

Sclérodermie systémique : Atteinte interstitielle pulmonaire

Bertrand Dunogué

Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin,
Centre de Référence Vasculaites nécrosantes et sclérodermie systémique
Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris

DU Maladies Systémiques et auto-immunes
24 Novembre 2017



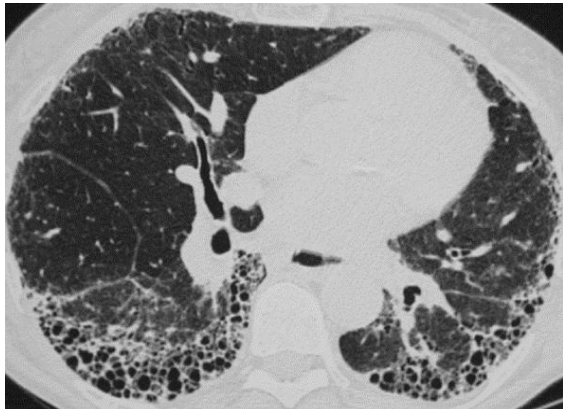
Conflits d'intérêt

➤ **AUCUN**

Sclérodermie systémique

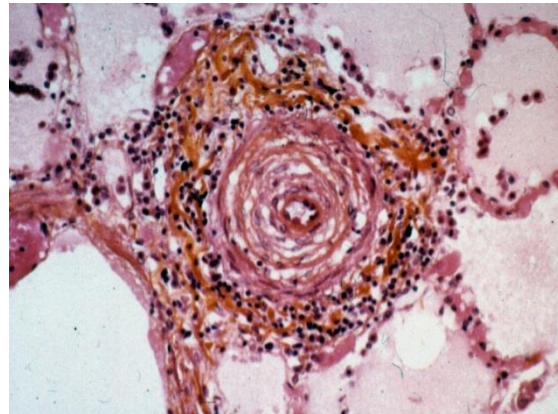
Fibrose

Peau
Poumon
Tube digestif
Coeur



Vasculopathie

Syndrôme de Raynaud
Crise rénale
HTAP



Auto-immunité

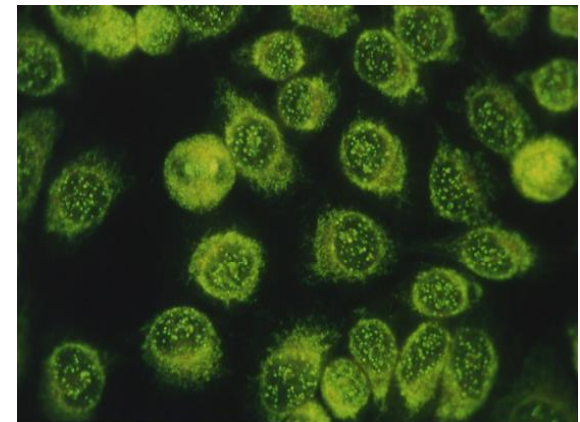
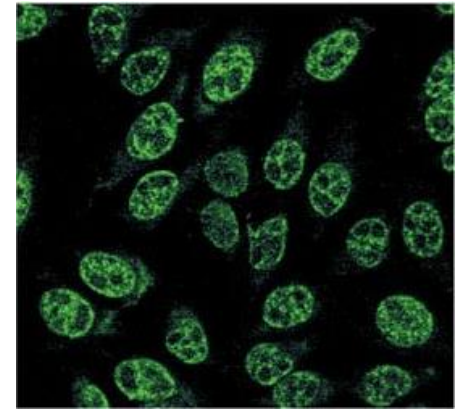
Auto-anticorps spécifiques

Anti-Scl70

Anti-centromère

Anti-ARNPol III

Auto-anticorps non spécifiques



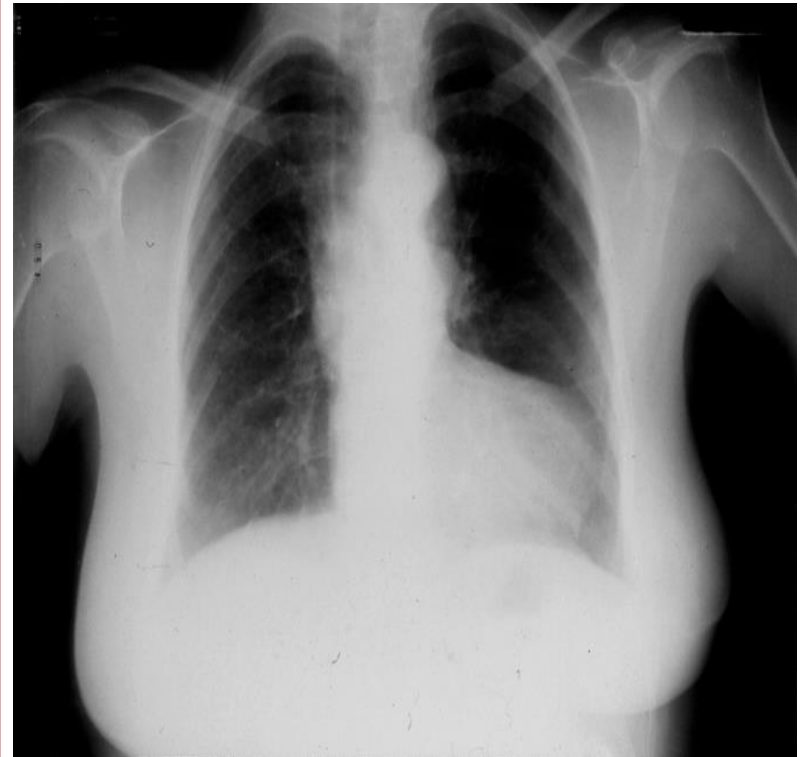
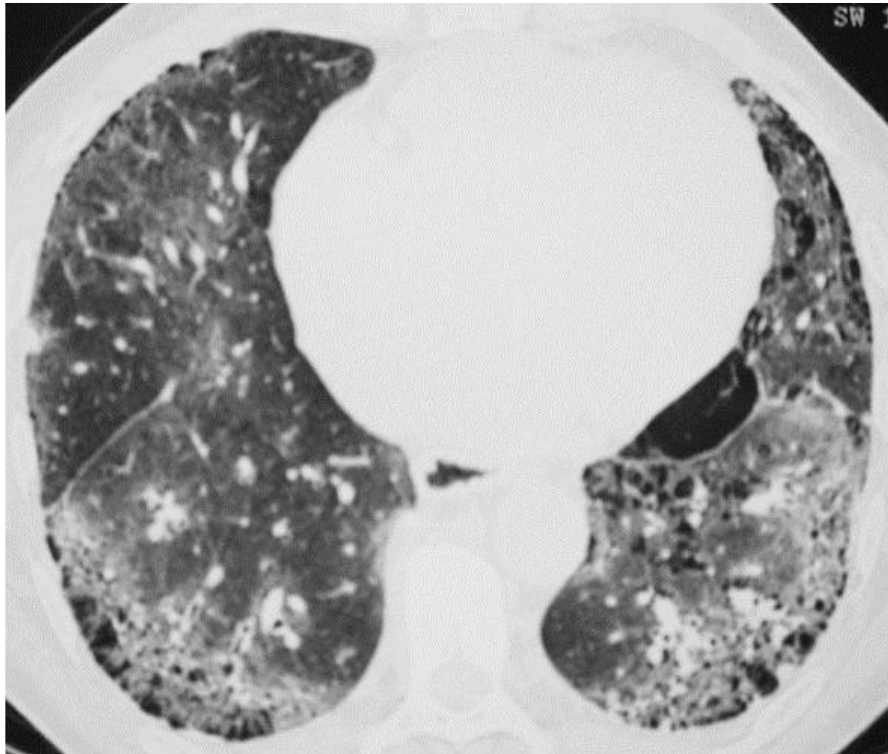
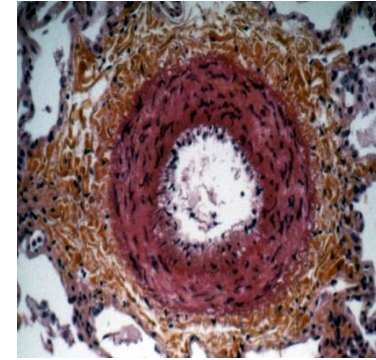
Critères de classification SCS ACR/EULAR 2013

- Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints = SSc;
- If that is not present, 7 additive items apply:
 - Skin thickening of fingers : puffy fingers (2) or sclerodactyly (4),
 - Fingertip lesions : digital ulcers (2) or pitting scars (3)
 - Telangiectasia (2),
 - Abnormal nailfold capillaries (2),
 - **Interstitial lung disease (2)** or Pulmonary arterial hypertension (2)
 - Raynaud's phenomenon (3),
 - SSc-related autoantibodies (3).
- SSc if score = 9

Interstitial lung disease/pulmonary arterial hypertension

Score = 2

Score = 2



Maximum score = 2

Prévalence de la ScS

Auteurs	Régions	Technique	Prevalence /million
USA			
Michet	Rochester	Hospital	138
Mayes	Detroit	Multiple sources	242
Maricq	Caroline du sud	Population	190-750
Oceania			
Chandran	Australie du sud		147-208
Roberts-Thomson	Australie du sud	Multiple sources	233
Asia			
Shinkai	Japon	Public health	7
Tamaki	Tokyo	Public health	21-53
Europe			
Silman	West midland	Multiple sources	31
Asboe-Hansen	Danemark	Hospital	126
Le Guern	Seine Saint Denis	Multiple sources	158
El Adssi	Lorraine	Multiple sources	132

Manifestations pulmonaires au cours de la sclérodermie systémique

- Pneumopathies infiltratives diffuses**
- Hypertension artérielle pulmonaire**

- Pneumopathie d'inhalation**
- Pleurésie**
- Pneumothorax spontané**
- Pneumopathie médicamenteuse**
- Pneumoconiose**
- Cancer pulmonaire**

