meilleur paramètre dans l'approche diagnostique de la PID avec au point optimal de la courbe ROC, une sensibilité de 76% et une spécificité de 59%, comparé à Vc (% theo) et Dm (% theo) avec respectivement des sensibilités à 66% et 76%, et des spécificités toutes deux à 62% (Figure 11)



**Figure 11. Courbe ROC: Sensibilité et spécificité des paramètres TLCO (% theo), Vc (% theo) et Dm (% theo) pour le diagnostic de PID associée à la ScS.**

- **Apport de la mesure du TLCO (% theo), de Vc (% theo) et Dm (% theo) dans le diagnostic d'HTAP**

Le TLCO (% theo) reste le meilleur paramètre dans l'approche diagnostique de l'HTAP avec au point optimal de la courbe ROC, une sensibilité de 80 % et une spécificité de 67 %, comparé à Vc (% theo) et Dm (% theo) avec respectivement des sensibilités à 70 % et 80 %, et des spécificités à 70% et 55 % (Figure 12).



**Figure 12. Courbe ROC: Sensibilité et spécificité des paramètres TLCO (% theo), Vc (% theo) et Dm (% theo) pour le diagnostic d'HTAP associée à la ScS.**

## V. Discussion

La PID et l'HTAP associées à la ScS représentent les complications pulmonaires les plus graves et les plus fréquentes. En effet leur prévalence est respectivement de 16 à 100 %, et de 8 à 12 % selon les séries [123]. Ces complications respiratoires sont progressivement devenues les premières causes de mortalité de la ScS, notamment suite aux progrès thérapeutiques de la prise en charge des crises rénales sclérodermiques [13].

Le pronostic, volontiers défavorable de ces complications, justifie actuellement leur dépistage au moment du diagnostic de ScS par un examen clinique associé à des examens complémentaires de dépistage comprenant, au minimum un TDM thoracique, des EFR simple diffusion avec mesure du TLCO ainsi qu'une ETT. De plus, il est recommandé de renouveler ces examens dans le cadre du dépistage annuel des complications respiratoires associées à la ScS. En effet, les premiers symptômes évocateurs du diagnostic sont souvent non spécifiques (asthénie, lipothymie...) et pour certains d'entre eux tardifs (signes d'insuffisance cardiaque droite pour l'HTAP). Le diagnostic précoce de ces complications permet de proposer des traitements spécifiques et espérer ainsi une amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients [142].

Dans notre série, de manière attendue, une très grande majorité de patients avec une forme diffuse de ScS avaient une PID (94% des patients), par ailleurs plus sévère pour la majorité d'entre eux. De même, on constate, conformément aux données de la littérature, un nombre plus important d'HTAP prouvées ou suspectées chez les patients avec une forme cutanée limitée de ScS. En effet, 8 des 10 cas d'HTAP suspectées ou prouvées ont été mis en évidence chez les patients avec une ScS cutanée limitée. Notre travail confirme donc la fréquence élevée des complications respiratoires liées à la ScS, justifiant actuellement leur dépistage annuel.

La baisse du TLCO est une anomalie fréquemment rencontrée au cours de la ScS [118, 143]. Cette baisse, parfois isolée au cours de la ScS, peut être la conséquence de divers mécanismes physiopathologiques, rencontrés notamment dans la PID et l'HTAP associées à la ScS. D'une part, la fibrose pulmonaire peut entraîner une diminution du volume alvéolaire mais également altérer la qualité de la membrane alvéolo-capillaire, réduisant ainsi la diffusion du CO. Ce mécanisme est fréquemment rencontré dans les atteintes interstitielles pulmonaires, et plus particulièrement au cours de la PID liée à la ScS. D'autre part, la baisse du TLCO peut être la conséquence d'une atteinte du capillaire pulmonaire, situation rencontrée au cours de l'HTAP liée à la ScS. Dans certaines situations, le TLCO peut être altéré sans pathologie respiratoire associée. En effet, la littérature a rapporté des cas de patients avec une atteinte isolée du TLCO [118, 143], situation rencontrée dans notre travail chez 25 patients, soit 43% de la cohorte. D'après la littérature, certains de ces patients sont à risque de développer ultérieurement une authentique HTAP [118].

Il faut également souligner qu'une défaillance cardiaque gauche peut être à l'origine d'une baisse du TLCO, comme le suggère le travail d'Agostoni et al (2006) [144]. Notre étude a donc exclu les patients avec une FEVG < 60% <sup>et/ou</sup> avec une dysfonction diastolique du VG, pour nous concentrer sur les deux principales atteintes respiratoires de la ScS.

La mesure du TLCO est un examen sensible pour le dépistage des atteintes respiratoires liées à la ScS ; en effet, dans notre travail, la mesure du TLCO a une sensibilité et une spécificité respectivement de 76 % et de 59 % pour le diagnostic de PID, et de 80% et de 67 % dans le cadre d'une suspicion d'HTAP.

