



HAL
open science

[Systemic sclerosis-related interstitial lung disease:
Diagnostic and therapeutic strategy in the light of
recent clinical trials]

A Lescoat, S Jouneau, Y Uzunhan, P Jégo, Vincent Cottin, E Hachulla

► To cite this version:

A Lescoat, S Jouneau, Y Uzunhan, P Jégo, Vincent Cottin, et al.. [Systemic sclerosis-related interstitial lung disease: Diagnostic and therapeutic strategy in the light of recent clinical trials]. *La Revue de Médecine Interne*, 2022, 43 (6), pp.365-374. 10.1016/j.revmed.2021.12.003 . hal-03610735

HAL Id: hal-03610735

<https://hal.science/hal-03610735v1>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique :
Prise en charge diagnostique et thérapeutique à la lumière
des essais thérapeutiques récents.

Alain Lescoat^{1,2}, Stéphane Jouneau^{1,3}, Yurdagul Uzunhan⁴, Patrick Jégo^{1,2},
Vincent Cottin⁵, Eric Hachulla⁶.

1- Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail) - UMR_S 1085, Rennes, France.

2- Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Rennes University Hospital, Rennes, France.

3- Service de pneumologie, Centre de Compétence pour les maladies rares pulmonaires de l'adulte, CHU de Rennes, IRSET UMR 1085, Université de Rennes 1, 35033 Rennes, France.

4- Service de Pneumologie, Centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte, site constitutif, APHP, INSERM U1272, Université Sorbonne Paris Nord, 93000 Bobigny, France.

5- Centre coordonnateur national de référence des maladies pulmonaires rares, hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon ; Claude Bernard Université Lyon 1, INRAE, Lyon, France

6- Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Centre de référence des maladies autoimmunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest de France (CeRAINO), Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, F-59000 Lille, France

Corresponding author:

Alain Lescoat

Department of Internal Medicine & Clinical Immunology, CHU Rennes, South Hospital, 16 bvd de Bulgarie - 35203 RENNES Cedex 2 - BP 90347

E-Mail : alain.lescoat@chu-rennes.fr

Phone: +33 2 99 26 71 28 fax : +33 2 99 26 71 98

Conflits d'intérêt :

Yurdagul Uzunhan reports fees/meeting fees, boards, expert or opinion groups from Boehringer Ingelheim, Roche and funding for research project from Oxyvie.

Eric Hachulla reports consulting fees/meeting fees from Actelion, Boehringer Ingelheim, Bayer, GSK, Roche-Chugai, Sanofi-genzyme ; speaking fees from Actelion, GSK, Roche-Chugai ; and research funding from Octapharma, CSL Behring, GSK, Roche-Chugai and Actelion.

Alain Lescoat and Patrick Jégo report no conflicts of interest.

Vincent Cottin reports personal fees and non-financial support from Actelion, Astra Zeneca, Roche / Promedior, grants, personal fees and non-financial support from Boehringer Ingelheim, personal fees from Bayer / MSD, personal fees and non-financial support from, personal fees from Sanofi, Celgene / BMS, Galapagos, Galecto, Shionogi, Fibrogen, RedX, PureTech, outside the submitted work.

Stéphane Jouneau reports fees, funding or reimbursement for national and international conferences, boards, expert or opinion groups, research projects from Actelion, AIRB, Astra Zeneca, Bellorophon Therapeutics, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Fibrogen, Galecto Biotech, Genzyme, Gilead, GSK, LVL, Mundipharma, Novartis, Olam Pharm, Pfizer, Pliant Therapeutics, Roche, Sanofi, Savara-Serendex. Especially, Stéphane Jouneau was primary investigator in the SENSISCIS trial.

Résumé

La sclérodémie systémique (SSc) est une maladie auto-immune rare caractérisée notamment par la présence de manifestations fibrosantes. La pneumopathie interstitielle diffuse associée à la SSc (PID-SSc) est la première cause de mortalité liée à cette connectivite.

La prise en charge de la PID-SSc a bénéficié d'avancées thérapeutiques récentes. Le nintédanib a ainsi obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la PID-SSc en France et le tocilizumab a récemment été validé par la Food and Drug administration (FDA) aux Etats-Unis. Ces nouvelles validations viennent remettre partiellement en cause l'approche thérapeutique en vigueur jusqu'à présent pour la prise en charge de cette PID.

Cette revue de la littérature au carrefour des spécialités de médecine interne et de pneumologie discute de la prise en charge optimale, à la fois diagnostique et thérapeutique de la PID-SSc notamment à la lumière des validations de nouvelles molécules dans cette indication.

Introduction

La sclérodermie systémique (SSc) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par la présence de manifestations fibrosantes, notamment cutanées et pulmonaires, vasculaires et inflammatoires[1,2]. Cette multiplicité de manifestations viscérales s'accompagne d'une grande hétérogénéité clinique, les différents organes atteints variant d'un patient à l'autre. La sévérité de la maladie est également hétérogène et dépend des organes atteints et de l'importance de leurs atteintes. [3,4]. Deux sous-groupes de patients sont décrits : la sclérodermie systémique avec atteinte cutanée limitée, dont la fibrose cutanée est distale aux coudes et aux genoux, et la forme cutanée diffuse avec une fibrose cutanée à la fois distale et proximale [5,6]. A ce jour, il n'existe pas de traitement permettant de modifier globalement le cours de la maladie chez l'ensemble des patients sclérodermiques. La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) associée à la SSc est la première cause de mortalité liée à cette connectivite[7]. Sa prévalence diffère en fonction des zones géographiques, des méthodes diagnostiques ainsi que des définitions proposées et pourrait concerner 30 à 80% des patients sclérodermiques [8]. En France, 40 à 50% des patients sclérodermiques seraient atteints de PID au cours de l'histoire naturelle de leur connectivite [3,5,9]. L'impact de la PID sclérodermique sur la survie a motivé la mise en place d'essais randomisés et contrôlés afin de préciser la démarche thérapeutique la plus efficace. Le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil (MMF) se sont ainsi progressivement imposés comme les traitements de référence de cette atteinte viscérale. Plus récemment deux essais de phase III ont mis en avant l'efficacité de thérapies ciblées chez les patients sclérodermiques présentant une PID: le nintédanib, un inhibiteur de tyrosine kinase et le tocilizumab, un anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6) [10,11]. Ces résultats récents viennent remettre partiellement en cause l'approche thérapeutique en vigueur jusqu'à présent dans la prise en charge de cette PID.

Cette revue de la littérature au carrefour des spécialités de médecine interne et de pneumologie propose de discuter de la prise en charge optimale, à la fois diagnostique et thérapeutique de la PID sclérodermique notamment à la lumière des données de ces essais thérapeutiques récents. Il ne s'agit pas de recommandations en tant que telles mais d'une mise en perspective et d'un regard critique des auteurs de cette revue sur les données récentes de la littérature.

Dépistage, diagnostic et évaluation de la sévérité de la PID sclérodermique.