PID de Sclérodémie systémique : Physiopathologie

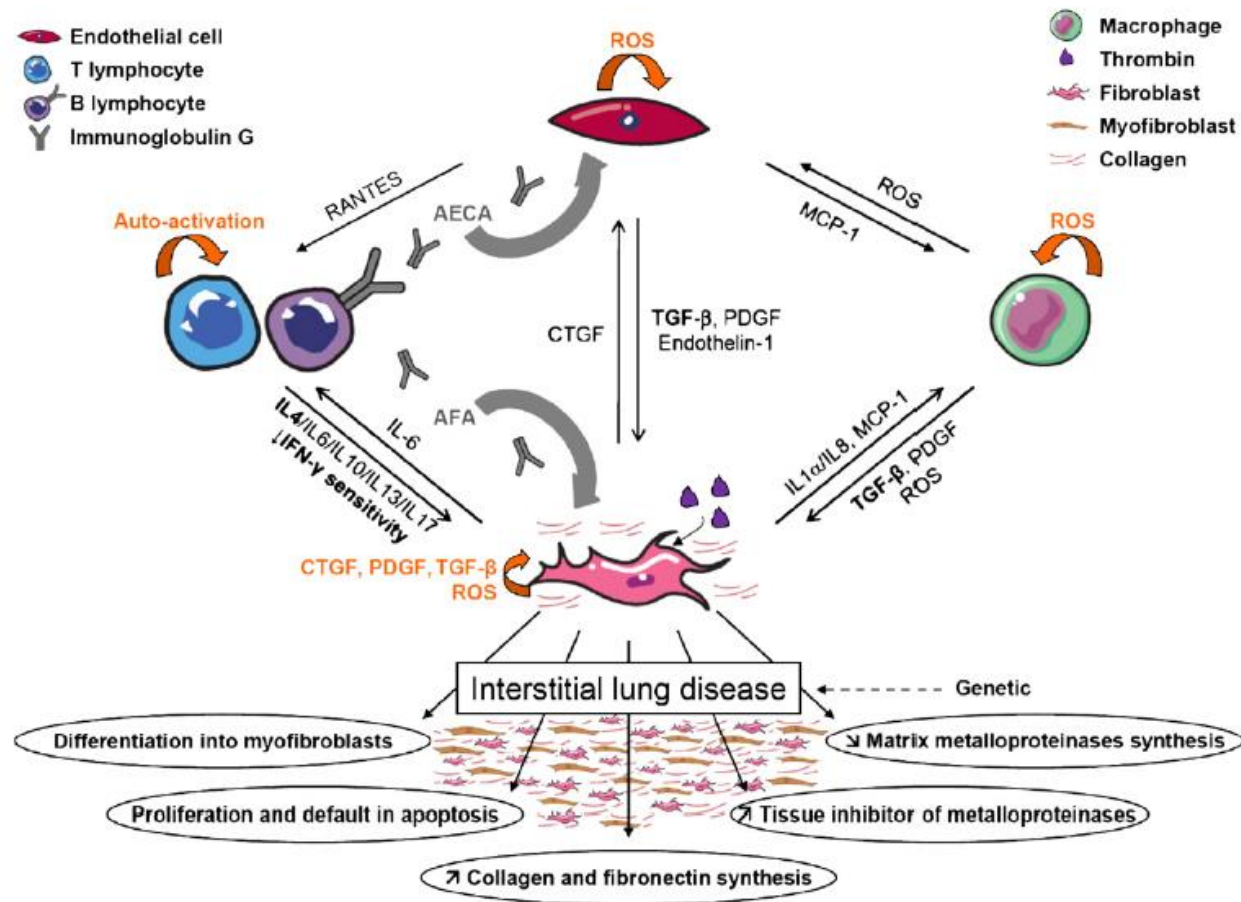
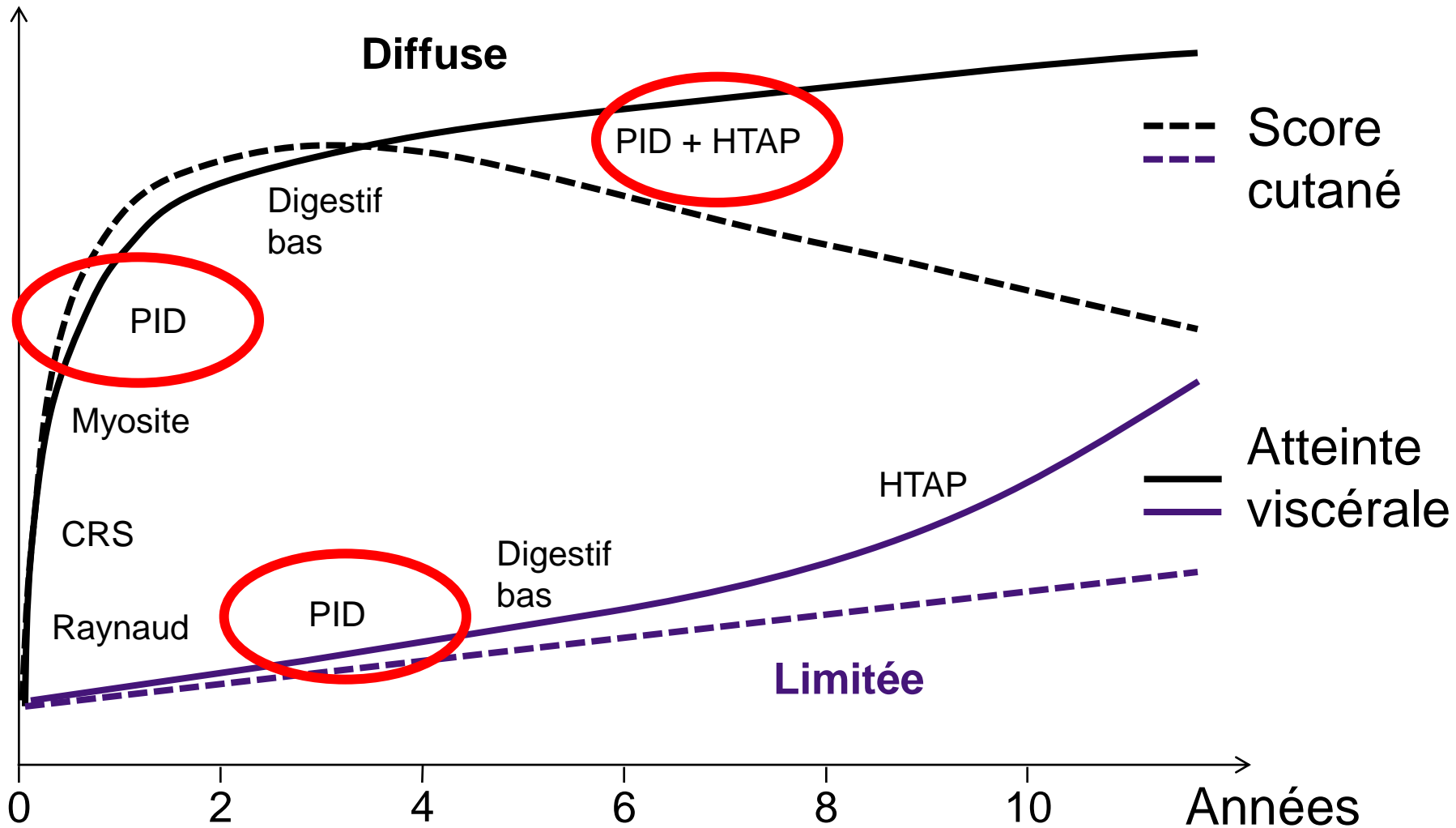


Fig. 1. Pathophysiology of interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. AECA: anti-endothelial cell antibodies; AFA: anti-fibroblast antibodies; CTGF: connective tissue growth factor; IFN- γ : interferon gamma; IL: interleukin; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; PDGF: platelet-derived growth factor; RANTES: regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted; ROS: reactive oxygen species; TGF- β : transforming growth factor beta.

Sclérodermie systémique : Histoire naturelle



Prevalence of visceral involvement in SSc

	Total	Missing data	lcSSc	dcSSc
Number of patients, <i>n</i> (%)	1483 (100)	0 (0)	674 (45.5)	484 (32.7)
Percentage of organ involvement by SSc subsets				
RP	94.4	0.1	96.3	94.2
Skin involvement	87.8	0.3	91.5	97.6
PAH	15.8	0.1	14.9	18.5
Pulmonary fibrosis	34.5	0.1	20.8	56.1
Oesophagus	60	0.1	59.2	69.3
Stomach	14.2	0.2	15.3	15.6
Intestine	5.7	0.2	6.1	5.3
Kidney	10.5	0.2	9.1	15.9
Heart	14.6	0.2	12	23
Musculoskeletal system	47.5	1.4	44.9	56.6
Nervous system	6.4	2.2	4.1	7.1
Sicca-symptoms	39.5	2.5	43.5	39.7
Masticatory organ	24.1	7.2	23.7	34.1