Cependant, le TLCO demeure peu spécifique, pour distinguer les différentes atteintes respiratoires de la ScS. La technique d'EFR par la méthode de la double diffusion CO/NO permet, grâce à la méthode proposée par Roughton et Forster [134], de mesurer les paramètres Vc et Dm. Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à l'apport de ces nouveaux paramètres d'EFR dans l'analyse des atteintes respiratoires de la ScS, partant de l'hypothèse que Vc et Dm pourraient permettre de mieux distinguer les atteintes parenchymateuses (PID) des atteintes vasculaires pulmonaires (HTAP) dans la ScS. En effet, Degano et al (2009) ont démontré que la baisse du Dm pouvait être interprétée comme un épaississement de la membrane alvéolo-capillaire ou une diminution de la surface d'échange pulmonaire, alors

qu'une baisse de Vc pouvait refléter une diminution du volume sanguin au niveau des alvéoles ventilées [145].

La mesure de la double diffusion CO/NO est un examen fonctionnel du poumon profond et peut apporter des renseignements dans le diagnostic et le suivi du patient. Les valeurs de Dm et Vc peuvent ainsi être grandement modifiées en pathologie et aider à la compréhension de l'état respiratoire du patient.

La membrane alvéolaire peut être le siège de différentes lésions et altérer Dm : elle peut ainsi s'épaissir, conséquence d'un œdème (syndrome interstitiel, insuffisance cardiaque, diabète) ou d'une infiltration (œdème interstitiel cardiogénique ou de nature inflammatoire), situation rencontrée au cours de la PID. Nous avons en effet démontré que Dm était abaissé dans la PID associée à la ScS, conséquence d'une infiltration du parenchyme et de la membrane alvéolo-capillaire. Cette baisse du Dm résulte d'une diminution de la surface d'échange pulmonaire, elle-même la conséquence d'une diminution des volumes pulmonaires dans le groupe de patients avec PID [139].

Dm dépend également de l'épaisseur de la membrane du globule rouge mais également de celle du plasma. Il n'est pas exclu que Dm puisse être modifié dans certaines situations telles que les cardiopathies et hémopathies pouvant entraîner une distension capillaire ; cependant, aucuns patients de notre cohorte ne présentaient une hémopathie ou une cardiopathie, susceptibles d'entraîner des variations du volume plasmatique.

Le volume capillaire Vc peut varier selon divers mécanismes et pathologies. Une augmentation de la pression capillaire moyenne augmente Vc ; cette situation est rencontrée essentiellement dans les cardiopathies gauches (augmentation de la pression artérielle pulmonaire post capillaire), et plus rarement lors d'une vasoconstriction veineuse pulmonaire suite à un obstacle. L'insuffisance cardiaque gauche ou globale est donc une cause fréquente d'augmentation de Vc. D'autres paramètres peuvent impacter Vc. En effet les variations de l'état d'hydratation extracellulaire sont un des éléments essentiels dans l'analyse du Vc. Une hyperhydratation extracellulaire entrainera une augmentation du volume sanguin et de Vc, à l'inverse une déshydratation extracellulaire diminuera Vc. Les causes de diminution de Vc

sont par ailleurs nombreuses et répondent à trois grands mécanismes physiopathologiques : la destruction du parenchyme pulmonaire, l'obstruction et la compression capillaire. Ces mécanismes ne sont pas exclusifs et peuvent s'additionner, notamment dans l'HTAP et la BPCO [146].

La destruction du parenchyme pulmonaire est un phénomène physiologique en parti liée à la sénescence, ce pourquoi l'âge est un paramètre pris en compte dans la définition des valeurs prédites de Vc et Dm. En revanche, la destruction du parenchyme et des capillaires peut être la conséquence d'un emphysème primitif ou secondaire (tabac ++) mais également de maladies aiguës ou chroniques telles qu'une infection, une pneumopathie interstitielle....Il faut dans ce cadre distinguer les atteintes homogènes (alvéoles et capillaires) comme dans le vieillissement, des atteintes hétérogènes détruisant soit le capillaire, soit le parenchyme, produisant des zones ventilées non perfusées ou perfusées non ventilées, comme dans la BPCO. Dans les pneumopathies interstitielles liées à la sarcoïdose, Dm est altéré à l'effort et semble être le principal déterminant de la baisse du TLCO, au contraire de Vc [147]. Ce dernier message doit être pondéré du fait que la technique de double diffusion est différente de celle de Guénard et al. (O<sub>2</sub> à concentration variable). Notre travail confirme néanmoins cette notion. En effet, Dm est majoritairement altéré par rapport à Vc dans nos groupes avec PID et suspicion d'HTP, mettant en évidence que Dm est le déterminant principal dans la baisse du TLCO.

Le travail récent de Pernot et al. suggère que le rapport Dm/Vc pourrait être un outil dans le dépistage de la PID liée à la ScS, en étant plus sensible et spécifique que le TLCO isolé [148]. Cependant, dans notre travail, le ratio Dm/Vc n'a pas démontré sa supériorité par rapport au TLCO isolé dans le dépistage de la PID liée à la ScS.

