

## Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodermie systémique

L. Mouthon<sup>1</sup>, A. Berezné<sup>1</sup>, M. Brauner<sup>2</sup>, M. Kambouchner<sup>3</sup>,  
L. Guillevin<sup>1</sup>, D. Valeyre<sup>4</sup>

### Résumé

**Introduction** Les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) de la sclérodermie systémique (ScS) surviennent préférentiellement au cours des formes diffuses de la maladie.

**État des connaissances** Étant volontiers asymptomatiques, les PID de la ScS devront être dépistées systématiquement par la réalisation d'un scanner thoracique haute résolution et d'épreuves fonctionnelles respiratoires avec mesure de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (TLCO). Toutes formes confondues, près de 75 % des patients ayant une ScS ont une PID. Il s'agit habituellement de pneumopathies interstitielles non spécifiques, ce qui contribue à expliquer que le pronostic des PID de la ScS est meilleur que celui de la fibrose pulmonaire idiopathique. Cependant, les PID constituent aujourd'hui une des deux premières causes de décès au cours de la ScS.

**Perspectives** Le traitement des PID de la ScS n'est pas encore bien codifié. Le cyclophosphamide, qui est utilisé depuis une quinzaine d'années dans le traitement des PID de la ScS, a été évalué récemment dans deux études prospectives randomisées et exerce un effet bénéfique significatif mais très modéré sur la fonction respiratoire.

**Conclusion** Les patients avec PID rapidement progressive pourraient bénéficier de l'association d'un traitement par cyclophosphamide intraveineux à une corticothérapie par 15 mg/j de prednisone. Mais cela doit être spécifiquement établi.

**Mots-clés :** Pneumopathie infiltrante diffuse • Sclérodermie systémique • Pneumopathie interstitielle non spécifique • Cyclophosphamide.

<sup>1</sup> Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Centre de Référence pour la sclérodermie systémique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et Université Paris-Descartes, Faculté de Médecine Paris-Descartes, Paris, France.  
<sup>2</sup> Service de Radiologie, hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny, France.  
<sup>3</sup> Service d'Anatomopathologie, hôpital Avicenne Bobigny, France.  
<sup>4</sup> Service de Pneumologie, hôpital Avicenne Bobigny, France.

**Correspondance :** L. Mouthon  
Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin,  
27 rue du faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris Cedex 14.  
luc.mouthon@cch.ap-hop-paris.fr

Réception version princeps à la Revue : 09.06.2006.  
1<sup>ère</sup> demande de réponse aux auteurs : 28.08.2006.  
Réception de la réponse des auteurs : 04.04.2007.  
Acceptation définitive : 06.04.2007.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 1035-46

## Interstitial lung disease in systemic sclerosis

L. Mouthon, A. Berezné, M. Brauner, M. Kambouchner, L. Guillevin, D. Valeyre

### Summary

**Introduction** Interstitial lung diseases (ILD) in systemic sclerosis (SSc) are mainly encountered in patients with diffuse disease although they may occur less frequently in patients with limited cutaneous disease.

**Background** In SSc early detection of ILD should be achieved by high resolution computed tomography and pulmonary function tests, including measurement of DLCO. In total up to 75% of patients with SSc develop ILD but it is progressive in only a minority of patients. Unlike idiopathic ILD, SSc associated ILD corresponds to non-specific interstitial pneumonia rather than usual interstitial pneumonia in the majority of cases. This explains the better prognosis of SSc associated ILD compared with idiopathic ILD. Nevertheless ILD represents one of the two main causes of death in SSc.

**Viewpoint** The treatment of SSc associated ILD is not well established. Anti-fibrosing treatments have failed to demonstrate benefit and cyclophosphamide, which has been used for about 15 years in the treatment of this condition, has recently been evaluated in two prospective randomised studies which showed a significant but modest effect on respiratory function.

**Conclusion** A subgroup of patients with rapidly progressive ILD might benefit from pulsed intravenous cyclophosphamide combined with prednisone 15 mg daily, but this remains to be confirmed.

**Key-words:** Diffuse pulmonary infiltration • Systemic sclerosis • Non-specific interstitial pneumonia • Cyclophosphamide.

## Introduction

La sclérodermie systémique (ScS) est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artéoles et des microvaisseaux, caractérisée par l'accumulation de matrice extracellulaire, une atteinte microvasculaire oblitérante et la présence d'anomalies de l'immunité humorale et cellulaire [1]. En fonction du degré d'extension de l'atteinte cutanée, on distingue : les formes cutanées diffuses de la maladie, caractérisées par des lésions de sclérose remontant au-dessus des coudes et des genoux et pouvant intéresser le tronc [2] ; les formes cutanées limitées, au cours desquelles les lésions de sclérose intéressent les extrémités mais ne remontent pas au-dessus des coudes ou des genoux ; les formes limitées, au cours desquelles la peau est épargnée [3].

La ScS touche avec prédilection le sexe féminin entre 45 et 64 ans. Sa prévalence est encore mal connue, estimée aux États-Unis et en Australie entre 200 et 260 cas/million d'habitants, en Asie entre 20 et 50/million d'habitants et en Europe entre 100 à 200 cas/million d'habitants [1]. Nous avons trouvé dans le département de la Seine Saint-Denis une prévalence de 158/millions d'habitants [4], ce qui par extrapolation permet d'estimer le nombre de patients sclérodermiques en France à 6 000 à 9 000.

Les atteintes pulmonaires sont fréquentes au cours de la ScS et, ensemble, l'atteinte interstitielle pulmonaire et l'hypertension artérielle pulmonaire sont considérées aujourd'hui comme les deux premières causes de décès au cours de cette maladie [5].

La mise en évidence d'une fibrose pulmonaire à prédominance basale constitue un des trois critères mineurs pour le diagnostic de ScS, les deux autres étant une sclérodactylie (*fig. 1A*) et la mise en évidence de cicatrices pulpaire (*fig. 1B*) ou de pertes de substance de la pulpe des doigts, la présence de deux de ces trois critères permettant de poser le diagnostic de ScS [6]. Le critère majeur permettant de poser le diagnostic de sclérodermie systémique est la mise en évidence de lésions de sclérose remontant au-dessus des articulations métacarpophalangiennes.

Les autres manifestations pulmonaires rencontrées au cours de la ScS comprennent les pneumopathies d'aspiration, les pleurésies, les pneumothorax spontanés, les pneumopathies médicamenteuses, les pneumoconioses associées et les néoplasies [1].

## Classification des PID

Par référence aux différentes entités appartenant aux PID idiopathiques [7], les PID observées au cours de la ScS peuvent être individualisées sur la base de données histopathologiques en : pneumopathie interstitielle commune ou usuelle (UIP), pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), dommage alvéolaire diffus (DAD), pneumopathie organisée (PO) et pneumopathie interstitielle lymphoïde



(PIL). D'après plusieurs séries récentes s'appuyant sur des biopsies pulmonaires chirurgicales, la forme histologique la plus fréquemment rencontrée chez les malades ayant une ScS est la PINS (76 %) suivie de l'UIP (11 %). Dans certains cas l'aspect retrouvé est celui d'un poumon détruit fibreux et ne permet pas de classer le type d'atteinte pulmonaire.