PID sévère de sclérodémie systémique: Histoire naturelle et facteurs de risque

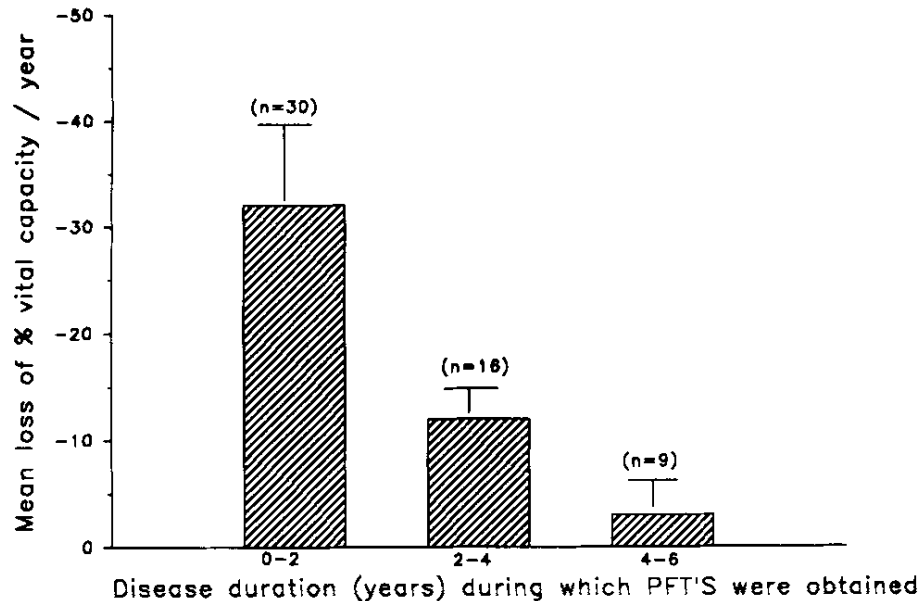
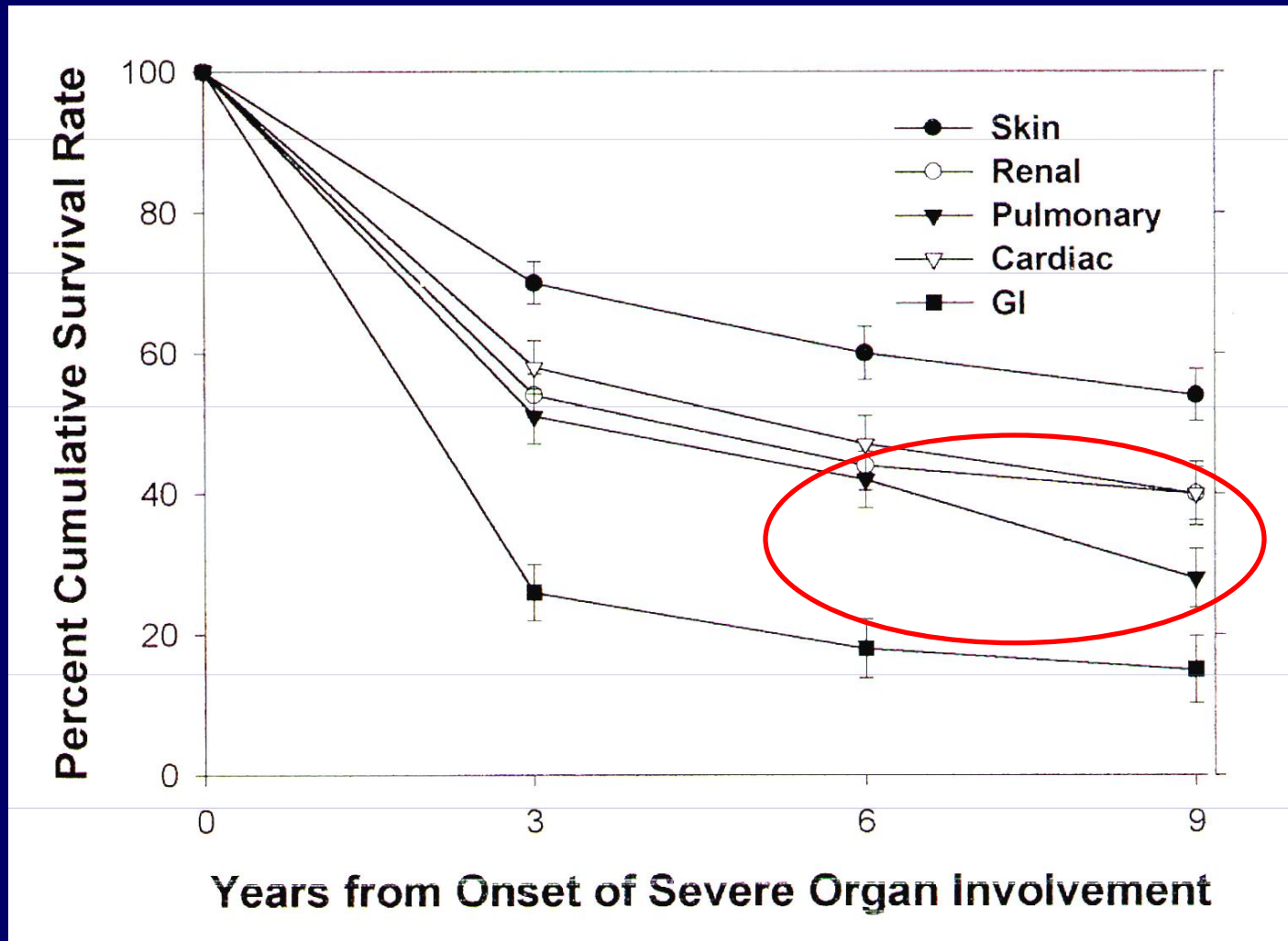


Figure 1. Mean loss of percent vital capacity occurring over 2-year time periods in 55 patients whose initial pulmonary function tests (PFT's) were performed during the first 5 years of scleroderma symptoms.

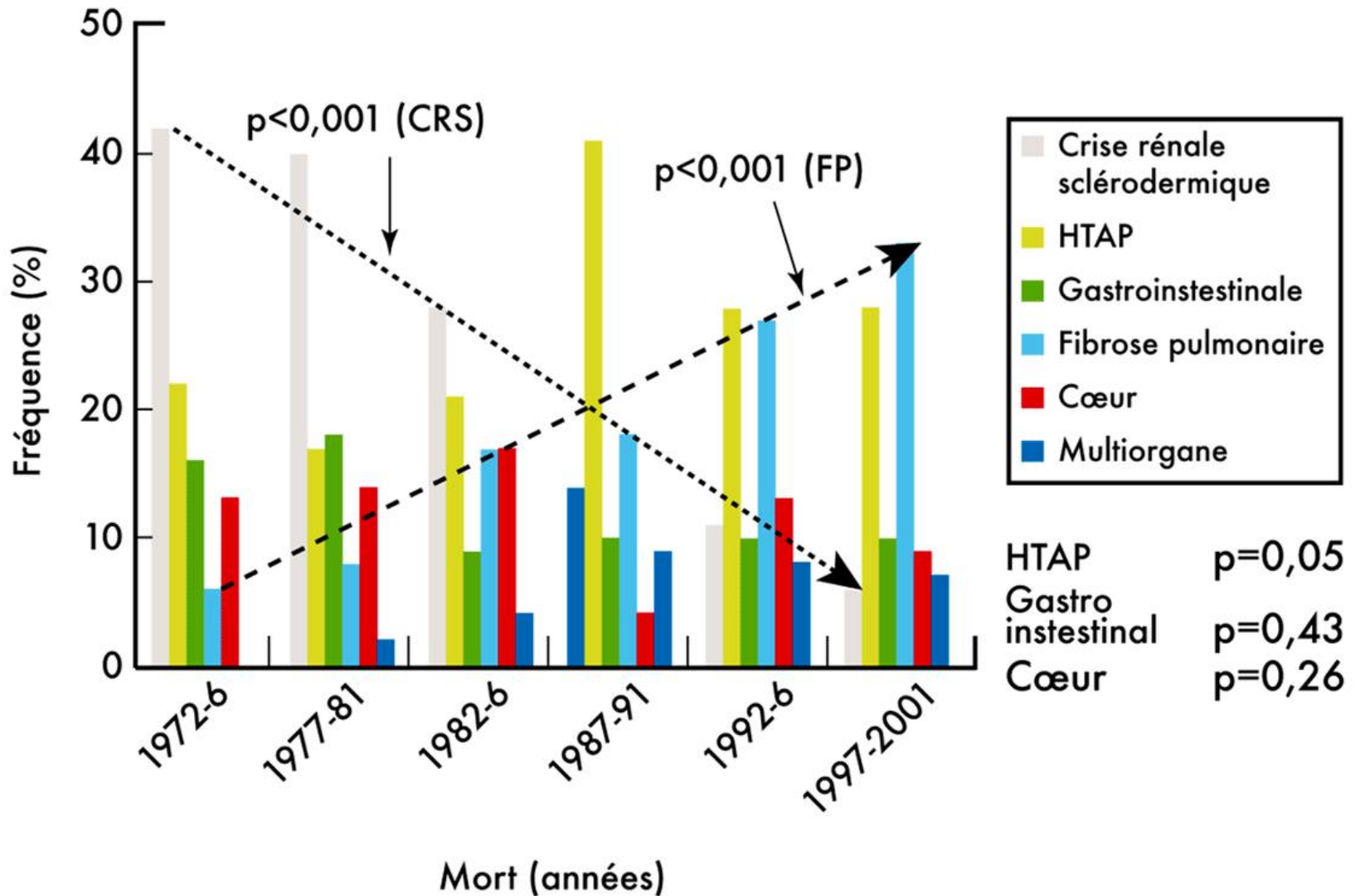
	No or minimal disease (n = 531)	Moderate disease (n = 243)	Severe disease (n = 116)	
Demographic feature				
Male sex (%)*	16†	23	34	
Black race (%)*	3†	9†	21	
Both male and black (%)*	1	3	7	
Mean age at disease onset (years)	43†	40	40	
Disease duration (years)				
At first evaluation				
All patients	7.2†	6.5	5.0	
Diffuse scleroderma patients	3.2	3.3	2.8	
At last followup				
All patients	13.4†	11.9	10.7	
Diffuse scleroderma patients	9.1	8.3	8.3	
Clinical feature				
Total skin score (mean)	21‡	26	26	NS
Total skin score only in diffuse scleroderma (mean)	38	41	42	NS
Raynaud's phenomenon severity (0-3)	0.8	1.2	1.4	<0.05
Digital tip ulcers/gangrene	45	46	54	NS
Muscle involvement	4	9	15	<0.001
Gastrointestinal involvement	72	76	78	NS
Cardiac involvement	9	14	25	<0.001
Renal crisis	9	13	9	NS

Severe organ involvement in SSc with diffuse scleroderma

Steen VD, Medsger T, Arthr Rheum 2000; 43: 2437-2444



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



→ Fibrose pulmonaire : 1^e cause de mortalité

Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie: manifestations cliniques

Signes cliniques souvent modestes.

Symptômes

- Toux sèche
- Dyspnée

Signes cliniques

- Diminution de l'expansion thoracique
- Crépitations des bases pulmonaires
- Signes droits (HTAP)
- Pas d'hippocratisme digital

Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome

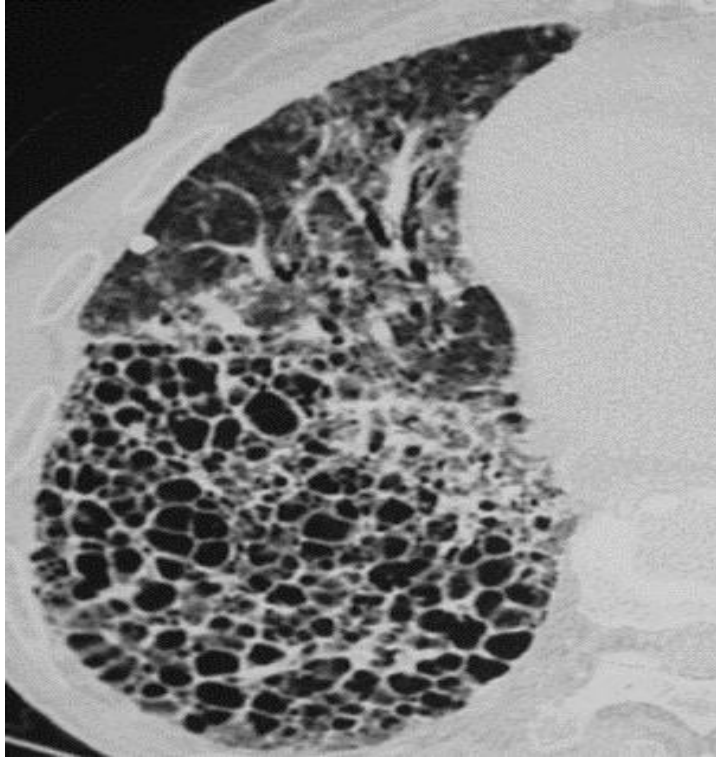
Surgical biopsies of 80 patients with systemic sclerosis seen over a 12-year period.