L'obstruction capillaire peut être la conséquence de différents mécanismes : emboliques (embolie pulmonaire), thrombose artérielle telle qu'observée dans la BPCO. Cette thrombose capillaire peut être liée à la présence d'éléments figurés du sang dans la lumière des vaisseaux, situations pathologiques rencontrées dans certaines hémopathies et parfois dans l'asthme (agrégats plaquettaires activés par les IgE). L'obstruction puis la destruction du lit capillaire pulmonaire associée à l'hyperplasie musculaire des artères pulmonaires dans l'HTAP induit une diminution prédominante du transfert du CO par rapport à celui du NO

[149]. Cependant ce travail, comparant un groupe de patients avec PID versus un groupe de patients avec HTAP, ne montre pas de résultats statistiquement significatifs entre les deux groupes pour les paramètres TLNO/TLCO mais également Dm et Vc : le ratio TLNO/TLCO ne semble pas pertinent pour distinguer le type d'atteinte pulmonaire. De même, dans notre travail, si nous mettons en évidence une baisse des paramètres Vc et Dm en cas de suspicion d'HTAP ou de PID, nous n'avons pu mettre en évidence une différence significative entre ces deux groupes concernant Dm et Vc. Ces résultats suggèrent et confirment donc que Dm et Vc ne semblent pas pertinents pour distinguer le type d'atteinte pulmonaire au cours de la ScS.

Les données de la littérature restent globalement contrastées, notamment en ce qui concerne l'apport de Dm et Vc dans le dépistage et le diagnostic de l'HTAP. Bonay et al (2004) ont montré chez des patients présentant une PID associée à un HTAP que Dm était abaissé au contraire de Vc [150]. Dm semble préférentiellement altéré au cours de l'HTAP primitive et thrombo-embolique chronique, par rapport à Vc [151]. Overbeek et al. ont confirmé ces données, au sein d'une cohorte de patients sclérodermiques avec HTAP, en retrouvant une atteinte préférentielle de Dm par rapport à Vc dans le groupe HTAP+ [152]. Cependant, aucune corrélation n'était retrouvée entre les paramètres de double diffusion et les données hémodynamiques (cathétérisme cardiaque), empêchant ainsi de considérer Vc et Dm comme paramètres d'intérêt dans le diagnostic et le suivi de l'HTAP associée à la ScS. Il faut néanmoins une nouvelle fois insister sur le fait que les trois derniers travaux cités ont utilisé une méthode de mesure de double diffusion différente de celle utilisée dans notre étude. Cependant, notre travail a mis en évidence que Dm et Vc dépendaient essentiellement de paramètres fonctionnels respiratoires. De plus, aucune corrélation n'a été retrouvée pour les paramètres d'ETT. Par ailleurs, Vc et Dm ne semblent pas avoir une meilleure sensibilité que le TLCO isolé dans le dépistage de la PID ainsi que de l'HTAP associée à la ScS. Nos résultats suggèrent donc que la méthode de double diffusion CO/NO n'apporte pas d'informations supplémentaires par rapport au TLCO isolé dans l'approche diagnostique et le dépistage des atteintes respiratoires au cours de la ScS.

Enfin, le troisième et dernier mécanisme est représenté par la compression des capillaires ou artérioles, liée à une compression extrinsèque (tumeur, bulle d'emphysème...) ou à une prolifération cellulaire ou extracellulaire engainant le capillaire (PID, hémopathie...).

Le tableau 10 propose de manière très schématique et conceptuelle les mécanismes et étiologies pouvant induire une perturbation des paramètres de double diffusion.

<p><b>Réduction de Dm</b></p> <p><b>TLNO - et TLCO –</b></p> <p><i>1. Diminution de la surface pulmonaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toutes les maladies pulmonaires</li> </ul> <p><i>2. Augmentation de l'épaisseur de la membrane</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inflammations</li> <li>- oedèmes</li> </ul>	<p><b>Augmentation de Dm</b></p> <p><b>TLNO + et TLCO +</b></p> <p><i>1. Augmentation de la surface pulmonaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation du volume pulmonaire (entraînement physique)</li> <li>- transplantation pulmonaire</li> </ul> <p><i>2. Diminution de l'épaisseur</i></p>
<p><b>Réduction de Vc</b></p> <p><b>TLNO – et TLCO –</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- destruction capillaire localisée ou diffuse</li> <li>- obstruction du capillaire (thrombose ou embolique)</li> <li>- collapsus capillaire (diminution de la Pcap)</li> </ul>	<p><b>Augmentation de Vc</b></p> <p><b>TLNO +/- et TLCO +++</b></p> <p><i>1. Augmentation de la Pcap pulmonaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insuffisance cardiaque</li> <li>- hypervolémie</li> <li>- angiogénèse (exercice, hypoxie chronique d'altitude, etc..)</li> </ul>

**Tableau 10. Physiopathologie des perturbations de Dm et Vc.** D'après Guénard H., La lettre du pneumologue. Juin 2007.

Au terme de ce travail, nous avons montré que la méthode de double diffusion n'était pas particulièrement pertinente pour distinguer les différentes atteintes respiratoires rencontrées au cours de la ScS. Cependant on peut discuter plusieurs limites concernant notre étude mais également la méthode de double diffusion CO/NO.