Dans la sclérodémie systémique, les types de pneumopathies infiltrantes diffuses les plus fréquents sont la pneumopathie interstitielle non spécifique, puis la pneumopathie interstitielle commune.

## Physiopathologie

La physiopathologie de la ScS est encore mal comprise. La production accrue de protéines de la matrice extracellulaire par les fibroblastes résulte d'interactions anormales entre les cellules endothéliales, les cellules mononuclées (lymphocytes et monocytes) et les fibroblastes, dans un contexte d'hyper-réactivité vasculaire et d'hypoxie tissulaire [8]. Nous n'aborderons pas ici l'ensemble de la physiopathologie de la ScS et nous nous concentrerons sur les mécanismes concourant à la survenue d'une PID au cours de la ScS. Les lésions de fibrose pulmonaire sont associées préférentiellement à un CMH de classe II DR3/DR52a et/ou à la présence d'anticorps anti-topoisomérase I (Scl-70) dans le sérum. La pathogénie résulte de la combinaison de lésions inflammatoires, destructives et fibrosantes. Comme pour la fibrose pulmonaire idiopathique, les lésions pulmonaires épithéliales et endothéliales semblent être toutes initiales dans la pathogénie de la ScS. Au cours de la phase de réparation, il existe une sécrétion de cytokines de type Th-2 dont le chef de file est l'IL-4, qui favorise la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène. Les lym-

phocytes T semblent également jouer un rôle important dans le développement des atteintes interstitielles pulmonaires de la ScS. L'étude histologique de biopsies pulmonaires a permis de mettre en évidence des follicules lymphoïdes et des plasmocytes. De plus, des études d'expression génique ont montré que les lymphocytes CD8<sup>+</sup> intra-alvéolaires des patients présentant une pneumopathie fibrosante synthétisaient de l'IL-4 contrairement à ceux de patients atteints de ScS n'ayant pas de pneumopathie interstitielle [9].

Une synthèse accrue d'IL-4 ne suffit probablement pas à elle seule à expliquer la production accrue de matrice extracellulaire. En effet, dans une étude analysant comparativement les taux d'ARNm codant l'IL-4, l'IL-5 et l'INF- $\gamma$  à partir de biopsies pulmonaires de malades ayant une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ou une fibrose pulmonaire associée à une ScS, une augmentation de la synthèse d'IL-4 et d'IL-5 a été observée chez les malades sclérodermiques mais pas chez les malades ayant une FPI [10]. Dans cette étude, le ratio IL-5/INF- $\gamma$  était de 22/1 au cours des FPI et de 2/1 chez les malades sclérodermiques, alors que les taux d'ARN codant l'INF- $\gamma$  n'étaient pas significativement différents chez les sclérodermiques et chez les contrôles normaux.

L'INF- $\gamma$  est l'inhibiteur le plus puissant de la synthèse de la matrice extracellulaire par les fibroblastes. L'INF- $\gamma$  exerce un effet antifibrosant au cours de la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine en inhibant l'effet du TGF- $\beta$  sur l'augmentation de la synthèse du collagène [11, 12]. L'INF- $\gamma$ , qui est synthétisé par les LT CD4<sup>+</sup>, inhibe de manière dose-dépendante la prolifération des fibroblastes de sujets sains [11] ainsi que la synthèse de collagène. À l'inverse, il a été récemment rapporté que le pouvoir inhibiteur de l'INF- $\gamma$  sur la synthèse du collagène par les fibroblastes de malades sclérodermiques est fortement diminué. Ces résultats pourraient

contribuer à expliquer la survenue d'une fibrose collagène chez les malades sclérodermiques.

Enfin, on observe au cours de la ScS comme dans tout processus fibrosant un rôle important du stress oxydatif, en particulier une augmentation des marqueurs de peroxydation lipidique [13], ainsi qu'une augmentation d'autres marqueurs du dommage oxydatif comme les produits avancés d'oxydation protéique et les nitrosothiols et une baisse des défenses anti-oxydantes appréciées par la mesure des groupements thiols totaux [14]. De plus, les monocytes de patients sclérodermiques produisent *ex vivo* de plus grandes quantités d'anion superoxyde que les monocytes de sujets sains [15]. Les fibroblastes dermiques de peau lésée de malades sclérodermiques produisent également spontanément plus de radicaux libres que des fibroblastes de témoins ; cette production dépend de l'activation de la NADPH oxydase et l'inhibition de cette production par la N-acétyl-cystéine conduit à une désactivation des cellules avec diminution de leur production de collagène [16]. Nous avons récemment mis en évidence que le sérum de patients sclérodermiques induisait la production de différents types de radicaux libres qui activent sélectivement les cellules endothéliales et les fibroblastes, entraînant la survenue de complications vasculaires et fibrosantes. La quantification de la production de radicaux libres de l'oxygène induite par le sérum pourrait constituer un marqueur d'activité de la maladie et permettre de sélectionner les traitements appropriés.

- **La physiopathologie de la ScS est encore mal connue.**
- **Les lésions sont inflammatoires, destructives et fibrosantes et on retrouve des follicules lymphoïdes et des plasmocytes dans les prélèvements biopsiques.**
- **Les lymphocytes CD8<sup>+</sup> intra-alvéolaires de patients sclérodermiques synthétisent de l'IL-4 en cas de pneumopathie fibrosante mais pas en l'absence de pneumopathie interstitielle.**
- **Une synthèse accrue d'IL-4 n'expliquerait pas à elle seule la production accrue de matrice collagène.**
- **L'INF- $\gamma$  inhibe de manière dose-dépendante la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène chez le sujet sain, mais ce pouvoir inhibiteur est diminué au cours de la ScS.**
- **Rôle important du stress oxydatif au cours de la ScS.**
- **Quantifier la production de radicaux libres pourrait constituer un marqueur d'activité de la maladie.**

## Présentation clinique

La prévalence des pneumopathies infiltrantes diffuses au cours de la ScS est difficile à préciser et peut varier selon les études de 16 à 100 % des cas [6, 18, 19]. Les patients ScS atteints de PID sont longtemps asymptomatiques et la mise en évidence précoce de l'atteinte pulmonaire dépend des

moyens diagnostiques utilisés. Ainsi, dans la série de Schurawitzki et coll. [20], 91 % des patients présentent une PID sur les données d'une tomographie thoracique en haute résolution (TDMHR) alors que 31 % seulement de ces mêmes patients présentent des anomalies à la radiographie de thorax. Lorsque la radiographie de thorax est utilisée pour la détection de l'atteinte pulmonaire dans la ScS, la prévalence de la PID est de 56 %. Elle passe à 85 %-90 % lorsque la TDMHR est utilisée.

La PID peut survenir au cours de l'évolution des ScS cutanées limitées mais beaucoup plus fréquemment dans les formes cutanées diffuses. Elle apparaît alors plus précocement (dans les trois premières années) avec une atteinte souvent plus sévère d'emblée. La progression de l'atteinte interstitielle, évaluée sur la diminution de la capacité vitale forcée (CVF), survient de façon plus marquée dans les premières années suivant le diagnostic alors même que le patient est asymptomatique. Steen et coll. [21], dans une importante cohorte de 953 ScS diffuses précoces, rapportent que 16 % de patients sont porteurs d'une PID sévère, définie par une CVF < 55 %.