Le scanner thoracique haute résolution en coupes millimétriques constitue l'examen de référence pour le diagnostic de PID [12,13]. Ainsi, si les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont la référence pour évaluer l'impact de la PID sur la fonction respiratoire, leur sensibilité diagnostique est décevante, puisque plus de 50% des patients avec une PID et une CVF>80% pourraient présenter une PID étendue [14]. Tout patient sclérodermique, quel que soit son statut sérologique ou sa forme cutanée doit donc bénéficier le plus précocement possible d'un scanner thoracique initial en coupes fines haute résolution afin de poser un diagnostic éventuel de PID sclérodermique[13]. En effet, si certaines spécificités telles que les anticorps anti-centromères rendent moins probable la présence d'une PID sclérodermique, elles ne permettent pas de l'exclure avec une valeur prédictive négative de 100%, justifiant de fait d'un scanner thoracique initial chez tout patient sclérodermique. En cas d'anomalies compatibles, un scanner en position proclive permet de confirmer que les images observées ne sont pas un artéfact dû au positionnement en décubitus dorsal. Deux présentations scanographiques sont décrites au cours de la sclérodermie : l'aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) caractérisée par une prédominance de réticulations associées dans les mêmes territoires à du verre dépoli, sans prédominance sous-pleurale, et peu ou pas de rayons de miel, et celui de pneumopathie interstitielle commune (PIC) défini par la présence de réticulations sous pleurales, prédominantes aux bases et associées à un aspect en rayon de miel avec ou sans bronchectasies de traction (PIC dite certaine), ou à des bronchiolectasies de traction périphériques, sous-pleurales (aspect de PIC dite probable) [15,16]. La PINS est la forme la plus fréquente de PID sclérodermique mais la présence d'une PIC ne doit pas faire remettre en cause le diagnostic. Il est également important de noter que ces aspects scanographiques n'auraient pas de valeur pronostique au cours de la PID sclérodermique et qu'il n'y a pas de résultats issus d'essais thérapeutiques justifiant une prise en charge différente selon l'aspect radiologique. La biopsie pulmonaire chirurgicale n'est pas indiquée dans la prise en charge de la PID sclérodermique. Il est en de même du lavage broncho-alvéolaire qui, s'il permet d'éliminer ou de documenter une infection pulmonaire concomitante, n'a pas sa place pour guider l'attitude thérapeutique dans la PID de sclérodermie systémique [17]. Le scanner thoracique permet également de préciser l'étendue de l'atteinte parenchymateuse qui possède une valeur pronostique, puisque les patients présentant plus de 20% de parenchyme atteint ont une mortalité accrue [18]. Les patients sclérodermiques peuvent aussi présenter un

syndrome emphysème-fibrose ou une fibro-élastose pleuro-parenchymateuse, associées avec des prévalences variables à la PID dans la littérature [19,20].

Chez tout patient sclérodermique, les EFR doivent également accompagner le diagnostic initial de PID sclérodermique puisqu'elles permettent d'en apprécier l'impact sur la fonction pulmonaire [12]. Les deux paramètres majeurs sont la capacité vitale forcée (CVF), qui est à préférer à la capacité pulmonaire totale pour le suivi des patients [18] car plus reproductible, et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}). Si une CVF inférieure à 80% ou une $DLCO$ inférieure à 80% de la valeur théorique sont des seuils admis comme pathologiques, la dynamique du déclin de ces paramètres constitue un autre point d'intérêt majeur. Il est préférable pour le suivi d'évaluer le déclin relatif vis-à-vis des valeurs précédentes disponibles et non le déclin absolu en % de la valeur théorique, cette dernière étant moins utilisée dans les définitions en vigueur pour la progression de la PID. Par ailleurs, une perte importante de CVF au cours du suivi chez un patient ayant une valeur initialement élevée sera également à prendre en compte et ceci même lorsque la CVF reste dans les valeurs normales. Le déclin fonctionnel doit aussi être interprété dans le contexte des autres paramètres de suivi (cliniques, radiologiques, etc.) ; en cas de discordance des données fonctionnelles avec les autres données, il est utile de revoir le patient quelques semaines plus tard avec une nouvelle exploration, afin de confirmer ou non la progression de la maladie. Ainsi, il convient de préciser systématiquement la valeur en litres et le pourcentage de la théorique de la CVF dans tout compte rendu de patient sclérodermique, spécifier qu'elle est « normale » n'étant pas suffisamment informatif, notamment pour le suivi.

L'impact fonctionnel de la PID sur les efforts de la vie quotidienne peut être évalué par le test de marche de 6 minutes qui peut servir de référence initiale et guider ainsi le suivi. Néanmoins, les résultats de ce test sont influencés par certains paramètres extra-pulmonaires, tels que la présence d'une hypertension pulmonaire (HTP), d'une atteinte articulaire ou d'un simple déconditionnement [21]. L'existence d'une désaturation au cours du test de marche constitue un élément de gravité invitant à escalader la thérapeutique en cours et éventuellement à discuter une oxygénothérapie de déambulation (SpO_2 au nadir $\leq 88\%$). Les scores cliniques de dyspnée tels que celui de la NYHA ou l'indice de Borg lors du test de marche sont d'autres paramètres complémentaires du suivi clinique pour apprécier le retentissement de la PID et suivre son évolution [22].

Risque de progression de la PID sclérodermique : définitions, facteurs de risque de progression et modalités de suivi.

Il existe à ce jour plusieurs définitions de la progression de la PID sclérodermique. Les deux principales sont résumées dans le Tableau 1 [23,24]. Aucune définition de la progression de la PID sclérodermique ne fait formellement consensus à ce jour, bien que celle de l'OMERACT soit la plus utilisée en médecine interne, en l'appliquant aux 12 derniers mois de suivi. Néanmoins, un déclin important sur 6 mois, sans atteindre les valeurs seuils de l'OMERACT pourra être considéré comme une progression de la PID. Ce serait par exemple le cas d'un patient perdant 8% de CVF et 10% de DL_{CO} en 4 mois.

Il convient de bien différencier les facteurs de risque de survenue d'une PID de ceux permettant de prédire sa progression. Les facteurs de risque de présence d'une PID chez un patient atteint de SSc, c'est-à-dire les paramètres plus fréquemment retrouvés chez les patients avec PID en comparaison avec ceux n'en ayant pas, incluent la forme cutanée diffuse, la présence d'anticorps anti Scl70, le sexe masculin, et certaines ethnicités telles que l'ethnicité Afro-Caribéenne [25,26]. Bien que des PID d'installation tardive existent, la majorité des patients qui développent une PID, le font lors des 5 premières années suivant l'apparition du premier signe clinique hors Raynaud [26].

Les principaux facteurs de risque d'aggravation (ou de progression) de la PID sont résumés dans le **tableau 2** [18]. L'antécédent d'exposition professionnelle à l'inhalation de poussières minérales, telles que les poussières de silice cristalline pourrait également constituer un facteur de risque de progression de la PID [26–29]. Ces données sont importantes car elle conditionnent la prise en charge thérapeutique et le suivi[30].

Si le scanner thoracique constitue la pierre angulaire du diagnostic initial de la PID sclérodermique, le suivi et l'évaluation de la progression reposent principalement sur les EFR[12]. Après un diagnostic de PID, les EFR doivent être répétées tous les 6 mois pendant les 3 à 5 premières années afin d'évaluer la progression (**Figure 1**)[13].