Concernant la méthodologie de notre travail, on peut émettre plusieurs critiques, notamment concernant le groupe « suspicion HTAP ». D'une part, ce groupe peut souffrir d'un nombre de patients trop restreint, limitant la qualité de nos analyses statistiques. D'autre part, ce groupe de patients a été constitué en respectant l'algorithme proposé par Hachulla et al. (2009), or cet algorithme a été proposé pour des patients sans TVR sévère. Nous avons néanmoins exclu de notre étude les patients présentant un TVR sévère ( $CPT < 60\%$ ), pour limiter cet éventuel biais. Enfin, dans ce groupe, seule une partie des patients ont et/ou auront une HTAP confirmée par le cathétérisme cardiaque droit. Ce groupe comprend donc probablement des patients avec et sans HTAP, pouvant rendre nos comparaisons entre groupes non significatives.

Notre recueil des données n'a pas pu ou tenu compte d'autres variables d'intérêt dans l'évaluation cardio-respiratoire de nos patients :  $VO_2$  à l'effort, test de marche de 6min, gazométrie artérielle.....Ces données auraient pu permettre, en tant que variables explicatives lors de l'analyse par régression linéaire, de définir plus précisément Dm et Vc, dépendant dans notre étude essentiellement de paramètres fonctionnels respiratoires.

L'équation de Roughton et Forster a établi que  $1/TLCO$  était égal à la somme de deux résistances représentées par Dm et Vc. On peut émettre l'hypothèse que ces paramètres ne sont pas indépendants l'un de l'autre. En effet, la baisse du débit sanguin au niveau du capillaire peut être la conséquence d'une diminution de la surface d'échange pulmonaire, elle-même à l'origine d'une diminution de Dm. Par ailleurs, la destruction des capillaires et/ou du parenchyme pulmonaire en cas de PID ou d'HTAP, peut conduire à des zones de perfusion pulmonaire hétérogènes, conséquence d'une diminution du nombre de capillaires pulmonaires, avec un impact imprévisible sur Vc et Dm [153].

Enfin, la méthode de double diffusion CO/NO utilisée dans notre travail, développée par Guenard et al [135], est actuellement sujette à débat, concernant notamment la valeur de la réactivité  $\theta$  du NO [138, 154] et la formule établie par Roughton et Forster.

## VI. Conclusion

En conclusion, les paramètres  $V_c$  et  $D_m$  ne permettent pas au clinicien de distinguer les différents types d'atteintes respiratoires rencontrées dans la ScS. Ils n'ont par ailleurs pas montré leur supériorité par rapport à la méthode de simple diffusion avec la mesure du TLCO, dans le dépistage des atteintes respiratoires liées à la ScS.

Cependant, tenant compte du caractère rétrospectif et des biais de notre étude, ces résultats demandent à être confirmés dans des travaux prospectifs. Par ailleurs, l'absence de suivi longitudinal a rendu impossible l'analyse de la valeur pronostique de  $D_m$  et  $V_c$  dans l'HTAP et la PID liées à la ScS. En effet, il serait intéressant d'analyser la valeur pronostique de ces paramètres à partir de mesures répétées avec un suivi longitudinal, et ce dans plusieurs laboratoires d'EFR.

## VII. Bibliographie

- [1] Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, Roy DA, William AA, James FF, LeRoy EC, Kirsner AB, MacKenzie AH, McShane DJ, Myers AR, Sharp GC. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis [scleroderma]. *Arthr Rheum* 1980; 23 :581-90.
- [2] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5.
- [3] LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *JRheumatol.* 2001 Jul;28(7):1573-6.
- [4] Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A311-8.
- [5] Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 Mar;24(2):165-70
- [6] Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, et al. Prevalence of systemic sclerosis in a French multiethnic county. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:1129–1137.
- [7] Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan Jr RH, Burns CJ, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997;40:734–42.
- [8] Mayes MD, Lacey Jr JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246–55.
- [9] Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger Jr TA. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963–1982. *Arthritis Rheum* 1997;40:441–5.
- [10] Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Shaftman SR, Tilley BC, Silver RM. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:263–8.
- [11] McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010 Oct;83(7):763-9. Epub 2010 Jan 3.
- [12] Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Nov;12(6):520-6.