- 62 (77,5%) Non-Specific Interstitial Pneumonia;
- 6 (7,5%) Usual Interstitial Pneumonia;
- 6 unclassifiable end-stage fibrosis;
- 4 respiratory bronchiolitis-associated ILD
- 1 Organizing Pneumonia.

No prognostic value of histological subtype

Mortality associated with lower initial DLCO and FVC levels

UIP

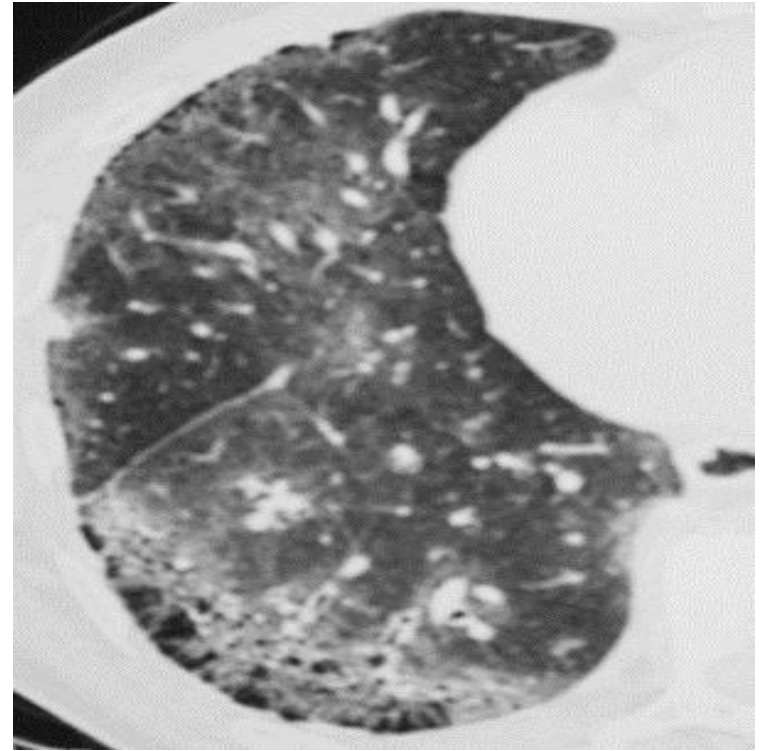


Rayon de miel
DDB par traction

Remodelage dense, hétérogène
Foyers fibroblastiques
distribution sous pleurale et para-septale

Aggravation progressive
Peu sensible aux traitements

NSIP



Verre dépoli
Opacités en bandes
Opacités réticulées

Infiltration interstitielle lymphocytaire dominante
fibrose collagène modérée
lésions uniformes

Evolution le plus souvent lente.
Sensible aux traitements

CT features of lung disease in patients with SSc

TABLE 4

Comparison of CT Features and Pulmonary Function Abnormalities in Patients with SSc, IPF, and NSIP

CT Features and Pulmonary Function Abnormalities	Patients with SSc (n = 225)	Patients with IPF (n = 40)	Patients with NSIP (n = 27)	P Value
Disease extent (%)	30.5 (20.5–84.0)	34.0 (10.0–91.5)	29.5 (3.0–82.5)	NS*
Coarseness score	5.6 (1.0–13.0)	8.8 (2.5–15.0)	5.5 (2.0–12.5)	<.001†
Ground-glass opacification proportion (%)	51.1 (2.4–97.5)	23.5 (0.0–97.2)	59.6 (0.0–96.6)	<.001†
Percent predicted forced vital capacity (%)‡	69.2 ± 21.1	67.6 ± 21.3	76.9 ± 20.6	NS
Percent predicted carbon monoxide diffusing capacity (%)‡	41.0 ± 12.9	42.3 ± 15.6	49.3 ± 16.5	.01§

Note.—Unless indicated otherwise, data are medians. Data in parentheses are ranges. NS = not significant.

* SSc versus the combined group of patients with biopsy-proved IPF and NSIP.

† SSC versus IPF.

‡ Data are mean percent predicted values ± SD.

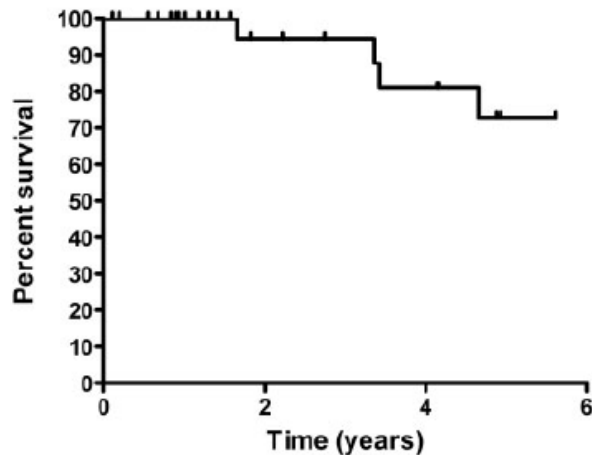
§ SSc versus NSIP.

Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome in Connective Tissue Disease

Table 1. Classification of connective tissue diseases in the 34 study patients*

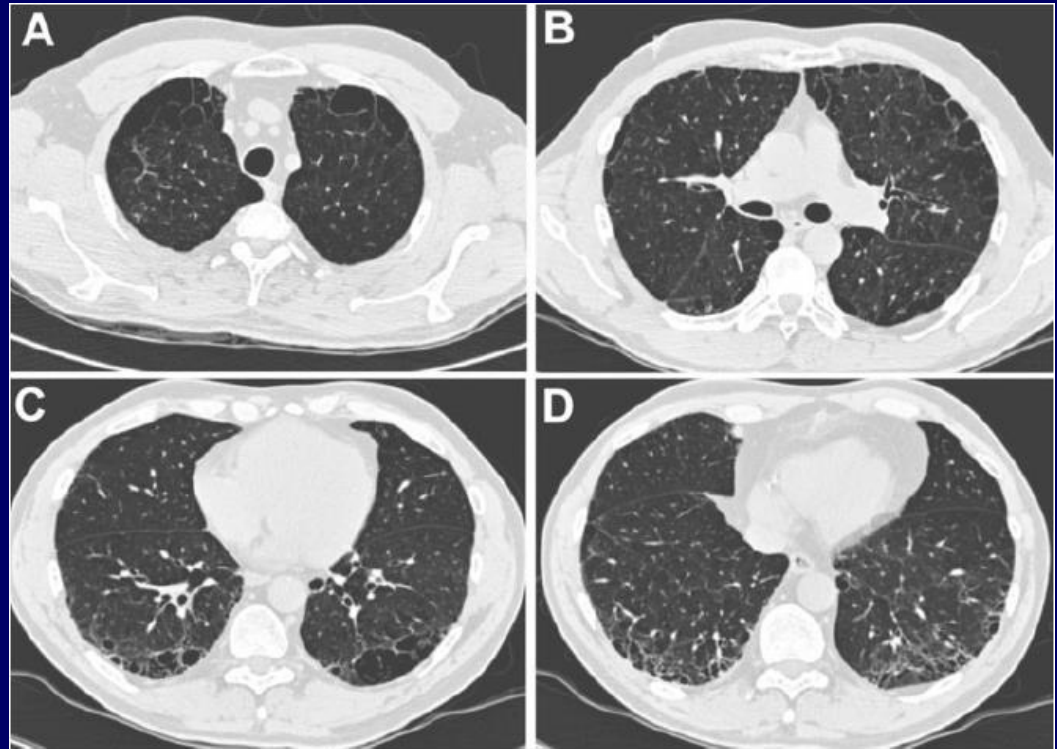
Rheumatoid arthritis	18 (53)
Systemic sclerosis	10 (29)
Diffuse cutaneous	3 (9)
Limited cutaneous	7 (20)
Mixed connective tissue disease	2 (6)
Overlapping connective tissue disease	2 (6)
Sjögren's syndrome	1 (3)
Polymyositis	1 (3)

* Values are the number (%) of patients.



at risk 32 17 13 7

Figure 2. Kaplan-Meier estimates of survival in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome and connective tissue disease.

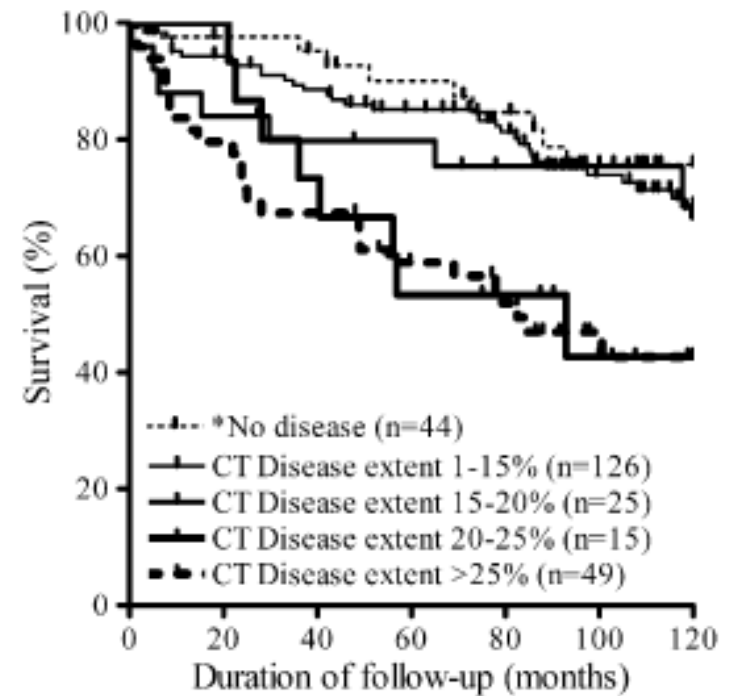
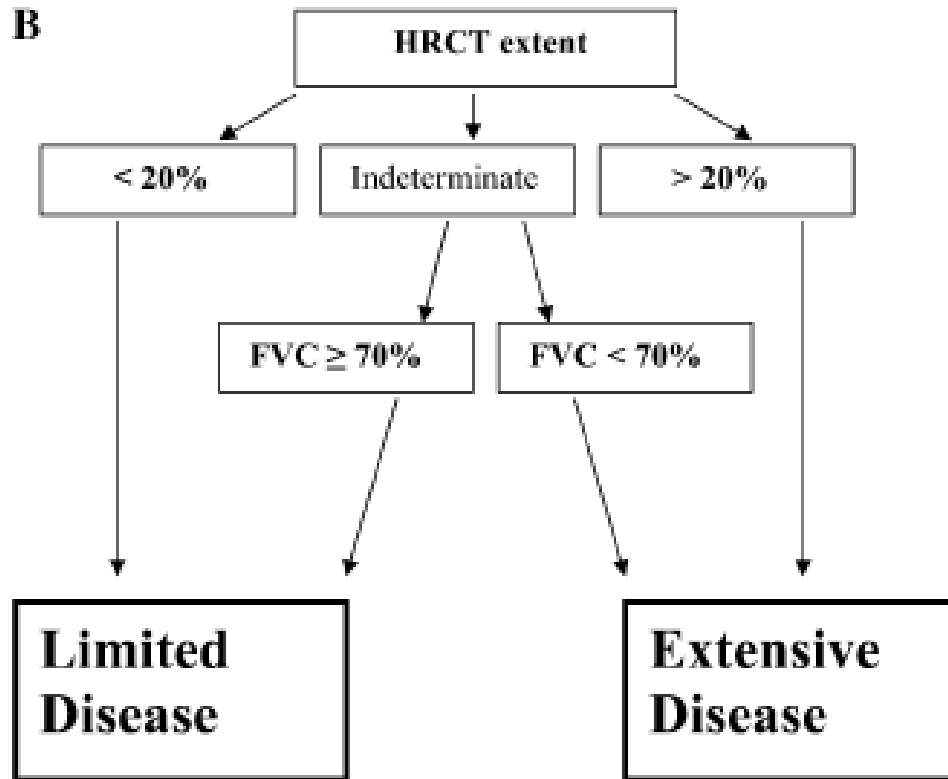