Chez les patients n'ayant pas de PID au diagnostic mais présentant des facteurs de risque de survenue de celle-ci, la répétition systématique à intervalles réguliers du scanner thoracique n'est pas souhaitable du fait de l'irradiation associée. L'évolution des EFR chez les patients à risque de PID permet de poursuivre le dépistage de la PID sans irradiation, une fois le scanner initial réalisé en particulier chez les patients à risque de progression[13]. Le rythme exact de surveillance ne fait à ce jour pas consensus, mais nous conseillons de les réaliser tous les 6 mois pendant les 3 à 5 premières années. En cas de déclin significatif, un nouveau scanner thoracique

sera réalisé pour confirmer l'apparition d'une PID non présente initialement. En cas d'EFR normales, mais de dégradation respiratoire clinique, un nouveau scanner thoracique pourra également être réalisé, après avoir éliminé les autres causes de dyspnée (HTP et anémie notamment)[31].

Chez les patients à faible risque de PID, si le scanner thoracique initial est normal, les EFR peuvent être réalisées de manière annuelle. Un suivi clinique tous les 3 à 6 mois reste nécessaire pendant les 3 à 5 premières années, ainsi qu'une surveillance au long cours des autres complications viscérales de la maladie même au-delà des 5 premières années [8].

Données des essais cliniques servant de support à la prise en charge thérapeutique de la PID de sclérodémie systémique.

Les molécules utilisées pour le traitement de la PID de sclérodémie possèdent des propriétés immunomodulatrices, anti-fibrosantes ou l'association des deux (**Tableau 3**) [1,32].

Les deux essais princeps ayant posé les bases de la prise en charge de la PID sclérodermique sont les études américaines SLS I et II (*scleroderma lung study I and II*)[8]. SLS-I (2006) a démontré la supériorité du cyclophosphamide par voie orale à la dose de 2mg/kg/jour en comparaison au placebo pour limiter le déclin de la CVF sur 12 mois au cours de la PID sclérodermique (différence de 2,53% de la valeur théorique après 12 mois de traitement en faveur du cyclophosphamide, $p < 0.03$)[33]. Le cyclophosphamide oral avait également un effet bénéfique sur la dyspnée et la qualité de vie. A ce jour, l'impact du cyclophosphamide IV dans ce contexte n'a pas été étudié dans un essai thérapeutique contrôlé, randomisé de grande ampleur. L'étude française ScleroCyc envisage d'explorer cette question au cours des PID sclérodermiques progressives, mais celle-ci rencontre des difficultés d'inclusion (NCT01570764). L'étude SLS-II (2016) comparait 1 an de cyclophosphamide oral (à la dose de 2mg/kg/jour) à 2 ans de MMF (à la dose de 1500mg 2 fois par jour) au cours de la PID sclérodermique[34]. A 24 mois, il n'y avait pas de différence significative sur la CVF, résultat en faveur d'un bénéfice similaire des deux molécules sur la fonction respiratoire (gain moyen de CVF de 2,88% avec le cyclophosphamide versus 2,15% avec le MMF, différence -0.70 ; intervalle de confiance 95% $(-3.1$ à $1.7)$). Du fait de la toxicité connue du cyclophosphamide oral (incluant notamment le risque de néoplasie vésicale), le rapport bénéfice risque du MMF oral est considéré comme supérieur à celui du cyclophosphamide oral. La comparaison du MMF et du cyclophosphamide IV n'a jamais été réalisée dans un essai de grande ampleur au cours de la PID sclérodermique. Dans SLS-II, le cyclophosphamide oral et le MMF avaient également un effet bénéfique sur l'atteinte cutanée,

notamment en comparaison au bras placebo de SLS-I[35]. Le fait que les études SLS-I et II n'aient inclus que des patients américains en limite la généralisation à d'autres populations du fait de différences phénotypiques notables avec les patients d'autres continents[36]. Néanmoins, en l'absence d'essai international de phase III évaluant spécifiquement ces molécules dans la PID sclérodermique, SLS-I et II font référence dans ce domaine pour le cyclophosphamide et le MMF[33,34,37].

L'étude SENSCIS (2019) a évalué l'impact du nintédanib en comparaison au placebo sur le déclin annuel de la CVF (valeur mesurée) au cours de la PID sclérodermique[10]. Les patients pouvaient être inclus en cas de traitement immunomodulateur (méthotrexate ou MMF) à dose stable depuis au moins 6 mois. SENSCIS est l'essai international de phase III ayant porté sur le plus grand effectif jusqu'à présent au sein d'une population de patients sclérodermiques. L'essai fut positif, montrant une différence inter-groupe du changement annuel de CVF de 41.0 mL/an (IC 95% : 2.9 à 79.0 mL/an) en faveur du nintédanib ($p=0.04$)[10]. Le nintédanib a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la PID de sclérodermie suite à la publication de SENSCIS, avec un SMR modéré et une ASMR de niveau IV (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225416). L'évolution au-delà d'un an dans les études observationnelles post-AMM (telle que l'étude observationnelle scléro-antifibrotic sous l'égide conjointe du Groupe Francophone de la Recherche sur la Sclérodermie et du groupe OrphaLung) sera importante pour juger de la pertinence clinique de ce premier essai, l'effet observé à un an sur la CVF étant modeste et sans impact sur la qualité de vie ou les paramètres de dyspnée. Il n'y avait pas d'effet sur les autres manifestations cliniques de la maladie tels que l'atteinte cutanée. L'impact du nintédanib bien que plus modeste chez les patients traités par MMF était toujours en faveur du nintédanib par rapport au placebo dans ce sous-groupe. L'analyse en sous-groupes de SENSCIS suggère donc que MMF et nintédanib pourraient avoir un effet additif[38], sans que cela puisse être affirmé du fait du schéma de l'essai (absence de randomisation du MMF).

Les essais internationaux faSScinate (2016) et focuSSced (2020) ont tous deux évalué l'impact du tocilizumab en comparaison au placebo au cours de la SSc avec atteinte cutanée diffuse précoce et active[11,39]. Les deux essais ont montré une tendance en faveur du tocilizumab sur l'évolution de la fibrose cutanée, sans atteindre la significativité statistique sur ce critère principal d'évaluation. Néanmoins les deux essais, et en particulier l'essai de phase III focuSSced, ont montré un effet significatif du tocilizumab sur l'évolution de l'atteinte pulmonaire dans le sous-groupe des patients ayant une PID, ce qui constituait un critère d'étude secondaire pré-établi dans focuSSced. Dans faSScinate, la différence de la CVF entre placebo et tocilizumab était de 136mL (IC 95% : 9 à 264 ml, $p=0,04$) à 24 semaines et 120 mL (IC95% -23 à 262;

$p=0,099$) à 48 semaines. Dans focuSSced, la différence moyenne (*least square mean*) de la CVF (% de la valeur prédite) montrait une diminution de 6,4% dans le groupe placebo contre une amélioration de +0,1% dans le groupe tocilizumab (différence de 6,5% (241mL) (IC95% 3,4% à 9,5%) $p<0,0001$). La différence était également significative sur l'étendue de la PID scanographique. Des analyses post-hoc ont confirmé l'effet bénéfique (numérique) sur la CVF quelle que soit la sévérité initiale de la PID, c'est-à-dire à la fois dans les formes sévères à risque de progression et dans les formes moins étendues[40]. L'analyse d'un critère composite (critère d'étude secondaire) incluant la fonction respiratoire (critère ACR-CRISS) montrait également que le tocilizumab était associé à une probabilité d'amélioration supérieure à celle du placebo ($p=0.02$), suggérant un effet global sur la maladie[41]. Malgré l'absence de significativité sur le critère primaire, ces résultats ont conduit en 2021 la *Food and Drug Administration* (FDA) aux USA à approuver le tocilizumab pour le traitement de la PID de sclérodermie, chez tout patient porteur d'une PID quel que soit le sous-groupe de patient sclérodermique (sans distinction d'atteinte cutanée, de sévérité ou d'étendue de la PID). L'AMM pour le tocilizumab dans la PID de sclérodermie en France n'a pas été accordée à ce jour mais une demande est en cours auprès de l'agence Européenne du médicament.