- [13] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972\_2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940\_4.
- [14] 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.
- [15] Hachulla E, Carpentier P, Gressin V et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology* 2009;48:304\_8.
- [16] Tan FK, Stivers DN, Foster MW, Chakraborty R, Howard RF, Milewicz DM, et al. Association of microsatellite markers near the fibrillin 1 gene on human chromosome 15q with scleroderma in a Native American population. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1729–37.
- [17] Tan FK, Wang N, Kuwana M, Chakraborty R, Bona CA, Milewicz DM, et al. Association of fibrillin 1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations. *Arthritis Rheum* 2001;44(4):893–901
- [18] Kodera T, Tan FK, Sasaki T, Arnett FC, Bona CA. Association of 5'-untranslated region of the Fibrillin-1 gene with Japanese scleroderma. *Gene* 2002;297(1–2):61–7.
- [19] Mouthon L. Systemic sclerosis: from physiopathology to treatment. *Rev Med Interne*. 2007 Dec;28 Suppl 4:S266-72. Epub 2007 Sep 25. Review. French.
- [20] Schachna L, Wigley FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(6):686–93.
- [21] Sato S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(6):503–7.
- [22] Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG. et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*.2003 Apr;32(5):285-95.
- [23] Laplante P, Raymond MA, Gagnon G. et al. Novel fibrogenic pathways are activated in response to endothelial apoptosis: implications in the pathophysiology of systemic sclerosis. *J Immunol*. 2005 May 1;174(9):5740-9.
- [24] Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 2003 May;48(5):1190-9. Review
- [25] Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol*. 2001 Mar;116(3):417-25.
- [26] Matucci Cerinic M, Kahaleh MB. Beauty and the beast. The nitric oxide paradox in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Aug;41(8):843-7. Review.

- [27] Allanore Y, Borderie D, Périanin A, Lemaréchal H, Ekindjian OG, Kahan A. Nifedipine protects against overproduction of superoxide anion by monocytes from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):R93-100.
- [28] Hebbar M, Peyrat JP, Hornez L. et al. Increased concentrations of the circulating angiogenesis inhibitor endostatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2000 Apr;43(4):889-93.
- [29] Allanore Y, Borderie D, Lemaréchal H. et al. Nifedipine decreases sVCAM-1 concentrations and oxidative stress in systemic sclerosis but does not affect the concentrations of vascular endothelial growth factor or its soluble receptor 1. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R309-14. Epub 2004 May 12.
- [30] Del Rosso A, Distler O, Milia AF. et al. Increased circulating levels of tissue kallikrein in systemic sclerosis correlate with microvascular involvement. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64(3):382-7.
- [31] Avouac J, Wipff J, Goldman O. et al. Angiogenesis in systemic sclerosis: impaired expression of vascular endothelial growth factor receptor 1 in endothelial progenitor-derived cells under hypoxic conditions. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3550-61.
- [32] Kirk TZ, Mark ME, Chua CC. et al. Myofibroblasts from scleroderma skin synthesize elevated levels of collagen and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) with two forms of TIMP-1. *J Biol Chem* 1995;270(7):3423-8.
- [33] Varga J. Scleroderma and Smads: dysfunctional Smad family dynamics culminating in fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul;46(7):1703-13.
- [34] Verrecchia F, Mauviel A, Farge D. Transforming growth factor-beta signaling through the Smad proteins: role in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2006 Oct;5(8):563-9. Epub 2006 Jul 5.
- [35] Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor-beta and fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2007 Jun 14;13(22):3056-62.
- [36] Mori Y, Chen SJ, Varga J. Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):1964-78.
- [37] Dong C, Zhu S, Wang T, Yoon W, Li Z, Alvarez RJ, et al. Deficient Smad7 expression: a putative molecular defect in scleroderma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(6):3908-13.
- [38] Takagawa S, Lakos G, Mori Y, Yamamoto T, Nishioka K, Varga J. Sustained activation of fibroblast transforming growth factor-beta/Smad signaling in a murine model of scleroderma. *J Invest Dermatol* 2003;121(1):41-50.
- [39] Bonniaud P, Margetts PJ, Kolb M, Haberberger T, Kelly M, Robertson J, Gauldie J. Adenoviral gene transfer of connective tissue growth factor in the lung induces

transient fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Oct 1;168(7):770-8. Epub 2003 Jun 19.

- [40] Holmes A, Abraham DJ, Chen Y, Denton C, Shi-wen X, Black CM, et al. Constitutive connective tissue growth factor expression in scleroderma fibroblasts is dependent on Sp1. *J Biol Chem* 2003;278(43):41728–33.
- [41] Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol.* 1992 Mar;166(3):255-63.
- [42] Steen VD, Engel EE, Charley MR, Medsger TA Jr. Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1996 Apr;23(4):646-9.
- [43] Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M. et al. Serum soluble CTLA-4 levels are increased in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Oct;43(10):1261-6.
- [44] Clements PJ, Peter JB, Agopian MS et al. Elevated serum levels of soluble interleukin 2 receptor, interleukin 2 and neopterin in diffuse and limited scleroderma: effects of chlorambucil. *JRheumatol*, 17 (1990), 908–910.
- [45] Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr. et al. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations. *Arthritis Rheum.* 1984 Jun;27(6):645-53.
- [46] Manetti M, Neumann E, Müller A. et al. Endothelial/lymphocyte activation leads to prominent CD4+ T cell infiltration in the gastric mucosa of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep;58(9):2866-73.
- [47] Kråling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology.* 1995;63(1):48-56.
- [48] Ferrarini M, Steen V, Medsger TA Jr et al. Functional and phenotypic analysis of T lymphocytes cloned from the skin of patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1990 Mar;79(3):346-52.
- [49] Stummvoll GH, Aringer M, Grisar J. et al. Increased transendothelial migration of scleroderma lymphocytes. *Ann Rheum Dis.* 2004 May;63(5):569-74.
- [50] Mavilia C, Scaletti C, Romagnani P et al. Type 2 helper t-cell predominance and high cd30 expression in systemic sclerosis. *Am J Pathol*, 151 (1997), pp. 1751–1758
- [51] Sakkas LI, Xu B, Artlett CM et al. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol.* 2002 Apr 1;168(7):3649-59.
- [52] Hasegawa M. B lymphocytes: shedding new light on the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2010 Jan;37(1):3-10.
- [53] Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M et al. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol.* 2000 Dec 1;165(11):6635-43.