Indépendamment du type d'atteinte cutanée, la présence d'anticorps anti-Scl 70 (anti-topoisomérase 1) est également corrélée avec un risque important de développer une PID alors que la présence d'anticorps anti-centromère est inversement corrélée avec la survenue d'une forme sévère de PID.

Cliniquement, les PID de la ScS sont souvent asymptomatiques. L'infiltration interstitielle se traduit par des symptômes non spécifiques et souvent tardifs lorsque l'atteinte pulmonaire est avancée. L'interrogatoire systématique devra rechercher une toux sèche, une dyspnée d'effort, quelquefois négligée par le patient ou masquée par une limitation articulaire et/ou musculaire à l'effort, une asthénie. L'examen physique recherche des crépitations « velcro » des deux bases. L'hippocratisme digital est exceptionnel. L'interprétation des signes respiratoires devra tenir compte de la présence d'une atteinte cutanée diffuse du tronc ou d'une atteinte musculaire qui peuvent entraîner une hypoventilation alvéolaire. La présence d'une hypertension artérielle pulmonaire peut également contribuer à la survenue d'une dyspnée. À un stade tardif de PID, une cyanose et des signes d'insuffisance cardiaque droite peuvent être retrouvés.

- **La PID reste longtemps asymptomatique.**
- **Le scanner du thorax à haute résolution permet un diagnostic plus précoce que la simple radiographie pulmonaire.**
- **La PID survient surtout au cours des ScS cutanées diffuses, au cours desquelles elle est volontiers plus précoce et plus sévère.**
- **La présence d'anticorps anti-topoisomérase 1 est également un facteur de risque de PID.**
- **Les symptômes pulmonaires, quand ils existent, n'ont rien de spécifique.**

- Les atteintes cutanées diffuses du tronc ou les atteintes musculaires peuvent en elles-mêmes entraîner une hypoventilation alvéolaire.

## Examens complémentaires

Le mauvais pronostic de la PID au cours de la ScS, impose son dépistage systématique. La rareté de cette affection et l'absence de facteurs prédictifs de survenue ou d'évolutivité de la fibrose pulmonaire expliquent l'absence de recommandations consensuelles précises sur les examens de dépistage et la fréquence à laquelle renouveler ces examens. Cependant, il est maintenant admis que la réalisation d'une tomodensitométrie thoracique haute résolution (TDMHR), d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec mesure du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO), d'un test de marche de 6 minutes avec mesure de la saturation en oxygène par une électrode frontale du fait du syndrome de Raynaud et l'estimation de la dyspnée à l'aide de l'indice de Borg est indispensable lors du diagnostic d'une ScS.

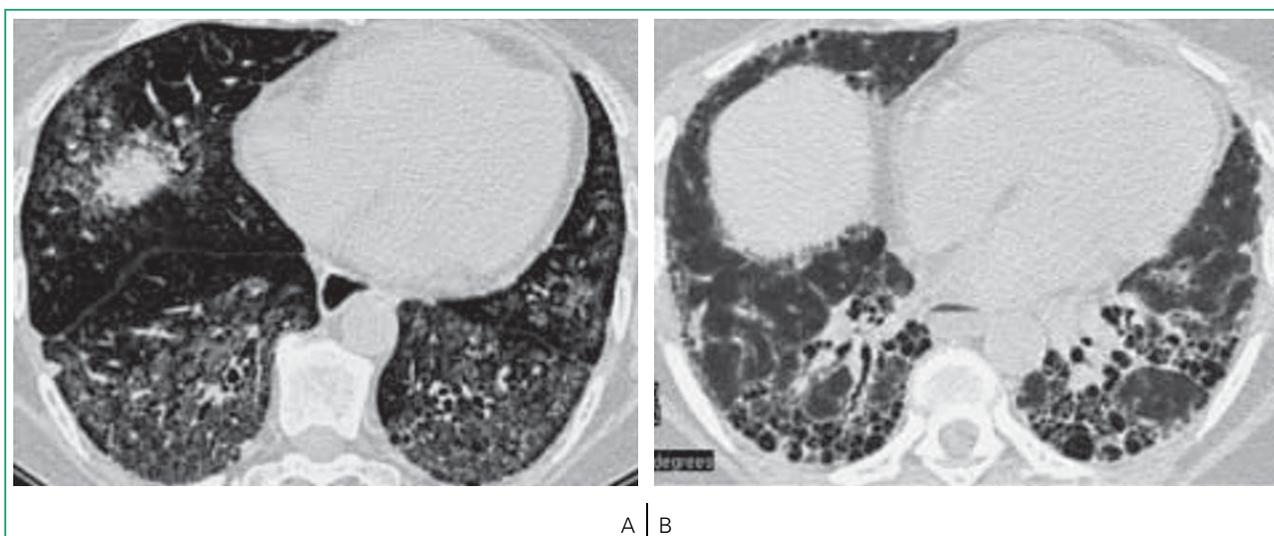
Biologiquement, 90 % des patients sclérodermiques ont des Ac antinucléaires [22]. Parmi les auto-anticorps spécifiques de ScS, les Ac anti-topoisomérase 1 (anti-Scl70), retrouvés chez 20 à 40 % des malades, sont plus souvent mis en évidence dans des formes diffuses de la maladie et en association à une PID, tandis que les Ac anti-centromère sont plus fréquemment associés aux formes cutanées limitées de la maladie et rarement présents chez des malades ayant une PID de ScS. La recherche d'anticorps antinucléaires doit être réalisée devant une pneumopathie infiltrante diffuse d'origine

indéterminée à la recherche d'une connectivite et plus particulièrement d'une ScS.

La TDM-HR est un examen très sensible (90-100 %) et spécifique pour détecter une PID associée à la ScS. Elle permet l'analyse non invasive et reproductible du type de lésions pulmonaires et de leur extension. La TDMHR permet de détecter des hyperdensités pulmonaires en verre dépoli, qui s'associent à des opacités réticulées, avec parfois des bronchectasies par traction (*fig. 2A*) [23]. L'aspect prépondérant retrouvé dans les PINS est le verre dépoli avec parfois des cavités en rayon de miel associées mais au second plan. Ces lésions sont bilatérales et symétriques et prédominent aux bases et dans les régions sous-pleurales. Au contraire, dans les cas plus rares d'UIP, les destructions en rayon de miel sont généralement la lésion dominante (*fig. 2B*) [23].

D'autres atteintes parenchymateuses pulmonaires que les PID sont décrites au cours de la ScS : des épaissements bronchiques, des dilatations des bronches, ainsi que des pneumopathies d'aspiration. La présence isolée de verre dépoli doit également faire discuter une origine cardiaque gauche.