Plusieurs points sont à prendre en compte vis-à-vis des résultats sur la PID sclérodermique issus des deux derniers essais de phase III (SENSCIS et FocuSSced). La différence d'efficacité apparente des deux molécules en comparaison au placebo (41mL pour le nintédanib, 241 mL pour le tocilizumab) peut s'expliquer par la différence dans la population ciblée par chacun des essais. Bien que porteurs d'une SSc de moins de 7 ans, les patients de SENSCIS n'étaient pas nécessairement à risque de progression, puisqu'il pouvait s'agir de patients porteurs de n'importe quel type d'anticorps, avec une forme cutanée limitée et sans nécessité d'élévation des paramètres inflammatoires. Au contraire, dans focuSSced la population incluse correspondait précisément à une population à risque d'évolution importante (forme diffuse et active, incluant notamment une élévation de la CRP et/ou une thrombocytose), et qui plus est, prise en charge très précocement (maladie évoluant depuis moins de 60 mois). En ce sens, la comparaison directe des deux études n'est pas possible (**Tableau 4**). De même, le MMF était autorisé en co-traitement dans SENSCIS alors qu'il était un critère d'exclusion des essais sur le tocilizumab. Un autre point notable est qu'à la différence de SENSCIS, l'essai focuSSced a été négatif sur son critère d'étude principal (fibrose cutanée évaluée par le score de Rodnan modifié), invalidant théoriquement l'interprétation des critères secondaires de l'étude. Néanmoins, il faut souligner ici, d'une part l'effet majeur et concordant du tocilizumab sur la CVF dans deux essais internationaux randomisés contrôlés contre placebo et d'autre part, l'attitude pragmatique de la

FDA ayant validé ce traitement sur la base de ces essais cohérents, bien menés et dont les résultats sur l'atteinte pulmonaire s'avèrent probants et cliniquement significatifs en dépit d'un critère d'étude principal négatif [8,11,39]. On rappelle que l'utilisation actuelle du cyclophosphamide IV dans la SSc ne repose pas sur des essais de phase III utilisant cette forme galénique de cette molécule [37], que le MMF ne dispose pas d'une AMM dans la PID de la sclérodermie, et que seul le nintédanib dispose d'une AMM en Europe dans cette indication. L'essai SLS-III en cours, évalue les effets de la pirfenidone, un autre anti-fibrosant, en association au MMF, sur le déclin de la CVF au cours de la PID de SSc (NCT03221257). Un essai de phase II avait confirmé la bonne tolérance de l'association [42]. Cet anti-fibrosant pourrait donc venir à terme également enrichir l'arsenal thérapeutique disponible dans la PID de SSc.

Un essai de phase II japonais récent a démontré l'impact favorable du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) sur la CVF comme critère de jugement secondaire évalué à 24 semaines (différence de 2,96% (IC95% 0,08 à 5,84); $p=0,04$ en faveur du rituximab) au cours de la SSc [43]. Ces résultats sont à confirmer dans un essai thérapeutique international, *a fortiori* du fait de données non-concordantes avec une récente étude observationnelle de grande ampleur au sein de la cohorte internationale EUSTAR suggérant un effet bénéfique sur la peau mais sans effet significatif sur l'atteinte pulmonaire[44].

L'immunosuppression intensive avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques de sauvetage a montré un effet bénéfique sur l'atteinte pulmonaire dans les essais SCOT et ASCTIS. Ainsi, dans l'étude SCOT, 36% des patients dans le groupe autogreffe présentaient une amélioration de la CVF $\geq 10\%$ contre 23% dans le groupe contrôle traité par cyclophosphamide[45,46]. Des données similaires étaient retrouvés dans ASCTIS [45]. Néanmoins, les critères d'inclusion de plus en plus sélectifs et le risque de surmortalité initiale associée à la greffe constituent des freins à l'implantation de cette thérapeutique dans le soin quotidien des patients sclérodermiques. Cette décision thérapeutique nécessite donc l'aval d'une RCP spécialisée. Enfin, la greffe pulmonaire constitue une autre alternative thérapeutique, notamment chez les patients avec atteinte pulmonaire sévère et manifestations extra-pulmonaires moins marquées[47–50].

Place potentielle de ces différentes thérapeutiques dans la prise en charge de la PID sclérodermique.

Du fait de la grande hétérogénéité clinique de la SSc, une première étape dans la prise en charge de la PID est la stratification des patients afin d'ajuster la thérapeutique aux sous-groupes les plus à même de bénéficier de certaines des stratégies thérapeutiques discutées précédemment. Deux stratégies principales de stratification sont actuellement proposées.

La première, et la plus utilisée jusqu'alors, est de proposer un traitement orienté par la démonstration du caractère progressif de la PID ou de sa sévérité initiale[13]. En cas de PID non étendue radiologiquement et stable dans les 6 à 12 premiers mois de suivi, la stratégie thérapeutique est orientée par les manifestations extra-pulmonaires (atteinte cutanée ou articulaires). A l'inverse, chez les patients avec PID présentant une dégradation de la fonction respiratoire dans les 6 à 12 premiers mois du suivi, un traitement est proposé. Il en est de même chez les patients ayant une atteinte sévère d'emblée (extension des lésions à plus de ~20% des poumons et/ou étendue selon Goh [18]). Lorsque l'indication thérapeutique est retenue, le choix de la molécule est notamment guidé par l'âge, le retentissement fonctionnel, la demande du patient, les manifestations extra-respiratoires et les co-morbidités. Les immunosuppresseurs de première ligne proposés en France jusqu'alors sont principalement, le MMF oral à la dose cible de 1000 à 1500mg, 2 fois par jour, ou le cyclophosphamide IV mensuel à la dose habituelle de 0,4g/m²[13]. Après une première période de 6 mois d'observation, en cas de stabilisation de l'atteinte pulmonaire, le cyclophosphamide IV mensuel est habituellement relayé par le MMF (le cyclophosphamide est parfois poursuivi pendant 6 mois supplémentaires avant le relais) ; le MMF est poursuivi s'il s'agissait de la molécule choisie initialement. L'instauration du nintédanib comme traitement de première ligne en combinaison au MMF peut être proposée. Le nintédanib peut également être instauré seul conformément à l'AMM en France. Néanmoins, l'existence ou non de manifestations extra-pulmonaires devra faire remettre en cause son utilisation en monothérapie, le nintédanib en monothérapie n'ayant pas montré d'effets sur ces manifestations[13].