Pronostic de la PID-SSc

- Principaux facteurs pronostiques PID-SSc:
 - PID sévère au diagnostic
 - Signes cliniques : dyspnée, crépitants
 - EFR (DLCO et/ou FVC < 70%)
 - TDM (lésions extensives avec verre dépoli prédominant)
 - PID aggravative définie par une perte de 10% de CVF ou 15% de DLCO sur les 12 derniers mois
 - LBA/Histologie : pas de valeur pronostique

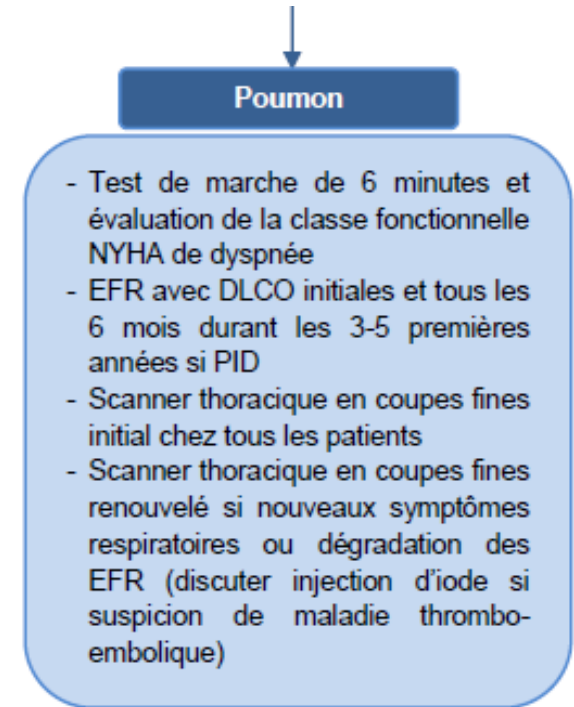
Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis A Simple Staging System

Goh NSL, AJRCCM 2008



PID-Scs : Examens complémentaires

- Le mauvais pronostic de la PID au cours de la ScS impose son **dépistage systématique**.
- Recommandations en cours sur les examens de dépistage et la fréquence à laquelle les renouveler.
- Le bilan doit comporter:
 - Tomodensitométrie thoracique haute résolution (TDMHR)
 - Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec mesure du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO)
 - Test de marche de 6 min avec mesure de la saturation en oxygène et l'estimation de la dyspnée à l'aide de l'indice de Borg.



Traitement des PID de sclérodermie

- **Traitements symptomatiques**

- Arrêt total et définitif du tabac
- Vaccinations
 - antigrippale annuelle, anti-pneumococcique
- Traitement du RGO
 - facteur potentiel d'aggravation de la PID.
- Oxygénothérapie si IRC sévère
 - $PaO_2 \leq 55$ mmHg ou PaO_2 entre 55 et 60 mmHg avec :
polyglobulie (hématocrite > 55 %), signes d'hypertension pulmonaire, signes d'insuffisance cardiaque droite
- Rééducation et réadaptation respiratoire
- Correction d'une dénutrition

Traitement des PID de sclérodermie

- **Traitements de fond**
- Traitement des PID aggravatives ou sévères d'emblée
 - Aggravative : perte de 10 % de la CVF ou ≥ 200 mL et/ou 15 % de la DLCO ou ≥ 3 mL/min/mmHg dans la dernière année)
- MMF
- Cyclophosphamide, relais azathioprine ou MMF
- Corticothérapie à faible dose (10 à 15 mg/j) (discutée)
- Rituximab
- Transplantation pulmonaire
- Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ?

Traitement des PID de sclérodemie : Cyclophosphamide

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease

Donald P. Tashkin, M.D., Robert Elashoff, Ph.D., Philip J. Clements, M.D., M.P.H.,

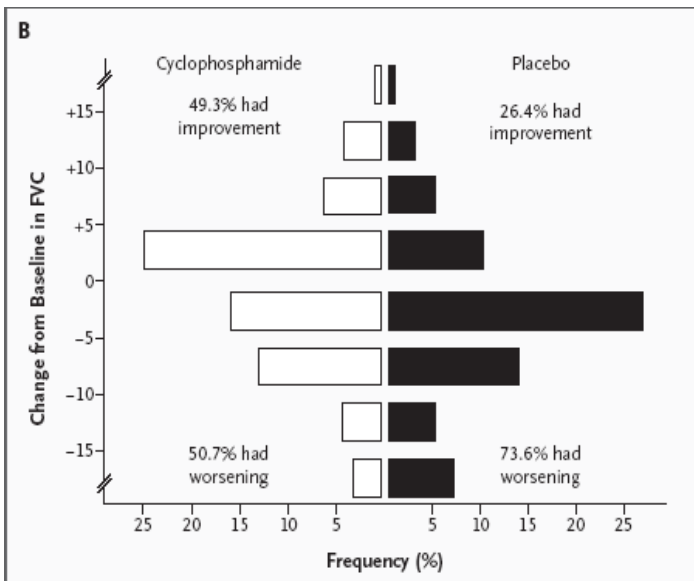


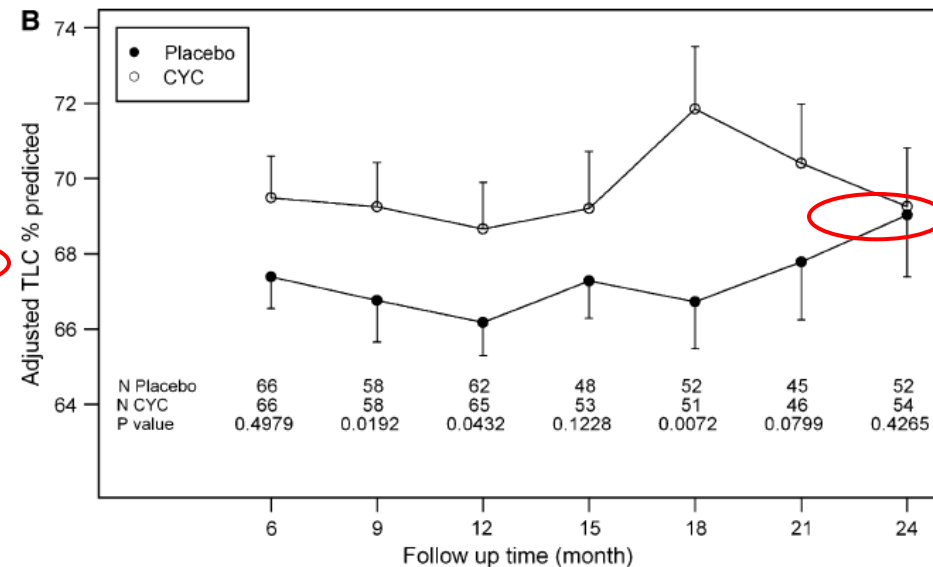
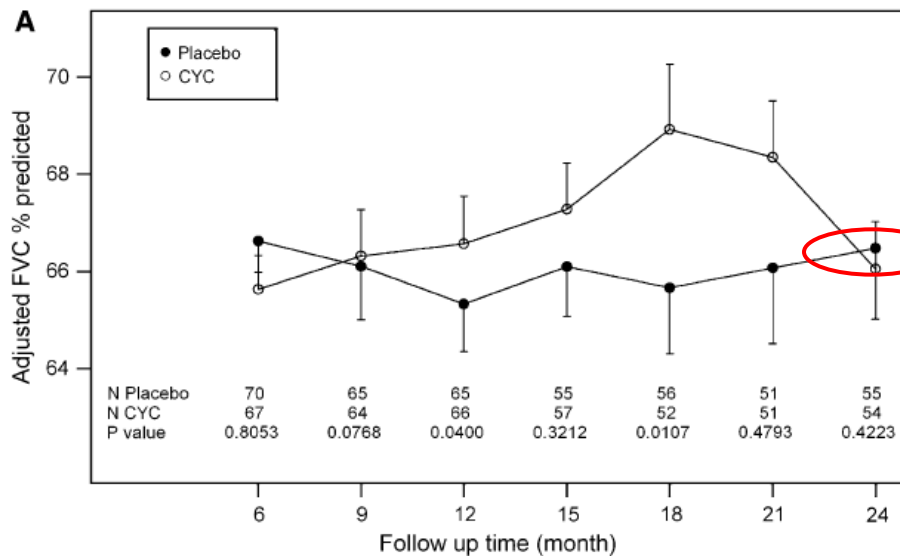
Table 2. Change in Values from Baseline to Month 12.*