La présence d'une PID sur le scanner n'est pas toujours le reflet d'une atteinte interstitielle cliniquement pertinente. La sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire peut être très variable au cours de l'évolution de la ScS. De nombreux patients présentent une fibrose pulmonaire limitée à la TDMHR, qui restera le plus souvent stable au cours du suivi en l'absence de thérapeutique spécifique. Dans la fibrose pulmonaire idiopathique mais aussi dans la ScS, certains auteurs ont défini des scores lésionnels globaux tenant compte à la fois du type des lésions et de leur extension. Ces scores ont été corrélés aux résultats des EFR. Au-delà d'un score de 10, 100 %



**Fig. 2.**

A) Sclérodémie systémique. L'hyperdensité en verre dépoli associée à de fines réticulations et à quelques bronchectasies par traction est très évocatrice d'une PINS. B) Sclérodémie systémique. La destruction en rayon de miel à prédominance périphérique et basale est un aspect caractéristique d'UIP.

des patients présentent une altération de la CPT et de la DLCO, autrement dit une fibrose pulmonaire cliniquement pertinente. Entre 7 et 10, la spécificité est de 83 % et la sensibilité de 60 %. L'apparition ou la progression de signes de fibrose pulmonaire sur deux examens successifs est la principale complication évolutive. Cette fibrose est identifiée lorsqu'apparaissent des signes mineurs de distorsion architecturale, comme la distorsion scissurale, ou majeurs comme la destruction en rayon de miel ou les masses de fibrose. L'intérêt pronostique n'est pas bien documenté, mais certaines études montrent que la TDMHR a une certaine valeur prédictive en évaluant notamment les composantes inflammatoires et fibreuses, aidant ainsi à prévoir la réponse au traitement.

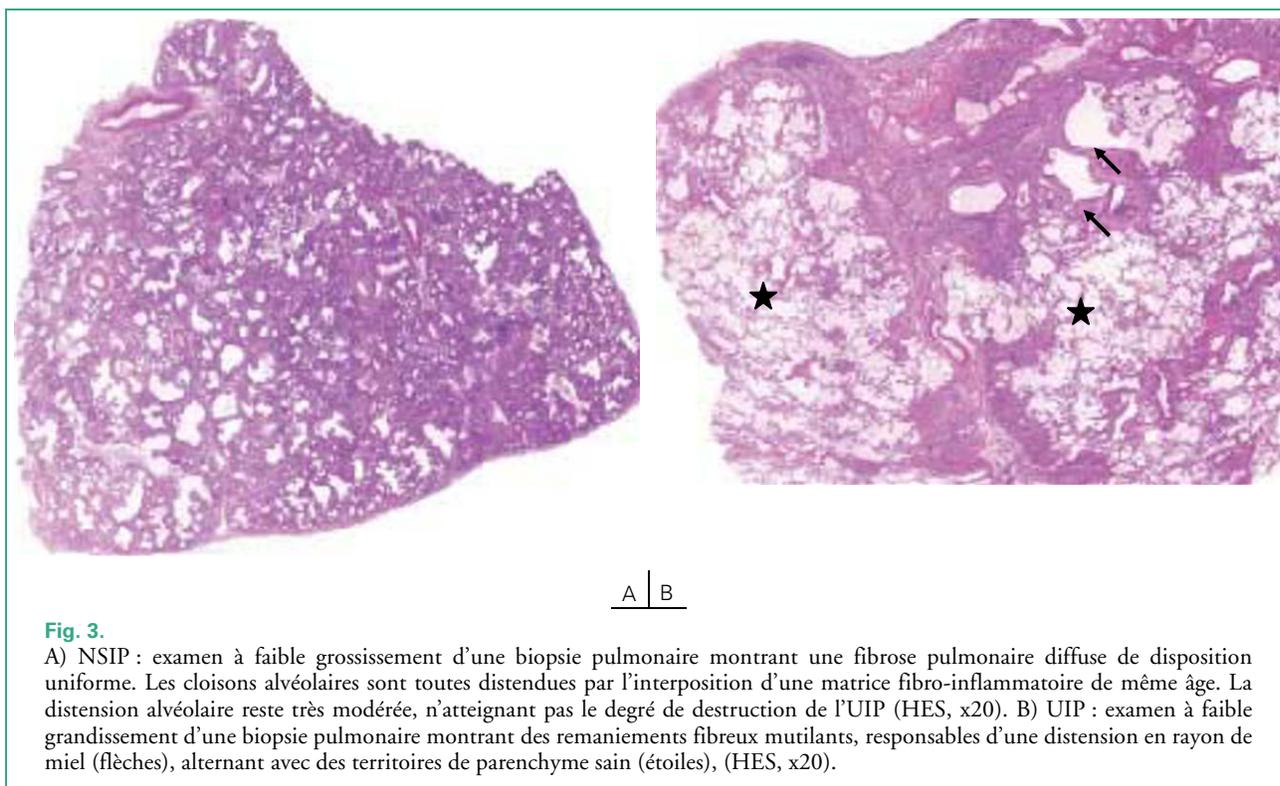
Certains auteurs ont étudié la sensibilité de la TDMHR pour déterminer la présence d'une alvéolite, ainsi que sa concordance avec le lavage broncho-alvéolaire (LBA) chez un même patient. La présence de verre dépoli à la TDMHR est corrélée à la présence d'alvéolite sur les biopsies pulmonaires alors que la présence de lésions réticulonodulaires est prédictive d'une faible alvéolite et de lésions de fibroses prédominantes. Clements et coll. suggèrent que la spécificité de la TDMHR serait accrue en tenant compte des anomalies radiologiques des lobes concernés par le LBA pour la détection de l'alvéolite dans les formes précoces de ScS.

Comme dans le cas de la fibrose pulmonaire idiopathique, des EFR avec étude de la TLCO devront également être pratiquées systématiquement de manière à dépister une PID

débutante [17]. Il est important de mentionner que la mesure de la saturation artérielle en oxygène sera au mieux effectuée à l'aide d'une électrode frontale, les électrodes digitales et auriculaires ne permettant pas de mesurer la saturation de façon fiable chez les patients ayant un syndrome de Raynaud sévère.

L'intérêt des EFR est avant tout diagnostique, mais elles permettent également de déterminer le retentissement clinique de l'atteinte interstitielle pulmonaire en évaluant précisément sa sévérité. Elles apportent des éléments pronostiques et permettent de préciser la réponse au traitement. L'atteinte pulmonaire est définie par une CPT et/ou une CVF inférieure à 80 % et/ou une DLCO inférieure à 75 %. Le profil fonctionnel montre un syndrome restrictif d'intensité variable associé à une altération de la capacité alvéolocapillaire, et une hypoxémie d'effort. Celle-ci est souvent moins marquée que dans la fibrose pulmonaire idiopathique. Une participation obstructive modeste, en l'absence de tabagisme, peut être associée chez une minorité de patients. La présence d'une CVF précocement altérée est, pour de nombreux auteurs, le facteur de risque le plus important d'évolutivité de la PID.