Une nouvelle stratégie de stratification a également été proposée à la lumière des résultats de l'essai focuSSced [8,25,51]. Celle-ci se base sur la sévérité initiale et le risque de progression, sans attendre la survenue d'une dégradation, et inclut le tocilizumab du fait de sa validation récente par la FDA. Dans cette stratégie les patients sont classés en deux groupes. Le premier groupe correspond aux patients sclérodermiques atteints de PID dite clinique, c'est-à-dire dont la PID est responsable d'une symptomatologie respiratoire, ou d'une altération des EFR ou d'une

atteinte scanographique sévère ou d'une combinaison de ces paramètres, avec impact potentiel sur la survie[18]. L'autre groupe est constitué par les PID dites infra-cliniques, c'est-à-dire celles qui n'engendrent pas d'impact sur le plan symptomatologique ou fonctionnel et qui s'avèrent peu étendues sur le plan scanographique. Dans ce groupe de PID infra-cliniques, la stratégie thérapeutique dépend du risque de progression. Chez les patients ayant un risque de progression élevé, incluant en particulier les formes cutanées diffuses, les patients porteurs d'anti-Scl70 ou présentant un syndrome inflammatoire imputé à la sclérodermie, une immunosuppression est proposée sans attendre de démontrer le caractère progressif de la PID. Dans cette stratégie « nord-américaine », le MMF est proposé en première ligne, le tocilizumab et le cyclophosphamide constituant des alternatives possibles. Chez les patients ayant une PID infra-clinique sans risque de progression, une surveillance EFR et clinique est proposée et un immunosuppresseur n'est instauré qu'en cas de dégradation constatée au cours du suivi. Chez les patients porteurs d'une PID clinique ou d'une PID infra-clinique progressant au cours du suivi, un traitement est systématiquement proposé. Le choix de celui-ci est déterminé par les paramètres extra-respiratoires. En cas de maladie active sur le plan extra-respiratoire telle qu'une atteinte articulaire ou cutanée diffuse, un traitement immunomodulateur est proposé tel que le MMF, le tocilizumab ou le cyclophosphamide. Le rituximab est une alternative éventuelle bien que les données issues d'essais internationaux contrôlés manquent encore. Il s'agit donc d'un point discutable de cette stratégie américaine mais en accord avec le PNDS Français[13]. Le nintédanib seul n'est pas proposé si la maladie est active sur le plan systémique puisqu'il n'a pas d'effet démontré sur les atteintes extra-pulmonaires. A l'inverse chez les patients présentant une PID clinique avec des atteintes extra-pulmonaires peu actives, le Nintédanib seul, le MMF seul ou le cyclophosphamide seul sont proposés.

Dans toutes les situations évoquées, une surveillance clinique et EFR rapprochée (au moins tous les 6 mois) est préconisée afin d'apprécier l'impact du traitement. En cas d'échec d'une première ligne, quelle que soit la situation, un changement d'immunosuppresseur est proposé, ou bien l'association de deux immunosuppresseurs, ou d'un immunosuppresseur (MMF) et du nintédanib. La greffe pulmonaire est envisagée également en cas d'échec d'une première ligne, *a fortiori* chez les patients dont la PID constitue la manifestation principale. A l'inverse, l'immunosuppression intensive avec autogreffe est proposée après échec d'une première ligne en cas de maladie extra-pulmonaire active. Dans la plupart des situations où le MMF est proposé en première ligne, la place de la combinaison avec le nintédanib d'emblée peut être discutée.

La principale différence entre la première stratégie de stratification (**Figure 2**) et la seconde (**Figure 3**), est la proposition dans la seconde, d'un traitement systématique des patients avec PID non sévère ou peu symptomatique, mais à risque de progression. A ce titre, l'approche américaine (**Figure 3**) propose une stratégie thérapeutique probabiliste, avec un risque de bénéfice parfois faible avec sur-traitement à l'échelle individuelle, mais également un bénéfice possiblement plus grand à l'échelle populationnelle du fait de l'effet stabilisateur de certains immunomodulateurs sur la fonction respiratoire avant même que celle-ci ne commence à se dégrader.

Dans tous les cas, ces thérapeutiques pharmacologiques s'accompagnent systématiquement de mesures associées : vaccinations (notamment anti-grippale, anti-pneumococcique et contre la Covid-19), lutte contre le déconditionnement par une réhabilitation respiratoire, prise en charge nutritionnelle, éducation thérapeutique et traitement du reflux-gastro-oesophagien [52]. Ces mesures sont jugées essentielles en parallèle des interventions médicamenteuses.

Conclusion :

L'arsenal thérapeutique de la PID de sclérodermie s'est récemment enrichi, et la profusion des manifestations cliniques extra-pulmonaires ainsi que leur impact sur la qualité de vie en fait une PID fibrosante à part. Le nintédanib, seul ou en association au MMF, a montré son efficacité à freiner le déclin de la CVF au cours de la PID de SSc et a maintenant l'AMM en France dans cette indication. Les effets du tocilizumab sur la fonction respiratoire et sur les données d'imagerie pourraient à l'avenir amener à transformer la prise en charge des formes les plus évolutives de PID. Le potentiel caractère synergique de la combinaison d'un immunosuppresseur et d'un anti-fibrosant reste à démontrer [42,53], mais s'il est confirmé, il pourrait également transformer à long terme l'évolution de cette maladie. Une approche probabiliste, basée sur le risque de progression de la PID avant sa dégradation effective pourrait aussi constituer une stratégie prometteuse et justifie les efforts actuels concentrés sur une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de cette PID [54]. A plus long terme, les perspectives de recherche sont nombreuses ; par exemple, dans le champ de la rhumatologie, la combinaison d'immunosuppresseurs tels que le méthotrexate avec le tocilizumab ou avec le rituximab, a montré son efficacité et sa bonne tolérance notamment au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Une stratégie similaire dans la SSc mérite d'être explorée à l'avenir.

Tableau 1 : Définitions de la progression d'une PID sclérodermique

Sources	références	Définitions	Exemple
<i>Outcome Measures in Rheumatology</i> (OMERACT)	[23]	<p>-perte relative \geq à 10% de la CVF</p> <p>Ou</p> <p>-une perte relative \geq à 5 à 10% de la CVF ET une perte relative \geq à 15% de la DL_{CO}</p>	<p>Un patient ayant une CVF initialement évaluée à 66% (% de la valeur théorique) et s'abaissant 6 mois plus tard à 58% (% de la valeur théorique), soit une perte de 8 unités de % de la valeur théorique, correspondant à un déclin relatif de 12.1%.</p> <p>Ou</p> <p>Un patient ayant une CVF initialement évaluée à 76% (% de la valeur théorique) et s'abaissant 8 mois plus tard à 71% (% de la valeur théorique), soit une perte de 5 unités de % de la valeur théorique, correspondant à un déclin relatif de 6.6% ET une DL_{CO} qui de manière concomitante s'abaisse de 67% à 56% soit une perte de 11 unités de % de la valeur théorique, correspondant à un déclin relatif de 16.4%</p>
Essai INBUILD®	[24]	<p>une perte relative \geq à 10% de la CVF en deux ans ou moins</p> <p>Ou</p> <p>Une perte \geq à 5 à 10% de la CVF ET une aggravation des symptômes pulmonaires ou une majoration de l'atteinte parenchymateuse scanographique</p> <p>Ou</p> <p>une aggravation des symptômes pulmonaires ET une majoration de l'atteinte parenchymateuse scanographique quelle que soit l'évolution des EFR</p>	<p>Un patient ayant une CVF initialement évaluée à 66% (% de la valeur théorique) et s'abaissant 15 mois plus tard à 58% (% de la valeur théorique), soit une perte de 8 unités de % de la valeur théorique, correspondant à un déclin relatif de 12.1%.</p> <p>Ou</p> <p>Un patient ayant une CVF initialement évaluée à 76% (% de la valeur théorique) et s'abaissant 8 mois plus tard à 71% (% de la valeur théorique), soit une perte de 5 unités de % de la valeur théorique, correspondant à un déclin relatif de 6.6% ET un Dyspnée passant du stade II de la NYHA au stade III OU une atteinte parenchymateuse passant de 10% de parenchyme atteint à 20%</p> <p>Ou</p> <p>Dyspnée passant du stade II de la NYHA au stade III ET une atteinte parenchymateuse passant de 10% de parenchyme atteint à 20%</p>