Characteristic	Baseline Value	Value at 12 Mo	Difference
Cyclophosphamide group			
FVC (% of predicted)	67.6±1.3	66.6±1.7	-1.0±0.92†
Total lung capacity (% of predicted)	70.4±2.1	70.5±1.8	-0.3±1.82†
DLCO (% of predicted)	47.2±1.6	42.8±1.7	-4.2±1.16
Placebo group			
FVC (% of predicted)	68.3±1.5	65.6±1.6	-2.6±0.9
Total lung capacity (% of predicted)	67.9±1.9	64.7±1.9	-2.8±1.2
DLCO (% of predicted)	47.9±1.7	44.3±2.1	-3.5±1.0

Traitement des PID de sclérodémie : Cyclophosphamide

Effects of 1-Year Treatment with Cyclophosphamide on Outcomes at 2 Years in Scleroderma Lung Disease

Donald P. Tashkin¹, Robert Elashoff², Philip J. Clements¹, Michael D. Roth¹, Daniel E. Furst¹, Richard M. Silver³, Jonathan Goldin⁴, Edgar Arriola⁵, Charlie Strange³, Marcy B. Bolster², James R. Seibold⁶, David J. Riley⁶, Vivien M. Hsu⁶, John Varga⁷, Dean Schraufnagel⁷, Arthur Theodore⁸, Robert Simms⁸, Robert Wise⁹, Fred Wigley⁹, Barbara White⁹, Virginia Steen¹⁰, Charles Read¹⁰, Maureen Mayes¹¹, Ed Parsley¹¹, Kamal Mubarak¹², M. Kari Connolly¹³, Jeffrey Golden¹³, Mitchell Olman¹⁴, Barri Fessler¹⁴, Naomi Rothfield¹⁵, Mark Metersky¹⁵, Dinesh Khanna¹, Ning Li², and Gang Li², for the Scleroderma Lung Study Research Group*



Traitement des PID de sclérodermie : Cyclophosphamide

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

Rachel K. Hoyles,¹ Ross W. Ellis,¹ Jessica Wellsbury,¹ Belinda Lees,¹ Pauline Newlands,¹ Nicole S. L. Goh,¹ Christopher Roberts,² Sujal Desai,³ Ariane L. Herrick,⁴ Neil J. McHugh,⁵ Noeleen M. Foley,⁵ Stanley B. Pearson,⁶ Paul Emery,⁶ Douglas J. Veale,⁶ Christopher P. Denton,⁷ Athol U. Wells,¹ Carol M. Black,⁷ and Roland M. du Bois¹

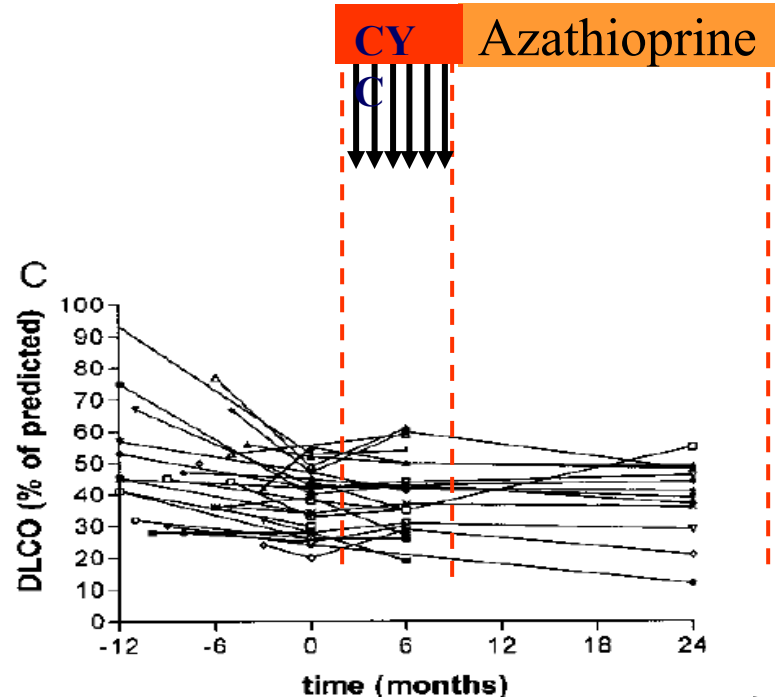
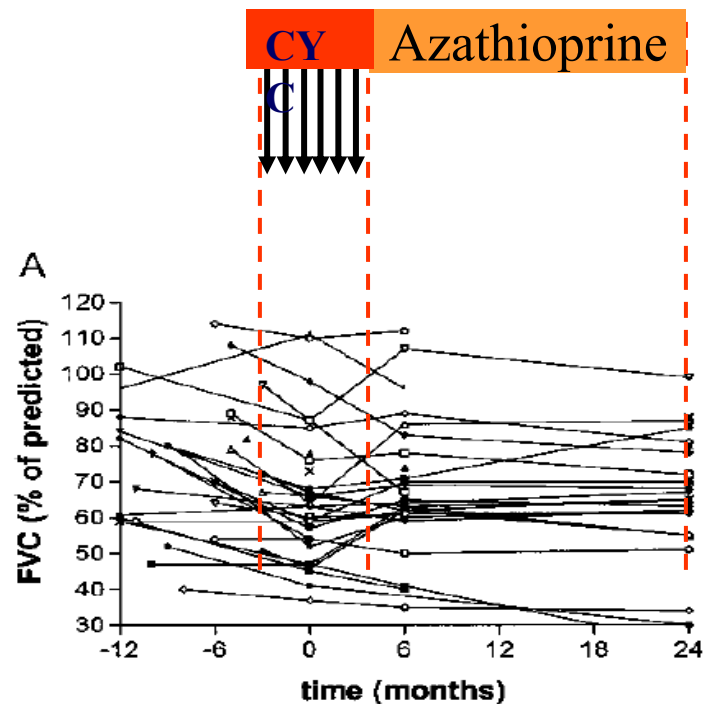
Table 3. Efficacy end point variables*

	Baseline		1-year followup		P†
	Treatment group (n = 22)	Placebo group (n = 23)	Treatment group (n = 19)	Placebo group (n = 18)	
Lung function, % predicted					
FVC	80.1 ± 10.3	81.0 ± 18.8	82.5 ± 11.3	78.0 ± 21.6	0.08
DLCO _c	52.9 ± 11.5	55.0 ± 12.9	49.6 ± 10.7	51.8 ± 14.9	0.64
TLC	81.8 ± 10.1	76.8 ± 16.9	80.2 ± 9.8	74.4 ± 16.7	0.61
FEV ₁	79.6 ± 11.5	79.7 ± 19.1	81.3 ± 12.5	77.0 ± 21.3	0.16
Kco	71.3 ± 13.4	82.7 ± 19.1	71.5 ± 13.9	77.9 ± 23.3	0.32
Baseline HRCT‡					
Disease extent, mean (range) %	20 (6–40)	19 (5–40)	–	–	–
Ground-glass attenuation, mean (range) %	50 (15–91)	47 (0–95)	–	–	–
Improvement on serial HRCT, no (%)‡	–	–	6 (40)	3 (20)	0.39
Dyspnea score, mean (range)§	7.7 (2–14)	7.2 (0–18)	8.75 (0–14)	7.80 (2–14)	0.23

Traitement des PID de sclérodémie : Cyclophosphamide

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

ALICE BÉREZNÉ, BRIGITTE RANQUE, DOMINIQUE VALEYRE, MICHEL BRAUNER, YANNICK ALLANORE,
DAVID LAUNAY, VÉRONIQUE LE GUERN, JEAN-EMMANUEL KAHN, LOUIS-JEAN COUDERC,
JOËL CONSTANS, PASCAL COHEN, ALFRED MAHR, CHRISTIAN PAGNOUX, ERIC HACHULLA,
ANDRÉ KAHAN, JEAN CABANE, LOÏC GUILLEVIN, and LUC MOUTHON



Traitement des PID de sclérodermie : Cyclophosphamide

Cyclophosphamide Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SCLEROCYC)

This study is not yet open for participant recruitment.

Verified April 2012 by Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

First Received on April 2, 2012. Last Updated on April 12, 2012 [History of Changes](#)

Sponsor:	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Collaborator:	Service de Médecine Interne de l'hôpital Claude-Huriez, Lille, France - Pr David Launay
Information provided by (Responsible Party):	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT01570764

Investigateur coordonnateur :

Professeur Luc MOUTHON

Pôle de Médecine Interne

Hôpital Cochin – Paris

Responsable scientifique :

Professeur David LAUNAY

Service de Médecine Interne

Hôpital Claude-Huriez - Lille

Unité de recherche clinique :

URC/CIC Cochin-Necker

ARC : Clément Lebrun

Chef de projet : Séverine Poignant

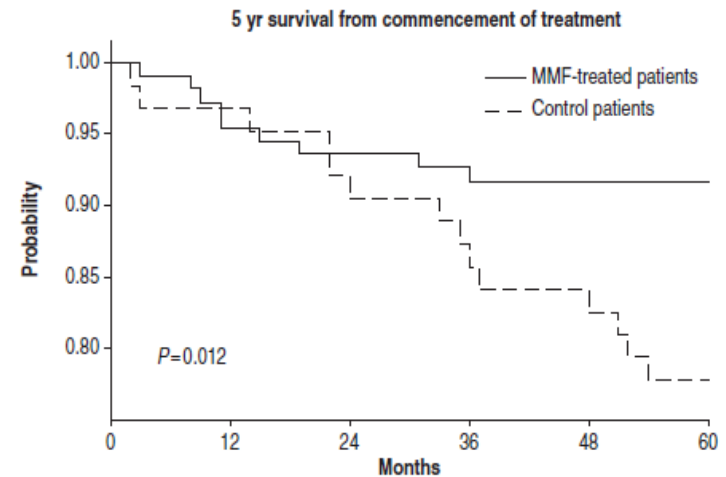
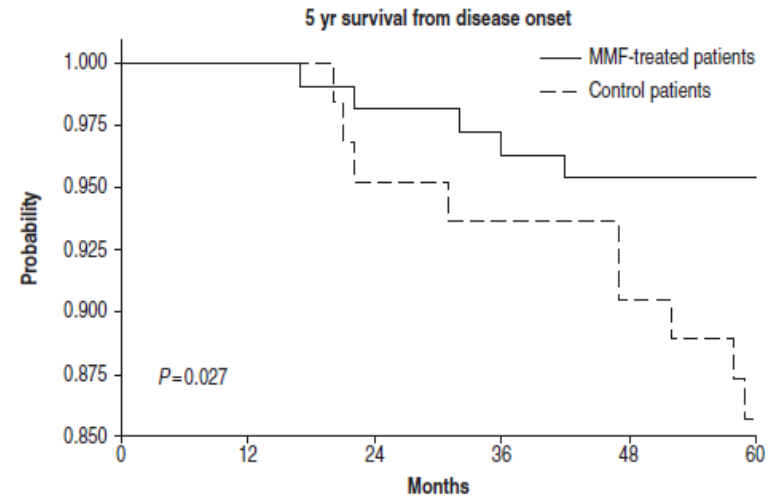
Hôpitaux Universitaires Paris Centre