Peu de biopsies pulmonaires chirurgicales sont réalisées au cours des PID de ScS, du fait de leur caractère invasif, et de l'absence de conséquences pratiques d'un diagnostic histologique précis. Histologiquement, lorsque la biopsie est réalisée, les PID de la ScS réalisent le plus souvent un aspect de PINS (fig. 3A) [24]. Il s'agit de lésions évoluant d'un seul tenant, peu destructives, ou dominant des infiltrats inflammatoires,



**Fig. 3.** A) NSIP : examen à faible grossissement d'une biopsie pulmonaire montrant une fibrose pulmonaire diffuse de disposition uniforme. Les cloisons alvéolaires sont toutes distendues par l'interposition d'une matrice fibro-inflammatoire de même âge. La distension alvéolaire reste très modérée, n'atteignant pas le degré de destruction de l'UIP (HES, x20). B) UIP : examen à faible grossissement d'une biopsie pulmonaire montrant des remaniements fibreux mutilants, responsables d'une distension en rayon de miel (flèches), alternant avec des territoires de parenchyme sain (étoiles), (HES, x20).

alors que les lésions de fibrose sont peu marquées. Plus rarement, une UIP peut être observée, avec ses lésions hétérogènes de stades évolutifs différents et la présence de foyers fibroblastiques jeunes (*fig. 3B*). Quelquefois, un aspect de PO, voire de DAD [25] peut être observé [24, 25]. Dans l'étude de Bouros et coll., qui a inclus 80 patients ayant une PID de ScS avec biopsie pulmonaire chirurgicale, il n'y avait pas de corrélation entre la sévérité des lésions histologiques et l'évolutivité de la PID [24]. Ainsi, il n'y a pas de bénéfice à pratiquer des biopsies pulmonaires par vidéo-thoroscopie ou à thorax ouvert chez les patients ayant une PID de ScS, excepté dans le cas d'une discordance entre l'évolution clinique et l'imagerie thoracique.

Dans la fibrose pulmonaire idiopathique, le LBA constitue l'un des quatre critères majeurs pour le diagnostic en l'absence de biopsie pulmonaire [12]. Dans les PID de la ScS, le LBA ne témoigne d'aucune spécificité mais il montre une alvéolite inflammatoire. Celle-ci est définie par une augmentation globale de la cellularité, avec un nombre de polynucléaires neutrophiles > 3 % ou d'éosinophiles > 2 % du nombre de cellules totales. Comme pour la fibrose pulmonaire idiopathique, le LBA ne permet pas de déterminer le type histopathologique. Dans la ScS, Silver et coll. [26], ont été les premiers à suggérer l'existence d'une corrélation entre la mise en évidence d'une inflammation au LBA et une dégradation des EFR. Ainsi, la mise en évidence d'une alvéolite est négativement corrélée à la stabilité ou l'amélioration des CVF et TLCO. Clements et coll. soulignent le caractère aléatoire du LBA en montrant une grande variabilité dans le profil d'alvéolite entre les différents lobes pulmonaires. Pour limiter les biais d'interprétation, ils proposent de réaliser le LBA dans deux lobes pulmonaires (le lobe inférieur et le lobe moyen ou la lingula). La découverte d'une hyperéosinophilie alvéolaire est de mauvais pronostic car associée à une moins bonne survie. Le LBA doit être également utilisé en cas d'aggravation rapide de la PID pour éliminer une infection bactérienne ou parasitaire qui constitue le principal diagnostic différentiel dans ce contexte.

Quelle est la place du LBA dans le suivi évolutif des PID associées à la ScS ? Silver et coll. [26] ont été les premiers à suggérer que la présence d'une alvéolite au LBA avec une augmentation des neutrophiles et des éosinophiles était associée à une perte des fonctions pulmonaires. Par la suite, White et coll. [27], rapporteront dans une étude rétrospective portant sur 103 patients sclérodermiques suivis sur une période moyenne de 16 mois, que la présence d'une alvéolite n'est pas nécessaire ou suffisante pour prédire ou affirmer une évolutivité de la PID. En effet, dans cette étude, 25 % des patients avaient une diminution significative de leur CVF et 40 % avaient une diminution significative de leur DLCO en l'absence d'alvéolite. Inversement, on retrouvait dans cette étude une proportion d'un quart des patients avec alvéolite avec EFR stables au cours du suivi évolutif.

Ainsi, la prise en charge diagnostique et le suivi évolutif des PID au cours de la ScS doivent s'appuyer sur la TDMHR et les EFR. Le LBA ne devra pas être effectué systématiquement

mais plutôt en cas de doute diagnostique. Au cours de l'évolution, il sera volontiers réalisé en cas de doute entre l'évolutivité de la PID ou une complication infectieuse.

- **Le scanner thoracique à haute résolution, les EFR avec détermination de la DLCO, un test de marche de 6 minutes avec mesure de la SaO<sub>2</sub> par une électrode frontale et l'estimation de la dyspnée à l'aide de l'indice de Borg sont indispensables lors du bilan initial d'une ScS.**
- **Dans la fibrose pulmonaire idiopathique et dans la ScS, on a défini des scores lésionnels globaux tenant compte à la fois du type des lésions et de leur extension, et ces scores sont corrélés aux résultats des EFR.**
- **Un aspect en verre dépoli au scanner à haute résolution est corrélé à la présence d'alvéolite sur les biopsies pulmonaires alors que les lésions réticulonodulaires indiquent plutôt la présence de fibrose.**
- **Les EFR ont un intérêt diagnostique, fonctionnel et pronostique.**

## Pronostic

Le pronostic des PID de la ScS est meilleur que celui de la fibrose pulmonaire idiopathique [17]. La race noire et asiatique, le sexe masculin, l'atteinte cardiaque et les formes précoces de ScS sont plus souvent associés à une forme sévère de PID d'après certains auteurs mais ces données ne sont pas confirmées dans d'autres études.

Les principaux éléments permettant de définir le pronostic des PID associées à la ScS sont une PID d'emblée sévère, sur des critères cliniques (dyspnée, râles crépitants), fonctionnels respiratoires (DLCO et/ou CVF < 70 %) et TDMHR (lésions étendues où prédomine le verre dépoli) ; ou une PID rapidement progressive définie par une perte de 10 % de CVF ou 15 % de DLCO dans un délai d'un an [21]. Pour la majorité des auteurs, les données du LBA n'interviennent pas dans la décision thérapeutique. Cependant, dans l'étude de Bouros et coll., une proportion d'éosinophiles dans le LBA supérieur à 5 % était un critère de mauvais pronostic [24].

Le type histologique de PID n'a pas démontré de valeur pronostique. Dans la même étude, les auteurs n'ont pas trouvé de corrélation entre le type histologique et la survie, contrairement à la DLCO et à un % d'éosinophiles > 5 %.

Dans la pratique, il est nécessaire de suivre la progression de la PID par la réalisation d'EFR tous les six mois, éventuellement plus rapprochées en cas d'aggravation clinique ressentie par le patient en l'absence d'une autre cause comme une HTAP ou une surinfection. Ainsi, des progressions rapides, véritables exacerbations subaiguës, peuvent survenir au cours de l'évolution des PID de la ScS et leur détection précoce pourrait améliorer la prise en charge thérapeutique. La survie des patients ayant une PID survenant au cours d'une ScS est

variable. À 5 ans elle est de 85 % toutes formes confondues [16]. Dans les formes diffuses de la maladie toutes causes de décès confondues, la survie à 9 ans des malades ayant une PID est de 38 %. Au total, 12 % des patients ayant une PID développent une insuffisance respiratoire chronique sévère [21].