Tableau 2 : paramètres utilisés en routine et participant à prédire le risque de progression de la PID sclérodermique (adapté d'après [8] et [26])

Paramètres
Données Cliniques Âge avancé Sexe masculin Ethnicité Afro-Américaine Forme cutanée diffuse
Explorations Fonctionnelles Respiratoires Capacité vitale forcée (CVF) initiale basse (en % de la valeur prédite) Capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) initiale basse (en % de la valeur prédite)
Données scanographiques Atteinte parenchymateuse étendue ; (valeur seuil de >20% de parenchyme pulmonaire atteint)
Marqueurs sériques ou plasmatiques Anticorps anti-Scl70 Aspect de fluorescence nucléolaire Syndrome inflammatoire biologique, incluant notamment une CRP supérieure à la valeur de référence du laboratoire.

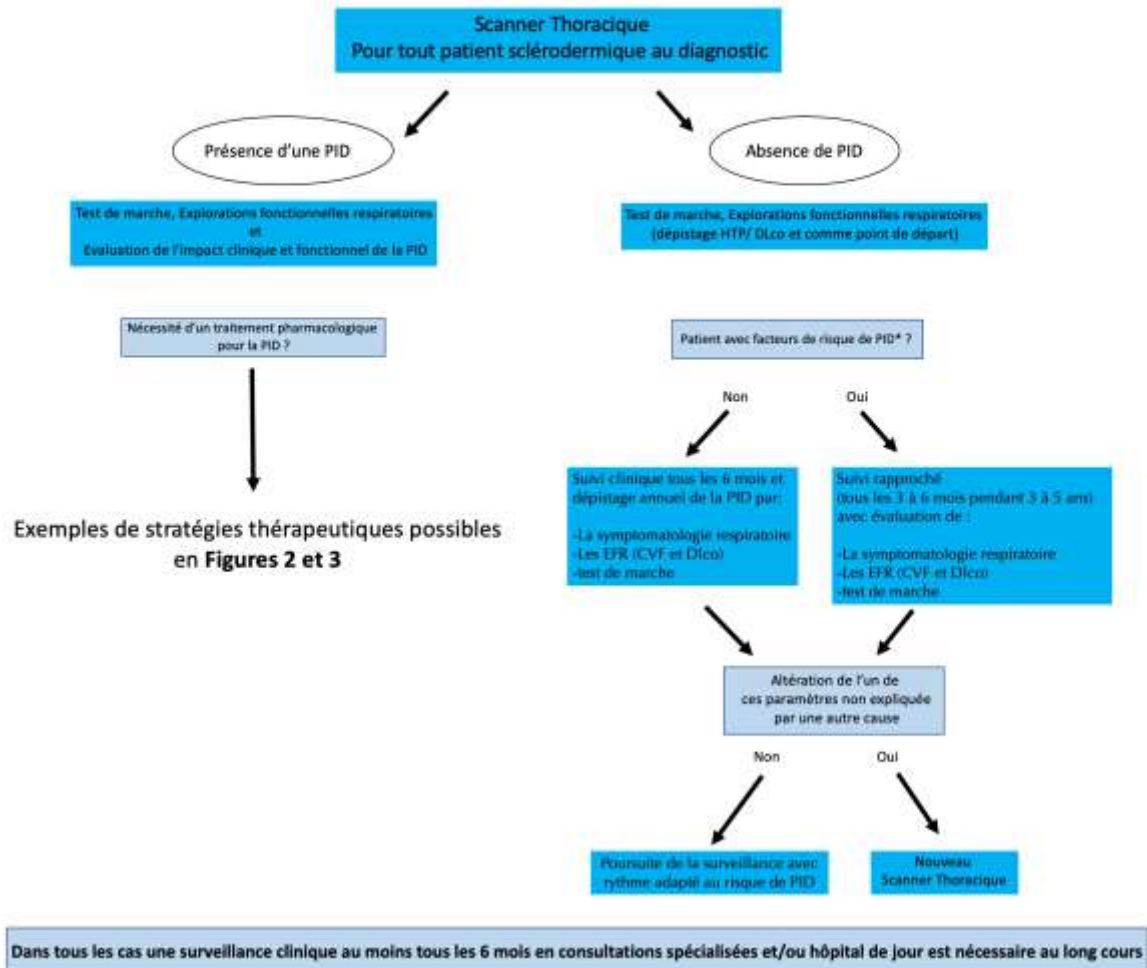
Tableau 3 : Mécanisme d'action des principales molécules envisagées dans le traitement de la PID sclérodermique.

Molécules	Cibles thérapeutiques	Principaux effets au cours de la PID sclérodermique
Cyclophosphamide	Agent alkylant	Effets similaires au MMF sur la prolifération lymphocytaire T et B, ainsi que sur les fibroblastes.
MMF	Inhibiteur de l'inosine monophosphate dehydrogenase avec impact sur la synthèse de novo des nucléotides dérivant de la guanosine.	Impact la prolifération lymphocytaire T et B. Participe à la résolution de l'inflammation en favorisant un « switch » des macrophages pro-inflammatoires (M1) vers un profilé résolutif (M2). Inhibiteur de la prolifération fibroblastique.
Nintédanib	Inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs du PDGF, VEGF et FGF.	Limite l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire interstitiel. Diminue la sécrétion de cytokines et l'expression de marqueurs macrophagiques à la fois pro-inflammatoires (M1) et profibrosants (M2). Limite la prolifération, la migration et la survie des myofibroblastes producteurs de collagène.
Rituximab	Anticorps monoclonal ciblant le CD20, marqueur de la lignée lymphocytaire B.	Limite la production d'IL-6 par les lymphocytes B. Participerait à limiter la production d'auto-anticorps et d'immuns complexes à même d'activer les fibroblastes.
Tocilizumab	Inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6 (IL-6)	Augmente l'expression de lymphocytes T régulateurs anti-inflammatoires. Limite la sécrétion de cytokines pro-fibrosantes par les macrophages M2. Limite l'activation autocrine des myofibroblastes, induit une normalisation du profilé d'activation des fibroblastes.

Tableau 4 : Principales données de SENSCIS et FocuSSced

Essai Année	Molécules	Population cible	Nombre de patients par bras	Proportion de patient avec PID	Résultat principal sur la PID
SENSCIS 2019	Nintédanib contre placebo	Patients avec forme diffuse ou limitée et PID scanographique avec fibrose touchant au moins 10% du parenchyme et une CVF supérieure à 40%	Nintédanib=288 Placébo=288	Nintédanib=100% Placébo=100%	Différence du changement de CVF de 41,0 mL par an (IC 95% : 2,9 à 79,0 ml) en faveur du nintédanib (p=0,04)
FocuSSced 2020	Tocilizumab contre placebo	Patients avec forme cutanée diffuse active de moins de 60 mois, avec ou sans PID au moment du screening.	Tocilizumab=105 Placébo=107	Tocilizumab=67% Placébo=65%	Diminution de 6,4% dans le groupe placebo contre une amélioration de +0,1% dans le groupe tocilizumab (différence de 6,5% (241mL) à la 48 ^{ème} semaine (IC95% 3,4% à 9,5%) p<0,0001) chez les patients atteints de PID.