- [54] Saito E, Fujimoto M, Hasegawa M, Komura K, et al. CD19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse. *J Clin Invest*, 109 (2002), pp. 1453–1462
- [55] Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol*, 169 (2006), pp. 954–966
- [56] Bosello S, De Luca G, Tolusso B et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev*. 2011 Aug;10(10):624-30. Epub 2011 Apr 22.
- [57] Matsushita M, Hasegawa M, Yanaba K et al. Elevated serum BAFF levels in patients with systemic sclerosis: enhanced BAFF signaling in systemic sclerosis B lymphocytes. *Arthritis Rheum*, 54 (2006), pp. 192–201
- [58] Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(1):1-15.
- [59] Steen VD, Powell DL, Medsger TA, Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(2):196-203.
- [60] McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum* 2007; 57(2):318-26.
- [61] Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(5):332-46.
- [62] Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):620-8.
- [63] American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias.
- This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 165 (2002), pp. 277–304
- [64] Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 1581–6.

- [65] Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002;22:S151–65.
- [66] Luzina IG, Atamas SP, Wise R, Wigley FM, Xiao HQ, White B. Gene expression in bronchoalveolar lavage cells from scleroderma patients. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:549–57.
- [67] Chizzolini C, Rezzonico R, Ribbens C, Burger D, Wollheim FA, Dayer JM. Inhibition of type I collagen production by dermal fibroblasts upon contact with activated T cells: different sensitivity to inhibition between systemic sclerosis and control fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1998;41:2039–47.
- [68] Allanore Y, Borderie D, Lemarchal H, Ekindjian OG, Kahan A. Acute and sustained effects of dihydropyridine-type calcium channel antagonists on oxidative stress in systemic sclerosis. *Am J Med* 2004;116:595–600.
- [69] Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, et al. Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum* 2001;44:2653–64
- [70] Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2437-44.
- [71] Denton CP, Krieg T, Guillemin L, Schwierin B, Rosenberg D, Silkey M, Zultak M, Matucci-Cerinic M; DUO Registry investigators. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry.. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):718-21.
- [72] Owens GR, Fino GJ, Herbert DL, Steen VD, Medsger TA Jr, Pennock BE, Cottrell JJ, Rodnan GP, Rogers RM. Pulmonary function in progressive systemic sclerosis. Comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest*. 1983 Nov;84(5):546-50.
- [73] Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283–9.
- [74] Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Lee JS, Travis WD, Kitaichi M, Colby TV. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Mar 15;171(6):639-44. Epub 2005 Jan 7.
- [75] Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, King TE Jr, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Thomeer M, Valeyre D, Wells AU. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Dec 15;184(12):1382-9. Epub 2011 Sep 22.
- [76] Wells A. U., Behr J., Silver R. Outcome measures in the lung. *Rheumatology* 2008;47:v48–v50.

- [77] American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–664
- [78] Tashkin DP, Clements PJ, Wright RS, Gong, Jr H, Simmons MS, Lachenbruch PA, Furst DE. Interrelationships between pulmonary and extrapulmonary involvement in systemic sclerosis. A longitudinal analysis. *Chest*.1994;105(2):489-495.
- [79] Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Polzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990;176:755–9.
- [80] Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot JL, Lemarie E, Valat C, et al. Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. *Chest* 1998;114:1623–9.
- [81] Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1789–801.
- [82] Desai SR, Veeraraghavan 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.
- [83] Goh NS, 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 Jun 1;177(11):1248-54.
- [84] Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. 1993 Aug;188(2):499-506.
- [85] Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2415-24.
- [86] Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 1583–90.
- [87] Berezne A, Valeyre D, Ranque B, Guillevin L, Mouthon L. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: what is the evidence for efficacy of cyclophosphamide? *Ann NY Acad Sci* 2007;1110:271–84
- [88] Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993;20:838–44.

- [89] Berezne A, Valeyre D, Ranque B, Guillevin L, Mouthon L. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: what is the evidence for efficacy of cyclophosphamide? *Ann NY Acad Sci* 2007;1110:271–84.
- [90] White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132:947–54
- [91] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.
- [92] Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, 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;176:1026–34.
- [93] Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, 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.
- [94] Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:205–12.
- [95] Berezne A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008;35:1064–72.
- [96] Tzouveleakis A, Galanopoulos N, Bouros E, Kolios G, Zacharis G, Ntolios P, Koulelidis A, Oikonomou A, Bouros D. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med*. 2012;2012:143637.
- [97] Maas D, Schramm A, Jackle B, Raif W, Schubothe H. Progressive systemic sclerosis long-term treatment with azathioprine (author's transl). *Immun Infekt* 1979;7:165–9.
- [98] Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35:364–372.
- [99] Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, Smith CD, Chalmers IM, Hong P, O'Hanlon D, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1351–1358.