Enfin, il semble que les malades sclérodermiques ayant une fibrose pulmonaire soient exposés à un risque accru de développer un cancer bronchique, plutôt de type adénocarcinome ou carcinome bronchiolo-alvéolaire, même si ce point reste controversé.

- **Le pronostic des PID de la ScS est meilleur que celui de la fibrose pulmonaire idiopathique.**
- **Les principaux facteurs pronostiques des PID associées à la ScS sont une PID d'emblée sévère ou une PID rapidement progressive définie par une perte de 10 % de CVF ou 15 % de DLCO dans un délai d'un an.**
- **L'intérêt du LBA reste à définir.**
- **Des EFR semestrielles permettent de suivre l'évolution de la PID.**
- **La survie à 9 ans en cas de PID est de 38 %, et 12 % des patients ayant une PID développent une insuffisance respiratoire chronique sévère.**
- **Le risque de cancer bronchique semble majoré en cas de ScS associée à une fibrose pulmonaire.**

## Traitement

Il est important de mentionner que les traitements symptomatiques que sont l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire et le traitement d'un reflux gastro-œsophagien sont très importants dans la prise en charge des PID de la ScS.

### Antifibrosants

Plusieurs traitements antifibrosants ont été évalués au cours des PID de la ScS, sans qu'aucun d'entre eux n'ait fait la preuve de son efficacité dans une étude prospective randomisée contre placebo [28]. La D-Pénicillamine (DP), ou 2-amino-3-mercapto-valine, a été recommandée depuis le début des années 1970 dans le traitement de la ScS, permettant d'obtenir une amélioration de l'atteinte cutanée. Seule une étude rétrospective a mis en évidence une amélioration de la survie chez les malades ayant une fibrose pulmonaire [29]. Cependant, l'utilisation de la DP est fortement limitée par ses nombreux effets secondaires (protéinurie, signes digestifs, cytopénie, induction de pathologies auto-immunes et de bronchiolites constrictives particulièrement dommageables dans le contexte des PID [30] et une étude récente randomisée en double aveugle a mis en évidence que les doses classiquement utilisées de DP (750 à 1 000 mg/j) n'étaient pas plus efficaces et entraînaient plus

d'effets secondaires que les doses faibles (125 mg 1 jour sur 2 pendant 2 ans) [31]. Ces données remettent en cause l'éventuelle efficacité de la DP dans le traitement de la ScS.

L'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) qui est le plus puissant inhibiteur de la synthèse du collagène par les fibroblastes [32], en particulier chez les malades sclérodermiques [33], a été proposé dans le traitement de la ScS et 6 études ouvertes ont été rapportées depuis 1989 [34-39]. Quatre d'entre elles rapportaient une efficacité sur le score cutané [35-39] ; une rapportait une amélioration du score cutané et des symptômes œsophagiens et articulaires [34], tandis que dans une étude aucun effet bénéfique n'était observé [38]. Dans la seule étude prospective randomisée disponible, seule l'atteinte cutanée était améliorée sous IFN- $\gamma$  [39]. Un seul essai thérapeutique prospectif randomisé a évalué l'interféron alpha-2b (IFN- $\alpha$ ) dans la ScS ; aucun bénéfice n'a été noté et une aggravation de l'atteinte respiratoire a été observée sous IFN $\alpha$  [40].

### Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs ont été évalués à la fin des années 1980 et aucun bénéfice n'a été observé avec le 5-FU et le chlorambucil dans des essais prospectifs randomisés contre placebo [41, 42]. En 1993 Silver et coll. [43] ont rapporté que des malades ayant une PID associée à une ScS et ayant reçu un traitement par cyclophosphamide (CYC) par voie orale avaient des épreuves fonctionnelles respiratoires stabilisées. Depuis, d'autres études rétrospectives ont mis en évidence un effet bénéfique du CYC administré par voie orale dans le traitement des PID de la ScS, entraînant une amélioration des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et/ou des lésions sur la TDMHR à un an [27, 44-49]. En 2000, White et coll. [27] ont confirmé ces résultats dans une étude rétrospective portant sur 103 patients porteurs d'une PID avec un recul moyen de 16 mois. Les patients ont été répartis en trois groupes : 39 patients avec une alvéolite au LBA et traités par CYC, 30 patients avec une alvéolite au LBA mais non traités et enfin 34 patients sans alvéolite et sans traitement. Les auteurs ont observé une aggravation de la fonction pulmonaire et une mortalité accrue chez les malades qui avaient une alvéolite et n'avaient pas reçu de CYC comparativement aux malades ayant reçu ce traitement [27]. Soixante douze pour cent des patients traités avec alvéolite ont stabilisé ou amélioré leur CVF après CYC. Depuis, il a également été mis en évidence dans des études rétrospectives que le CYC administré par voie intraveineuse (IV) améliore également les EFR des malades sclérodermiques ayant une PID [46, 48, 50-56], éventuellement en association à la corticothérapie [43, 51, 54].

Les résultats de deux essais thérapeutiques randomisés ont récemment été rapportés. Le « *Scleroderma Lung Study* », une étude prospective randomisée contre placebo a inclus 162 patients dont 142 ont pu être évalués à un an [57]. Un bénéfice minime sur la capacité vitale forcée a été mis en évidence dans le groupe traité par CYC ( $p < 0,03$ ) [57]. En effet, à 12 mois, la différence de CVF entre le groupe CYC et

le groupe placebo était de 2,53 % en faveur du groupe CYC. Il n'y avait pas de différence pour la DLCO. À deux ans, la différence entre les deux groupes n'était plus significative. L'essai « *Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST)* » a porté sur 45 patients ayant une PID de ScS qui ont été randomisés entre un bras prednisolone (20 mg/j) et 6 bolus mensuels de CYC (600 mg/m<sup>2</sup>) ou un placebo. Les patients inclus dans le bras CYC n'ont pas amélioré significativement leur CVF à un an comparativement aux patients ayant reçu un placebo avec une différence en terme de CVF de -4,76 % ( $p = 0,08$ ) [58]. Ainsi, ces deux essais n'ont mis en évidence qu'un effet bénéfique minime du CYC comparativement à un placebo [57, 58].

Cependant, à l'exception de l'étude de Silver et coll. [43] en 1993, dans laquelle 9/14 patients dégradaient leur EFR dans les 3 à 24 mois précédents leur entrée dans l'étude, aucune des études rapportées par la suite dans la littérature n'incluait des patients sélectionnés sur la base d'une progression récente de la PID, ce qui explique probablement les difficultés à mettre en évidence un effet bénéfique cliniquement pertinent du CYC chez les patients sclérodermiques ayant une PID. Nous avons récemment réalisé une étude ouverte incluant 29 patients sclérodermiques ayant une PID rapidement évolutive (perte de 10 % de la CVF ou de 15 % de la DLCO) dans les 12 mois précédant le début du traitement par CYC. Les malades recevaient six bolus de CYC relayés par de l'azathioprine *per os* prescrit à la dose de 2 à 3 mg/kg. Les patients qui avaient une aggravation de leur CVF de 19 % en moyenne dans l'année précédant le début du traitement étaient stabilisés à 6 mois et à 2 ans de traitement [59].