Cochin Broca Necker

Site Tarnier - Paris

Traitement des PID de sclérodermie : MMF

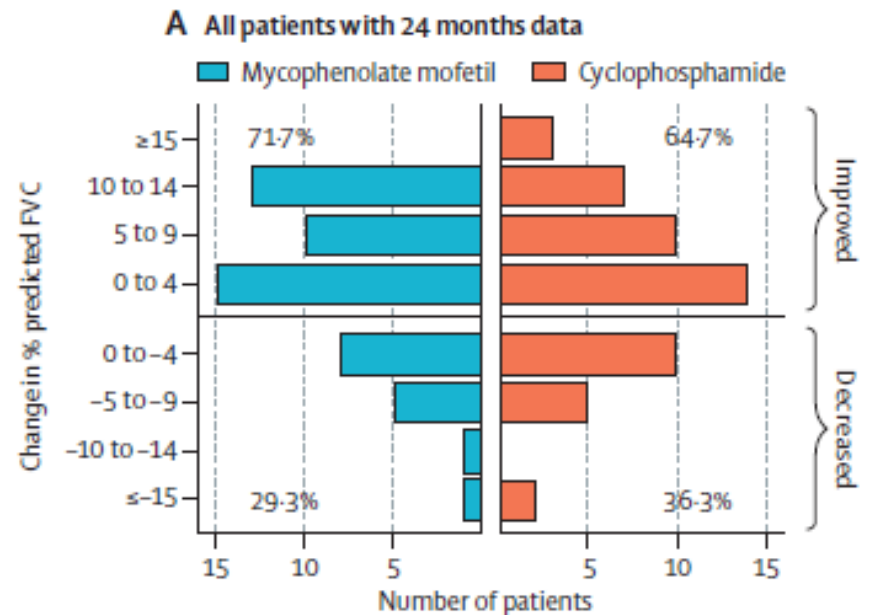
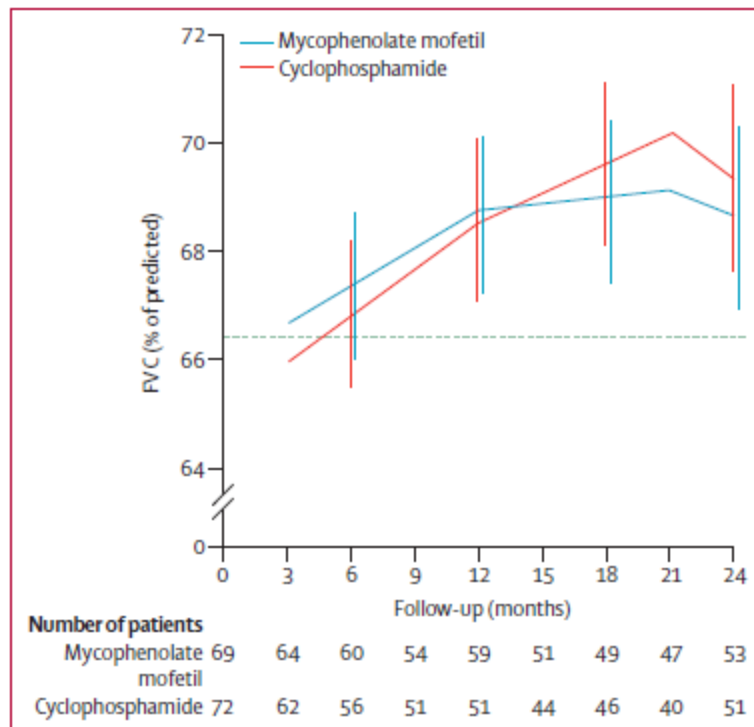
- 109 patients treated with MMF and 63 control subjects receiving other immunosuppressive drugs
- 12% of patients experienced adverse reactions (gastrointestinal (GI) tract disturbances, infections).
- MMF was discontinued due to disease stabilization in 9%, side effects in 8% and no effect on the disease activity in 14% of the patients.
- **Significantly lower frequency of clinically significant pulmonary fibrosis in the MMF-treated cohort ($P=0.037$) and significantly better 5-yr survival from disease onset and from commencement of treatment ($P=0.027$ and $P=0.012$, respectively).**
- No significant difference between the two groups (modified Rodnan skin score and FVC).



Traitement des PID de sclérodémie : MMF

Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial

Donald P Tashkin, Michael D Roth, Philip J Clements, Daniel E Furst, Dinesh Khanna, Eric C Kleerup, Jonathan Goldin, Edgar Arriola,



Traitement des PID de sclérodermie : AZA

O. Nadashkevich · P. Davis · M. Fritzler
W. Kovalenko

A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis

Table 4 Comparison of the mean \pm SD changes in the outcome measures between the two groups after 18 months of treatment

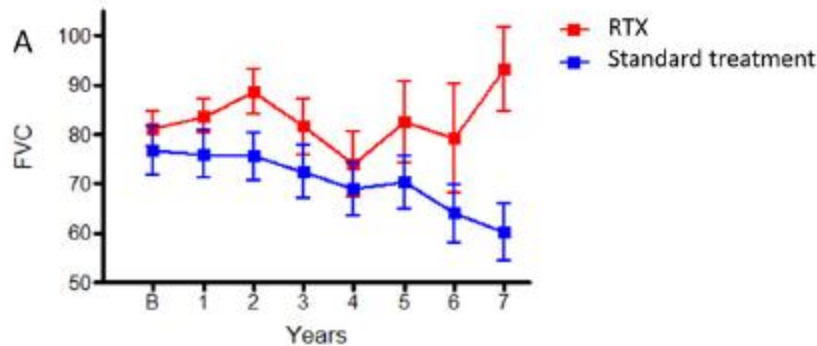
Variables	CYC-group ($n = 30$)	AZ-group ($n = 30$)	<i>p</i>
MRSS, 0–51	-9.47 ± 0.84	0.2 ± 0.21	< 0.001
Attack frequency of RP, No. per day	-1.59 ± 0.11	0.41 ± 0.08	< 0.001
ESR, mm/h	-14.6 ± 1.4	1.3 ± 0.5	< 0.001
FVC, percentage predicted	3.3 ± 0.7	-11.1 ± 1.0	< 0.001
DLCO, percentage predicted	0 ± 1.6	-11.6 ± 1.3	< 0.001

→ AZA pas en traitement d'induction, mais en traitement d'entretien après CYC (cf. Hoyles et al, Berezné et al)

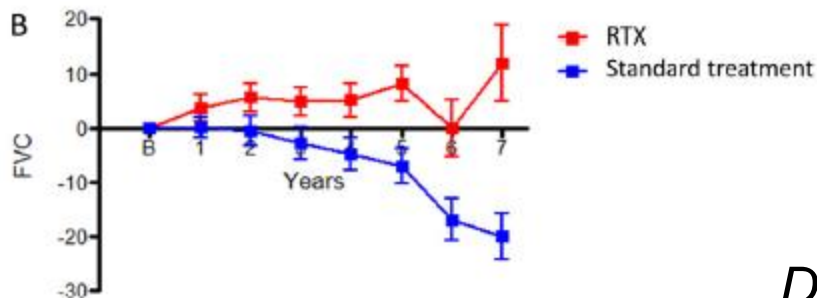
Traitement des PID de sclérodermie : RITUXIMAB

A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease☆

Dimitrios Daoussis, MD^{a,*}, Konstantinos Melissaropoulos, MD^{a,1},



33 patients RTX
(1 cycle tous les 6 mois)
N=5 à 7 ans



18 contrôles (MMF, MTX ou AZA)
N=9 à 7 ans

Daoussis et al, Semin Arth Rheum 2017

→ Essai randomisé contrôlé en cours : RECITAL (RTX dans ILD-CTD)

Traitement des PID de sclérodermie :

AUTRES

- Tocilizumab
 - Essai de phase II (faSScinate) :
 - *Khanna et al, Lancet 2016*
 - Moins de dégradation CVF vs. placebo
- Inhibiteur de tyrosine kinase
 - Imatinib
 - à faible dose semblerait efficace
 - Toxique à forte dose
 - Nintedanib (en cours)
- Pirfenidone
 - LOTUSS study : bien toléré ; efficacité?
- Abatacept
- Inefficaces
 - Bosentan
 - Pomalidomide
- Place de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques?