- [100] Launay D, Marjanovic Z, De Bazelaire C et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in systemic sclerosis: quantitative high resolution computed tomography of the chest scoring. *J Rheumatol*, 36 (2009), pp. 1460–1463
- [101] Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T et al. A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*, 65 (2006), pp. 508–514
- [102] Steen VD, Owens GR, Redmond C, Rodnan GP, Medsger TA. The effect of Dpenicillamine on pulmonary findings in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985;28:882–8.
- [103] Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, Walder-Hantich B, Jabkowski J, MacHeiner W, et al. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 1998;139:639–48.
- [104] Black CM, Silman AJ, Herrick AI, Denton CP, Wilson H, Newman J, et al. Interferonalpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:299–305.
- [105] Seibold JR, Black CM, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells A, Charef P, Roux S, Chadha-Boreham H. Bosentan versus placebo in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: the BUILD 2 study [abstract A243] ATS Poster, May 19–24 2006, San Diego, CA, USA.
- [106] Denton CP, Merkel PA, Furst DE, Khanna D, Emery P, Hsu VM, et al. Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2007;56:323–33.
- [107] Allanore Y, Devos-François G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahan A. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):834-5.
- [108] Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study *Rheumatology*, 49 (2010), pp. 271–280
- [109] Schachna L, Medsger Jr TA, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3954–61.
- [110] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1425-36.
- [111] Mandegar M, Fung YC, Huang W, Remillard CV, Rubin LJ, Yuan JX. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling: role in the development of pulmonary hypertension. *Microvasc Res*. 2004 Sep;68(2):75-103.

- [112] Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension—Comparison with cardiopulmonary exercise testing *Am J Respir Crit Care Med*, 161 (2 Pt. 1) (2000), pp. 487–492
- [113] Impens AJ, Wangkaew S, Seibold JR The 6-minute walk test in scleroderma—how measuring everything measures nothing *Rheumatology (Oxford)*, 47 (Suppl 5) (2008), pp. v68–v69.
- [114] Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma *J Rheumatol*, 36 (2) (2009), pp. 330–336
- [115] Mathai SC, Hassoun PM Therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*, 21 (6) (2009), pp. 642–648.
- [116] 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 Jan;58(1):284-91.
- [117] Thakkar V, Stevens WM, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, Patterson K, Hissaria P, Roddy J, Zochling J, Sahhar J, Nash P, Tymms K, Celermajer D, Gabbay E, Youssef P, Proudman SM, Nikpour M. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2012 Jun 12;14(3):R143.
- [118] Steen VD, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement *Arthritis Rheum*, 48 2003, pp. 516–522
- [119] Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009 Oct;30(20):2493-537. Epub 2009 Aug 27.
- [120] Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, Mouthon L, Hatron PY, Jegou P, Allanore Y, Tiev KP, Agard C, Cosnes A, Cirstea D, Constans J, Farge D, Viallard JF, Harle JR, Patat F, Imbert B, Kahan A, Cabane J, Clerson P, Guillevin L, Humbert M; Itinér AIR-Sclérodémie Study Group. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):1831-9.

- [121] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-54.
- [122] 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 Sep;54(9):3043-50.
- [123] Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun 15;181(12):1285-93
- [124] 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 Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial.
- [125] Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Hoeper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):322-9.
- [126] Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G; Treprostinil Study Group. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*. 2004 Aug;126(2):420-7.
- [127] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002 Apr 18;346(16):1258.
- [128] Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
- [129] Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, Pan L, Zhang ZL, Liu XQ, Zhang YS, Jiang X, Galiè N; Efficacy and Safety of Vardenafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (EVALUATION) Study Group. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 15;183(12):1723-9.
- [130] Shimizu Y, Tsukagoshi H, Nemoto T, Honma M, Nojima Y, Mori M. Recurrent bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2002 Sep;22(5):216-8.

- [131] Thompson AE, Pope JE: A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1320–1323.
- [132] Hughes JM, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (Theta.Vc) components. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003 Nov 14;138(2-3):115-42.
- [133] Forster RE, Fowler WS, Bates DV, Van Ligen B : The absorption of carbon monoxide by the lungs during breathholding. *J Clin Invest* 1954;33:1135-45.
- [134] Roughton FJ, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol.* 1957 Sep;11(2):290-302.
- [135] Guenard H, Varene N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol* 1987; 70: 113–120.
- [136] Moinard J, Guenard H. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in patients with COLD using the NO-CO method. *Eur Respir J.* 1990 Mar;3(3):318-22.
- [137] Forster RE. Diffusion of gases across the alveolar membrane. In : Farhi LF, Tenney SM, editors. *The respiratory system. Section 3, volume 4. Gas exchange.* Bethesda; American Physiological Society 1987;71-88.
- [138] Borland CD, Dunningham H, Bottrill F, Vuylsteke A, Yilmaz C, Dane DM, Hsia CC: Significant blood resistance to nitric oxide transfer in the lung. *J Appl Physiol* 2010; 108: 1052–1060.
- [139] Glenet SN, De Bisschop C, Vargas F, Guenard HJ. Deciphering the nitric oxide to carbon monoxide lung transfer ratio: physiological implications. *J Physiol.* 2007 Jul 15;582(Pt 2):767-75.
- [140] Aguilaniu B, Maitre J, Glenet S, Gegout-Petit A, Guenard H. European reference equations for CO and NO lung transfer. *Eur Respir J.* 2008 May;31(5):1091-7.
- [141] Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005 Oct;26(4):720-35.
- [142] Bussone G, Mouthon L: Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 248–255.
- [143] Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis *Arthritis Rheum*, 35 1992, pp. 765–770
- [144] Agostoni P, Bussotti M, Cattadori G, Margutti E, Contini M, Muratori M, Marenzi G, Fiorentini C. Gas diffusion and alveolar-capillary unit in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2538-43.