L'intensification thérapeutique avec chimiothérapie à forte dose et autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) est depuis quelques années proposée dans le traitement des maladies auto-immunes réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles [60, 61]. Dans une mise à jour récente, Tyn dall a rapporté 55 malades sclérodermiques traités par autogreffe de CSP avec un recul moyen de 12 mois. La mortalité liée à la procédure était de 17 %. Soixante-dix pour cent des malades avaient une amélioration  $\geq 25$  % de leur score cutané et une PID stabilisée [62]. Parmi les huit malades rapportés par Furst et coll. traités par greffe de CSP [62], deux, qui avaient reçu une irradiation pulmonaire excessive lors de l'irradiation corporelle totale (ICT) sont décédés de pneumopathie interstitielle. Une amélioration du score cutané et une stabilité de la fonction ventilatoire ont été notées chez tous les survivants. La mortalité des malades traités par greffe de CSP semble s'améliorer dans les séries plus récentes.

Parmi les autres traitements qui peuvent être proposés sans que leur efficacité soit démontrée, figurent l'azathioprine [64] et le mycophénolate mofétil [65]. Très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'utilisation de l'AZA dans le traitement de la ScS. Une étude portant sur 19 malades rapportée en 1979 semblait montrer que l'azathioprine (2 à 2,5 mg/kg/j) pouvait, chez certains patients, contrôler la progression de la ScS [64].

Dans une étude prospective randomisée, 30 patients ayant une ScS ont reçu du CYC par voie orale (2 mg/kg/j pendant un an puis 1 mg/kg/j) et 30 patients ont reçu de l'AZA par voie orale (2,5 mg/kg/j pendant 12 mois maintenus à 2 mg/kg/j) pendant 18 mois. Tous les patients recevaient de plus 15 mg/j de prednisone progressivement diminué puis interrompu dans les six mois. À la fin de l'étude, le score cutané de Rodnan, la fréquence des accès de syndrome de Raynaud et la vitesse de sédimentation étaient améliorés dans le groupe de patients traités par CYC, tandis que la CVF et la DLCO ne changeaient pas dans le groupe des patients traités par CYC mais s'aggravaient chez les malades dans le groupe AZA [49].

Les corticoïdes sont utilisés dans la ScS pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, mais ont également un rôle antifibrosant en diminuant la synthèse de mucopolysaccharides nécessaire à la formation du collagène [66]. Certains auteurs ont également recommandé ce traitement dans les alvéolites de la ScS [67], par analogie à ce qui est proposé au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique [68-70]. Cependant, chez les patients sclérodermiques, outre leurs effets secondaires classiques, les corticoïdes, prescrits à une dose  $\geq 15$  mg/j sont incriminés dans la survenue d'une défaillance rénale aiguë [70].

L'azathioprine pourrait cependant être proposée en relais des bolus de CYC dans le traitement des atteintes interstitielles pulmonaires [71].

Chez les patients dont la PID progresse sous CYC, une greffe monopulmonaire peut être proposée chez les patients n'ayant pas d'autre atteinte viscérale et n'ayant pas d'ulcères digitaux. La survie à deux ans des malades sclérodermiques ayant subi une greffe pulmonaire est identique à celle des patients ayant reçu une greffe pulmonaire pour une fibrose pulmonaire idiopathique.

- **L'efficacité des interférons n'est pas établie pour le 5-FU du chlorambucil.**
- **Parmi les immunosuppresseurs, le cyclophosphamide semble le plus efficace.**
- **L'azathioprine et le mycophénolate mofétil peuvent être utilisés même si on dispose de très peu données dans le cadre des PID de ScS.**
- **Une greffe monopulmonaire peut être proposée en cas de PID sévère progressant sous CYC, s'il n'y a pas d'autre atteinte viscérale et pas d'ulcères digitaux.**

## Conclusion

Les PID de la ScS sont fréquentes et le plus souvent peu évolutives. Cependant, elles peuvent progresser rapidement dans une faible proportion de cas vers l'insuffisance respiratoire et constituent aujourd'hui une des deux premières cau-

ses de décès au cours de la ScS [5]. La surveillance systématique des EFR est un élément clé pour détecter une progression rapide de la maladie et devrait permettre la mise en place dans les meilleurs délais d'un traitement immuno-suppresseur.

## Remerciements

Ce travail a été réalisé avec le soutien de l'Association des Sclérodermiques de France. Luc Mouthon, Alice Berezne et Loïc Guillevin sont membres du Groupe Français de Recherche sur la Sclérodermie (GFRS).

## À RETENIR

- La sclérodermie systémique (ScS) est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artéioles et des microvaisseaux.
- Les atteintes pulmonaires sont fréquentes au cours de la ScS.
- On évoque le diagnostic de ScS devant des lésions de sclérose remontant au-dessus des articulations métacarpophalangiennes ou en cas de fibrose pulmonaire à prédominance basale, de sclérodactylie et de cicatrices pulpaire ou de pertes de substance de la pulpe des doigts.
- La prévalence des pneumopathies infiltrantes diffuses au cours de la ScS varie selon les études de 16 à 100 % des cas.
- La PID survient essentiellement au cours de l'évolution des ScS cutanées diffuses, beaucoup plus rarement au cours des formes cutanées limitées.
- Les principaux examens complémentaires sont le scanner à haute résolution et les EFR.
- Le LBA et les biopsies sont peu utiles.
- Les principaux facteurs pronostiques des PID associées à la ScS sont une PID d'emblée sévère avec une dyspnée, des râles crépitants, une DLCO et/ou une CVF < 70 % et des lésions étendues au scanner, ainsi qu'une PID rapidement progressive.
- Le traitement repose essentiellement sur les immunosuppresseurs et tout particulièrement le cyclophosphamide.

## Références

- 1 Mouthon L, Allanore Y, Cabane J, Hachulla E : Sclérodermie systémique. In : Guillevin L, Meyer O, Piette J, Sibilia J, editors. Maladies systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Science ; 2006.
- 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 ; 15 : 202-5.
- 3 LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 1573-6.
- 4 Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004 ; 43 : 1129-37.
- 5 Steen V : Changes in causes of death in SSc over the past 30 years. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : S422.
- 6 Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA, Altman R, D'Angelo W, Fries J : Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthr Rheum* 1980 ; 23 : 581-90.
- 7 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* 2002 ; 165 : 277-304.
- 8 Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L : New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003 ; 2 : 152-7.
- 9 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.
- 10 Valentini G, Baroni A, Esposito K, Naclerio C, Buommino E, Farzati A, Cuomo G, Farzati B : Peripheral blood T lymphocytes from systemic sclerosis patients show both Th1 and Th2 activation. *J Clin Immunol* 2001 ; 21 : 210-7.
- 11 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.
- 12 Chizzolini C, Parel Y, De Luca C, Tyndall A, Akesson A, Scheja A, Dayer JM : Systemic sclerosis Th2 cells inhibit collagen production by dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2593-604.
- 13 Cracowski JL, Carpentier PH, Imbert B, Cachot S, Stanke-Labesque F, Bessard J, Bessard G : Increased urinary F2-isoprostanes in systemic sclerosis, but not in primary Raynaud's phenomenon : effect of cold exposure. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1319-23.
- 14 Allanore Y, Borderie D, Lemarechal 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.
- 15 Sambo P, Jannino L, Candela M, Salvi A, Donini M, Dusi S, Luchetti MM, Gabrielli A. : Monocytes of patients with systemic sclerosis (scleroderma) spontaneously release in vitro increased amounts of superoxide anion. *J Invest Dermatol* 1999 ; 112 : 78-84.
- 16 Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, Gabrielli A : 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.