Figure 1: Exemple de schéma de diagnostic et de suivi d'une pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique



* Facteurs de risques de PID incluant la forme cutanée diffuse, la présence d'anticorps anti Scl70, le sexe masculin, et certaines ethnicités telles que l'ethnicité Afro-Caribéenne.

Figure 1: Exemple de schéma de diagnostic et de suivi d'une pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique. *EFR=Explorations fonctionnelles respiratoires, CVF=Capacité Vitale Forcée, DLco=capacité de diffusion du monoxyde de carbone, PID=pneumopathie interstitielle diffuse, HTP=Hypertension Pulmonaire*

Figure 2: Exemple de possible algorithme pour la prise en charge d'une PID nouvellement diagnostiquée en accord avec l'approche proposée dans le protocole national de soins (PNDS) pour la sclérodémie systémique

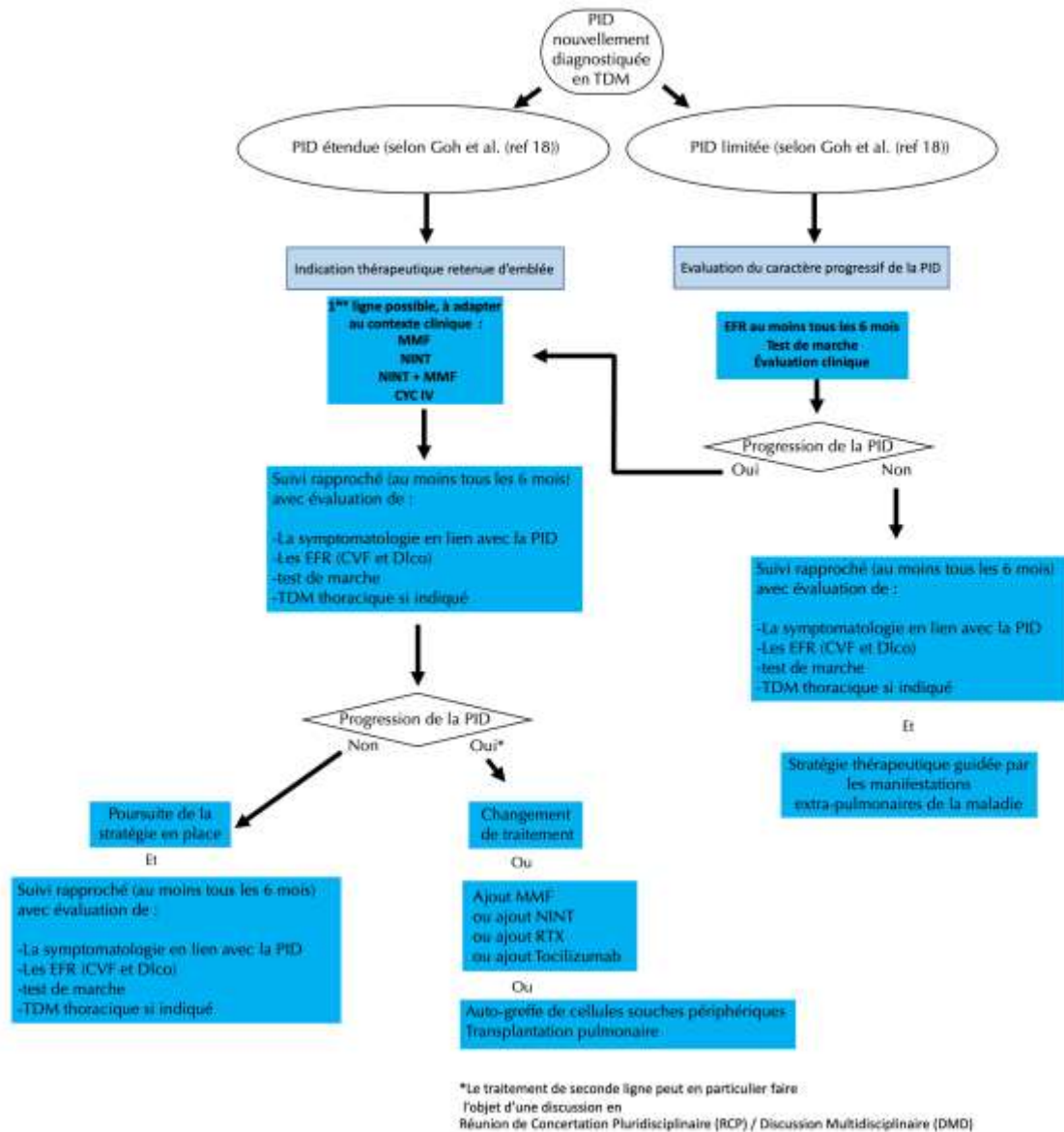
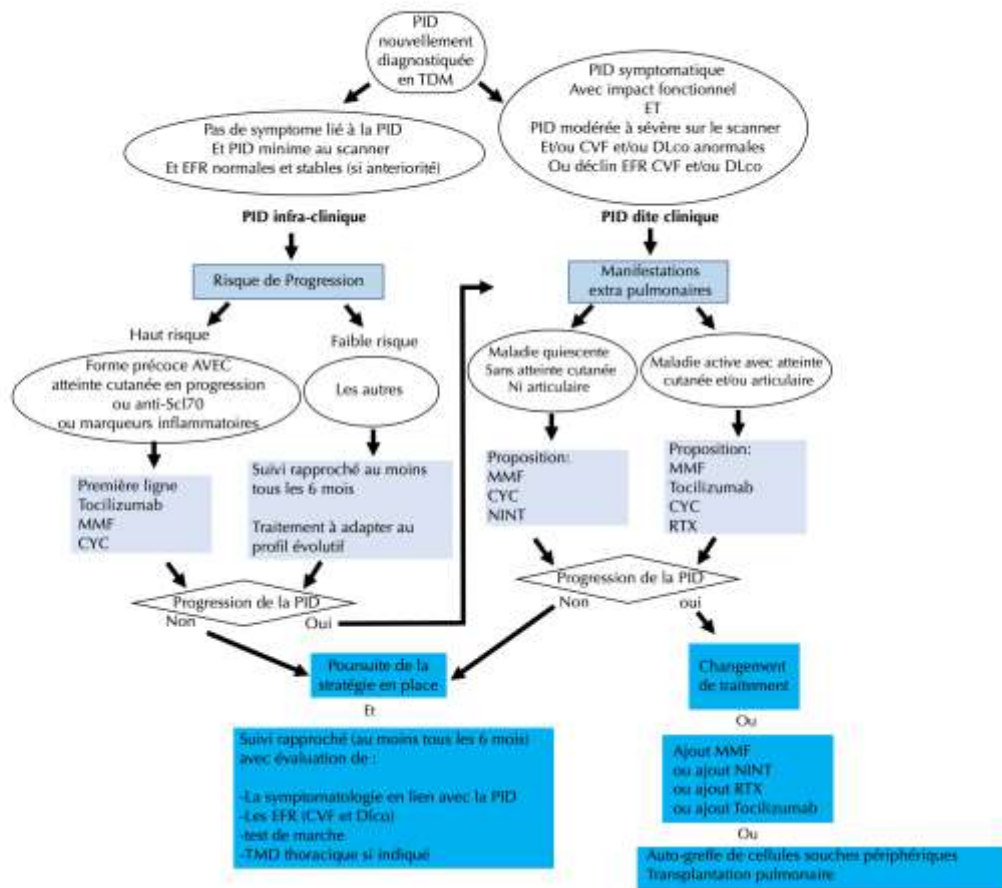