- [145] Degano B, Mittaine M, Guenard H, Rami J, Garcia G, Kamar N, et al. Nitric oxide and carbon monoxide lung transfer in patients with advanced liver cirrhosis. *J Appl Physiol*. 2009 Jul;107(1):139-43.
- [146] Borland C, Cox Y, Higenbottam T. Reduction of pulmonary capillary blood volume in patients with severe unexplained pulmonary hypertension. *Thorax*. 1996 Aug;51(8):855-6.
- [147] Lamberto C, Nunes H, Le Toumelin P, Duperron F, Valeyre D, Clerici C. Membrane and capillary blood components of diffusion capacity of the lung for carbon monoxide in pulmonary sarcoidosis: relation to exercise gas exchange. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2061-8.
- [148] Pernot J, Puzenat E, Magy-Bertrand N, Manzoni P, Gondouin A, Bourdin H, Simon-Rigaud ML, Regnard J, Degano B. Detection of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis through Partitioning of Lung Transfer for Carbon Monoxide. *Respiration*. 2012 Jan 31.
- [149] Van der Lee I, Zanen P, Grutters JC, Snijder RJ, van den Bosch JM. Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006 Feb;129(2):378-83
- [150] Bonay M, Bancal C, de Zuttere D, Arnoult F, Saumon G, Camus F. Normal pulmonary capillary blood volume in patients with chronic infiltrative lung disease and high pulmonary artery pressure. *Chest*. 2004 Nov;126(5):1460-6.
- [151] Steenhuis LH, Groen HJ, Koëter GH, van der Mark TW. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000 Aug;16(2):276-81.
- [152] Overbeek MJ, Groepenhoff H, Voskuyl AE, Smit EF, Peeters JW, Vonk-Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Dijkmans BC, Boonstra A. Membrane diffusion- and capillary blood volume measurements are not useful as screening tools for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case control study. *Respir Res*. 2008 Oct 1;9:68.
- [153] Hansell DM: Small-vessel diseases of the lung: CT-pathologic correlates. *Radiology* 2002, 225:639-653.
- [154] Ceridon ML, Beck KC, Olson TP, Bilezikian JA, Johnson BD: Calculating alveolar capillary conductance and pulmonary capillary blood volume: comparing the multiple- and single-inspired oxygen tension methods. *J Appl Physiol* 2010; 109: 643–653.

**TITRE :** Mesure du volume capillaire et du facteur membranaire par double diffusion CO/NO au cours de la sclérodémie systémique : étude chez 58 patients.

---

## **RESUME**

La sclérodémie systémique (ScS) est une pathologie auto-immune rare, avec un pronostic fonctionnel et vital particulièrement sévère. En effet, les atteintes respiratoires de la ScS, représentées par la pneumopathie infiltrante diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), représentent les premières causes de mortalité de cette pathologie.

Le dépistage de ces complications repose sur divers examens complémentaires, dont les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) en simple diffusion avec mesure du transfert du monoxyde de carbone (TLCO), examen sensible mais peu spécifique.

Une nouvelle technique d'EFR en double diffusion CO/NO permet de mesurer le volume capillaire (Vc) et le facteur membranaire (Dm), et de localiser le type d'atteinte du poumon profond. L'objectif de notre travail rétrospectif a été de décrire le comportement de Vc et Dm, au sein d'une cohorte de patients atteints de ScS, et d'évaluer leur apport dans l'analyse des atteintes respiratoires de la ScS. Nos résultats mettent en évidence une baisse de Dm et Vc chez les patients avec une HTAP ou d'une PID sans différence significative entre les groupes. Par ailleurs, les courbes ROC de Dm et Vc n'offrent pas de meilleure sensibilité et de spécificité par rapport à celles du TLCO, dans le diagnostic des atteintes respiratoires de la ScS. L'ensemble de nos résultats suggèrent que Dm et Vc n'apportent pas de renseignements complémentaires par rapport au TLCO dans l'analyse et l'approche diagnostique des complications respiratoires de la ScS.

---

**MOTS-CLES :** Sclérodémie systémique, hypertension artérielle pulmonaire, pneumopathie infiltrante diffuse, facteur membranaire, volume capillaire.