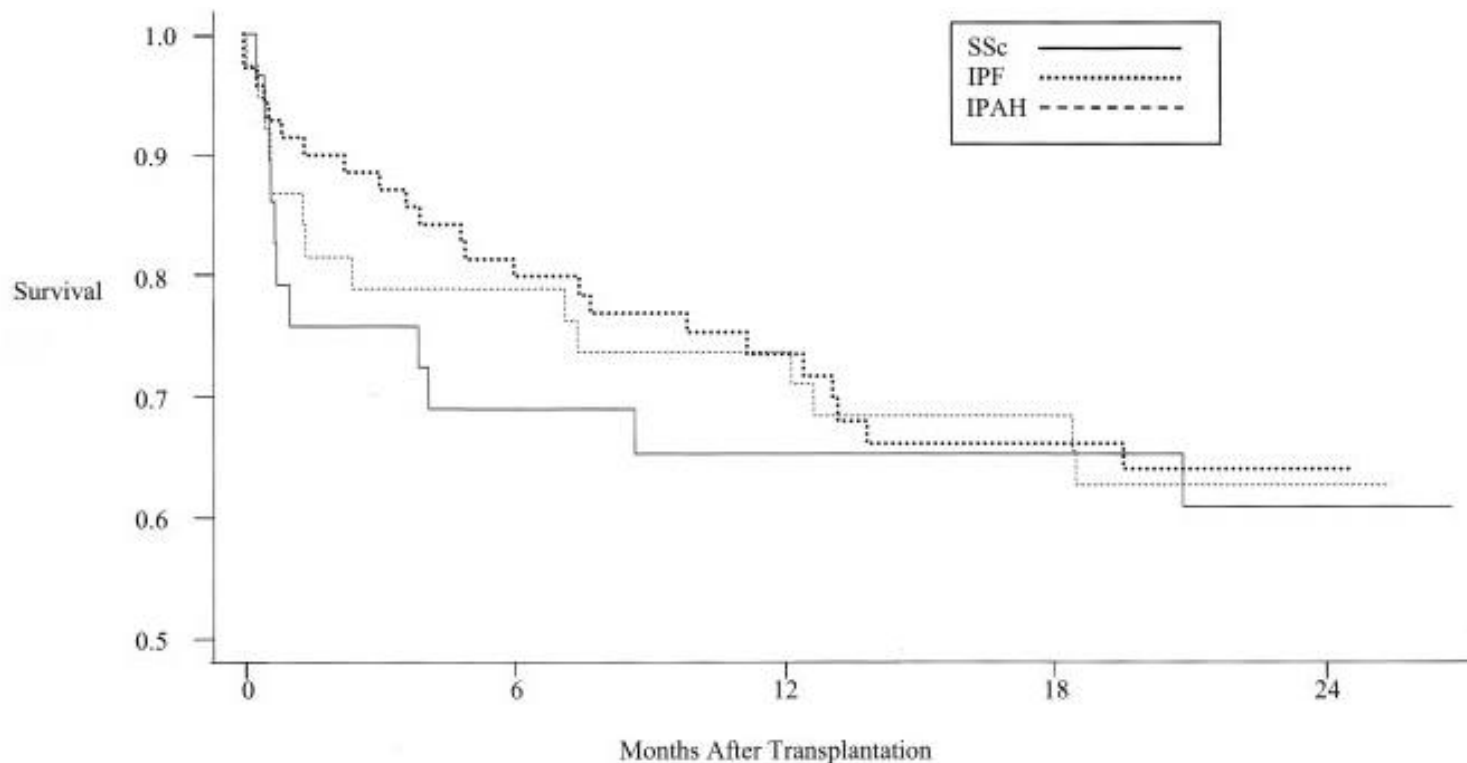
- Comparison of Therapeutic Regimens for Scleroderma Interstitial Lung Disease (The Scleroderma Lung Study II)
- Cyclophosphamide systemic sclerosis associated ILD
- A trial of Tadalafil in ILD of Scleroderma
- Study of pomalidomide in SSc with ILD
- Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients With SSc-ILD (LOTUSS)
- Rituximab Versus Cyclophosphamide in Connective Tissue Disease-ILD
- Imatinib in Systemic Sclerosis
- Low-Dose Oral Imatinib for Scleroderma Pulmonary Involvement
- Safety Evaluation of Dasatinib in Subjects With Scleroderma Pulmonary Fibrosis
- Nintedanib in systemic sclerosis
- Evaluating N-acetylcysteine in CTD-ILD treatment
- Autologous stem cell SSc immune suppression trial

Traitement des PID de sclérodermie : Transplantation pulmonaire

29 SSc patients, 70 patients with IPF and 38 with IPAH

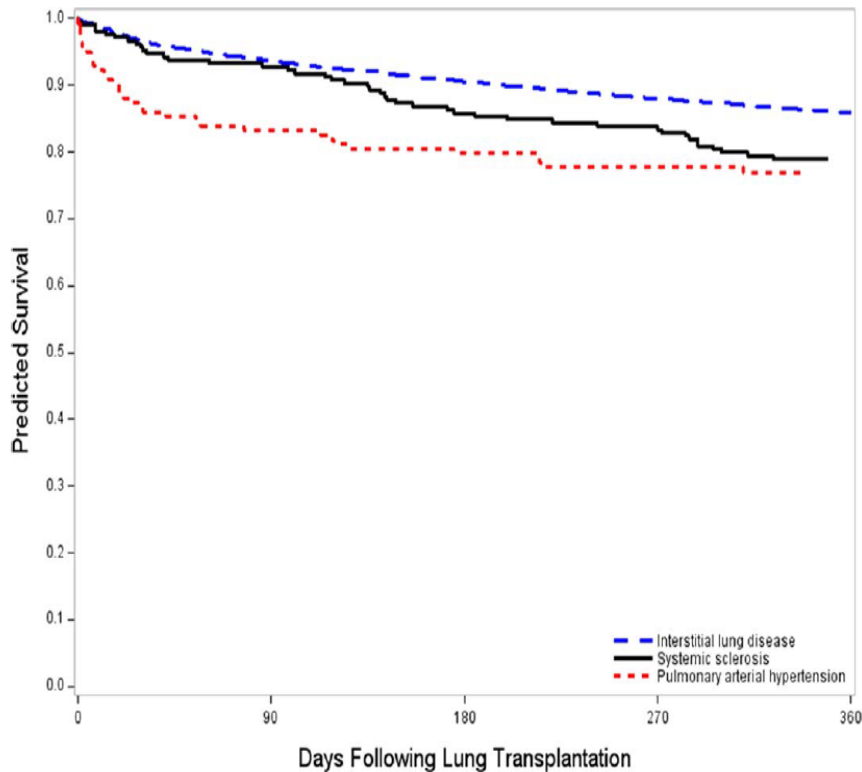
During 2 years of follow-up, 11 patients with scleroderma (38%), 23 with IPF (33%), and 14 with IPAH (37%) died.

Cumulative survival at 2 years was comparable (64%).



Traitement des PID de sclérodémie : Transplantation pulmonaire

One-Year Survival of Adults with Systemic Sclerosis Following Lung Transplantation: A Nationwide Cohort Study.



➤ 3763 adults were transplanted : 229 with SSc, 201 with PAH, and 3333 with ILD

➤ The 1-year unadjusted mortality rate following LTx per 100 person-years was 21.4 among adults with SSc, 19.0 among adults with PAH, and 17.8 among adults with ILD.

➤ Adults with SSc had a 48% increased risk of death at 1 year following LTx compared to adults with ILD, but no increase in risk of death at 1 year compared to adults with PAH.

Traitement des PID de sclérodermie : Transplantation pulmonaire

Contre-indications absolues :

- Défaillance viscérale hors ressources thérapeutiques (particulièrement l'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire $< 50\text{ml/min/1,73 m}^2$)
- Infection extra-pulmonaire sans ressources thérapeutiques permettant d'espérer la guérison (infection par le virus de l'hépatite B, infection par le virus de l'hépatite C, VIH)
- Cancer actif ou récent (moins de 2 ans) à l'exception des cancers basocellulaires ou épidermoïdes cutanés ou cancer in situ dont la résection serait complète. Une période de 5 ans est recommandée avant discussion d'une éventuelle greffe en cas d'antécédents de cancer du côlon de haut grade, en cas de cancer du sein ou du rein ou en cas de mélanome de stade III ou au-delà
- Tabagisme actif ou autre addiction au cours des 6 derniers mois
- Troubles psychiatriques ou psychologiques non contrôlés avec incapacité de coopérer ou de suivre assidûment un traitement médical
- Déformation thoracique ou déformation de la colonne vertébrale ou pathologie neuromusculaire dégénérative susceptible de gêner notablement la ventilation mécanique
- Non adhérence thérapeutique documentée
- Index de masse corporelle $< 15\text{ kg/m}^2$

Contre-indications relatives :

- Âge > 65 ans pour la transplantation mono ou bi-pulmonaire et âge > 55 ans pour la transplantation cardio-pulmonaire
- Ostéoporose sévère ou symptomatique
- Antécédent de chirurgie thoracique
- Dénutrition ($15\text{ kg/m}^2 > \text{IMC} < 17\text{ kg/m}^2$) ou obésité ($\text{IMC} > 30\text{ kg/m}^2$)
- Ventilation mécanique invasive
- Colonisation avec bactérie résistante, agent fongique ou à mycobactérie
- Perte sévère d'autonomie avec faible potentiel de réhabilitation
- Comorbidité non contrôlée (HTA, diabète)

Contre-indications spécifiques liées à la sclérodermie systémique :

(Certaines pouvant être temporaires, si régression ou amélioration sous traitement)

- Myopathie inflammatoire active non contrôlée
- Myopathie progressive
- Myopathie avec atteinte diaphragmatique
- Ulcères digitaux :
 - o Plus d'un épisode sévère par an malgré un traitement optimal
 - o Ulcère digital actif : contre-indication temporaire
- Gastro-intestinale :
 - o Sténose œsophagienne
 - o Ulcération gastroduodénale active malgré un traitement optimal incluant les IPP et les médicaments prokinétiques
 - o Ulcère de Barrett avec dysplasie de haut grade
 - o Gastroparésie (anomalie de la vidange gastrique avec moins de 25 % de clairance à la 90^{ème} minute d'ingestion) malgré un traitement médical
 - o Saignement chronique gastro-intestinal avec ou sans anémie
 - o Atteinte spécifique de l'intestin grêle à type de malabsorption ou de pseudo-occlusion
 - o Atteinte colorectale avec pseudo-obstruction et/ou diverticulite et/ou perforations
- Atteinte cardiaque :
 - o Troubles conductifs et/ou troubles du rythme (bradycardie symptomatique, tachycardie ventriculaire ou atriale) : une prise en charge préalable à la transplantation doit être discutée (pacemaker si nécessaire) mais ceci ne doit pas être une contre-indication s'il est discuté une transplantation cardio-pulmonaire
- Atteinte rénale :
 - o La fonction rénale doit être stable depuis au moins 3 mois à l'exception des situations d'insuffisance rénale liée à une dysfonction ventriculaire droite
 - o Un délai d'au moins 3 ans doit être respecté en cas d'antécédent de crise rénale sclérodermique avant discussion de toute transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire
 - o Situations à risque des crises rénales sclérodermiques :
 - ScS diffuse évoluant depuis moins de 3 à 5 ans depuis le premier symptôme hors Raynaud
 - Atteinte cutanée sévère rapidement progressive : progression du score de Rodnan d'au moins 25 % au cours des 6 à 12 derniers mois
 - Corticothérapie $> 15\text{ mg}$ d'équivalent prednisone par jour

→ C.I nombreuses

PID de Scs : Conclusions

- Première cause de mortalité dans la ScS
- Seule une minorité de patients développeront une Insuffisance Respiratoire chronique terminale
- Pas de traitement validé
 - Cyclophosphamide et MMF les meilleures options pour le moment
- **De nouveaux traitements sont nécessaires**
- En cas de d'Insuffisance respiratoire terminale, et en l'absence de CI, une transplantation pulmonaire doit être envisagée.



CMR
CENTRE MALADIES RARES
VASCULARITES | SCLÉRODERMIES
GOUGEROT-SJÖGREN | LUPUS



bertrand.dunogue@aphp.fr

Centre de référence des Maladies auto-
immunes et systémiques rares
Hôpital Cochin, Paris