Figure 2: Exemple de possible algorithme en accord avec l'approche proposée dans le protocole national de soins (PNDS) sclérodémie systémique pour la prise en charge d'une PID nouvellement diagnostiquée [13]. MMF= *mycophenolate mofétil*, NINT=*nintédanib*, CYC IV= *cyclophosphamide intra-veineux*, RTX=*rituximab*, EFR=Explorations fonctionnelles respiratoires, CVF=Capacité Vitale Forcée, DLco=capacité de diffusion du monoxyde de carbone, PID=pneumopathie interstitielle diffuse

Figure 3:
Exemple d'opinion d'experts en particulier nord américains (et non de recommandations validées) intégrant les différentes thérapeutiques à disposition dans la PID de sclérodémie systémique, d'après Khanna et al. 2021



F

figure 3: Exemple d'opinion d'experts en particulier nord-américains (et non de recommandations validées) intégrant les différentes thérapeutiques à disposition dans la PID de sclérodémie systémique, d'après Khanna et al. 2021[8]. MMF= *mycophenolate mofétil*, NINT=*nintédanib*, CYC IV= *cyclophosphamide intra-veineux*, RTX=*rituximab*, EFR=*Explorations fonctionnelles respiratoires*, CVF=*Capacité Vitale Forcée*, DLco=*capacité de diffusion du monoxyde de carbone*, PID=*pneumopathie interstitielle diffuse*

Références

1. Lescoat A, Varga J, Matucci-Cerinic M, Khanna D. New promising drugs for the treatment of systemic sclerosis: Pathogenic considerations, enhanced classifications, and personalized medicine. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2021; Jun;30(6):635-652
2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet* 2017;390:1685–99.
3. Lepart C, Ardois S, Bismut M, Ballerie A, Cazalets C, Coiffier G, et al. [Illnesses unrelated to systemic sclerosis (IUSS) diagnosed throughout the patient's follow-up in a referral center: A cohort of 200 patients]. *Rev. Med. Interne* 2020;41:517–22.
4. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1553–70.
5. Ledoult E, Launay D, Béhal H, Mouthon L, Pugnet G, Lega J-C, et al. Early trajectories of skin thickening are associated with severity and mortality in systemic sclerosis. *Arthritis Res. Ther.* 2020;22:30.
6. Lescoat A, Cavalin C, Ehrlich R, Cazalets C, Ballerie A, Belhomme N, et al. The nosology of systemic sclerosis: how lessons from the past offer new challenges in reframing an idiopathic rheumatological disorder. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e257–64.
7. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76:1897–905.
8. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, et al. SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: How to incorporate two Food and Drug Administration-approved therapies in clinical practice. *Arthritis Rheumatol.* [Internet] [cited 2021 Jul 27];n/a. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41933>
9. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21:86.
10. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2518–28.
11. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:963–74.
12. Hoffmann-Vold A-M, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e71–83.
13. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021;16:322.
14. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 2015;67:3256–61.
15. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993;189:693–8.
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.

- Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018;198:e44–68.
17. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177:91–8.
 18. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177:1248–54.
 19. Bonifazi M, Sverzellati N, Negri E, Jacob J, Egashira R, Moser J, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis: prevalence and prognostic impact. *Eur. Respir. J.* 2020;56:1902135.
 20. Champtiaux N, Cottin V, Chassagnon G, Chaigne B, Valeyre D, Nunes H, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in systemic sclerosis: A syndrome associated with heavy morbidity and mortality. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019;49:98–104.
 21. Sanges S, Giovannelli J, Sobanski V, Morell-Dubois S, Maillard H, Lambert M, et al. Factors associated with the 6-minute walk distance in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res. Ther.* 2017;19:279.
 22. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988;93:580–6.
 23. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) - Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J. Rheumatol.* 2015;42:2168–71.
 24. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019;381:1718–27.
 25. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2019;31:241–9.
 26. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2020;55:1902026.
 27. Ballerie A, Cavalin C, Lederlin M, Nicolas A, Garlantézec R, Jouneau S, et al. Association of silica exposure with chest HRCT and clinical characteristics in systemic sclerosis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2020;50:949–56.
 28. Magnant J, de Monte M, Guilmot J-L, Lasfargues G, Diot P, Asquier E, et al. Relationship between occupational risk factors and severity markers of systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2005;32:1713–8.
 29. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:465–76.
 30. Roofeh D, Khanna D. Management of systemic sclerosis: the first five years. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2020;32:228–37.
 31. Coirier V, Lescoat A, Fournet M, Cazalets C, Coiffier G, Jouneau S, et al. [Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Comparison of DETECT algorithm to decisions of a multidisciplinary team, in a competence centre]. *Rev. Med. Interne* 2017;38:502–7.
 32. Lescoat A, Roofeh D, Kuwana M, Lafyatis R, Allanore Y, Khanna D. Therapeutic Approaches to Systemic Sclerosis: Recent Approvals and Future Candidate Therapies. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021;
 33. 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.

34. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir. Med.* 2016;4:708–19.
35. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, Wilhalme H, Tseng C-H, Roth MD, et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil and Oral Cyclophosphamide on Skin Thickness: Post Hoc Analyses From Two Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Care Res.* 2018;70:439–44.
36. Meyer OC, Fertig N, Lucas M, Somogyi N, Medsger TA. Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2007;34:104–9.
37. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, 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.
38. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9:96–106.
39. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2016;387:2630–40.
40. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, Denton CP, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 2021;
41. Khanna D, Berrocal VJ, Giannini EH, Seibold JR, Merkel PA, Mayes MD, et al. The American College of Rheumatology Provisional Composite Response Index for Clinical Trials in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 2016;68:299–311.
42. Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J. Rheumatol.* 2016;43:1672–9.
43. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol.* [Internet] 2021 [cited 2021 Jun 2];0. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(21\)00107-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(21)00107-7/abstract)
44. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78:979–87.
45. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2490–8.
46. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:35–47.
47. Launay D, Marjanovic Z, de Bazelaire C, Florea L, Zohar S, Keshtmand H, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant in systemic sclerosis: quantitative high resolution computed tomography of the chest scoring. *J. Rheumatol.* 2009;36:1460–3.
48. Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL, D'Ovidio F, Arcasoy SM, Bathon JM, et al.

- Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1314–22.
49. Jablonski R, Dematte J, Bhorade S. Lung transplantation in scleroderma: recent advances and lessons. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018;30:562–9.
50. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2015;34:1–15.
51. Roofeh D, Distler O, Allanore Y, Denton CP, Khanna D. Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Lessons from clinical trials. *J. Scleroderma Relat. Disord.* 2020;5:61–71.
52. Jouneau S, Crestani B, Thibault R, Lederlin M, Vernhet L, Valenzuela C, et al. Analysis of body mass index, weight loss and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2020;21:312.
53. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9:476–86.
54. Jaafar S, Lescoat A, Huang S, Gordon J, Hinchcliff M, Shah AA, et al. Clinical characteristics, visceral involvement, and mortality in at-risk or early diffuse systemic sclerosis: a longitudinal analysis of an observational prospective multicenter US cohort. *Arthritis Res. Ther.* 2021;23:170.