- 17 Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ, Du Bois RM : 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.
- 18 Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL : Predicting mortality in systemic sclerosis : analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine* 2002 ; 81 : 154-67.
- 19 Steen VD, Medsger TA, Jr : Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2437-44.
- 20 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.
- 21 Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA : Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1283-9.
- 22 Mouthon L, Garcia de la Pena-Lefebvre P, Chanseaud Y, Tamby MC, Boissier MC, Guillevin L : Pathogénie de la sclérodémie : aspects immunologiques. *Ann Med Int* 2002 ; 153 : 167-78.
- 23 Desai SR, Veeraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, Colby TV, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU : CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004 ; 232 : 560-7.
- 24 Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM : 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.
- 25 Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, Han J : Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002 ; 22 : S151-65.
- 26 Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI : Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990 ; 88 : 470-5.
- 27 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.
- 28 Mouthon L, Agar C, Gracia-de-la-Pena-Lafebvre P, Guillevin L : Traitements de fond de la sclérodémie systémique : quelles perspectives. *Ann Med Interne* 2002 ; 153 : 265-75.
- 29 Steen VD, Owens GR, Redmond C, Rodnan GP, Medsger TA : The effect of D-penicillamine on pulmonary findings in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985 ; 28 : 882-8.
- 30 Steen VD, Blair S, Medsger TA : The toxicity of D-penicillamine in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1986 ; 104 : 699-705.
- 31 Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, Weisman MH, Barr W, Moreland LW, Medsger TA, Steen V, Martin RW, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner S, Andrews B, Abeles M, Seibold JR : High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1194-203.
- 32 Granstein RD, Flotte TJ, Amento EP : Interferons and collagen production. *J Invest Dermatol* 1990 ; 95 : S75.
- 33 Rosenbloom J, Feldman G, Freundlich B, Jimenez SA : Inhibition of excessive scleroderma fibroblast collagen production by recombinant g-interferon: association with a coordinate decrease in type I and III procollagen messenger RNA levels. *Arthr Rheum* 1986 ; 29 : 851-6.
- 34 Kahan A, Amor B, Menkes CJ, Strauch G : Recombinant interferon gamma in the treatment of systemic sclerosis. *Am J Med* 1989 ; 87 : 273-7.
- 35 Freundlich B, Jimenez SA, Steen VD, Medsger TA, Szkolnicki M, Jaffe HS : Treatment of systemic sclerosis with recombinant interferon-gamma. A phase I/II clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 1134-42.
- 36 Hein R, Behr J, Hundgen M, Hunzelmann N, Meurer M, Braun-Falco O, Urbanski A, Krieg T : Treatment of systemic sclerosis with gamma-interferon. *Br J Dermatol* 1992 ; 126 : 496-501.
- 37 Bletry O, Larak R, Cabane J, Frances C, Piette JC, Soubrier M, Wechsler B, de Gennes C, Valat C, Cosserrat J : Long-term results of the treatment of diffuse systemic scleroderma with interferon-gamma. *Rev Med Interne* 1993 ; 14 : 978.
- 38 Vlachoyiannopoulos PG, Tsifetaki N, Dimitriou I, Galaris D, Papiiris SA, Moutsopoulos HM : Safety and efficacy of recombinant gamma interferon in the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1996 ; 55 : 761-8.
- 39 Polisson RP, Gilkeson GS, Pyun EH, Pisetsky DS, Smith EA, Simon LS : A multicenter trial of recombinant human interferon gamma in patients with systemic sclerosis: effects on cutaneous fibrosis and interleukin 2 receptor levels. *J Rheum* 1996 ; 23 : 654-8.
- 40 Black CM, Silman AJ, Herrick AI, Denton CP, Wilson H, Newman J, Pompon L, Shi-Wen X : Interferon-alpha 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.
- 41 Casas JA, Saway PA, Villarreal I, Nolte C, Menajovsky BL, Escudero EE, Blackburn WD, Alarcón GS, Subauste CP : 5-fluorouracil in the treatment of scleroderma: a randomised, double blind, placebo controlled international collaborative study. *Ann Rheum Dis* 1990 ; 49 : 926-8.
- 42 Clements P, Lachenbruch P, Furst D, Paulus H : The course of skin involvement in systemic sclerosis over three years in a trial of chlorambucil versus placebo. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 1575-9.
- 43 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.
- 44 Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA : Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 729-35.
- 45 Steen VD, Lanz JK, Conte C, Owens GR, Medsger TA : Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1290-6.
- 46 D'Angelo S, Cuomo G, Paone C, Colutta E, La Montagna G, Valentini G : Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: a preliminary safety study. *Clin Rheumatol* 2003 ; 22 : 393-6.
- 47 Casale R, Generini S, Luppi F, Pignone A, Matucci-Cerinic M : Pulse cyclophosphamide decreases sympathetic postganglionic activity, controls alveolitis, and normalizes vascular tone dysfunction (Raynaud's phenomenon) in a case of early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004 ; 51 : 665-9.
- 48 Airo P, Danieli E, Parrinello G, Antonioli CM, Cavazzana I, Toniati P, Franceschini F, Cattaneo R : Intravenous cyclophosphamide therapy for systemic sclerosis. A single-center experience and review of the literature with pooled analysis of lung function test results. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22 : 573-8.

- 49 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.
- 50 Schnabel A, Reuter M, Gross WL : Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 1215-20.
- 51 Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC : Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999 ; 18 : 455-61.
- 52 Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG : Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 298-304.
- 53 Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML, Fulminis A, De Luca A, Farina G, Candela M, Generini S, De Francisci A, Tirri E, Proietti M, Bombardieri S, Gabrielli A, Tonietti G, Cerinic MM : Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 731-6.
- 54 Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P : Systemic sclerosis and interstitial lung disease : a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 2371-8.
- 55 Mittal G, Udawadia Z, Joshi VR : Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1121-2.
- 56 Kowal-Bielecka O, Kowal K, Rojewska J, Bodzenta-Lukaszyk A, Siergiejko Z, Sierakowska M, Sierakowski S : Cyclophosphamide reduces neutrophilic alveolitis in patients with scleroderma lung disease: a retrospective analysis of serial bronchoalveolar lavage investigations. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 : 1343-6.
- 57 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M : Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2655-66.
- 58 Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands O, Goh NS, Roberts C, Desai S, Herrick AL, McHugh NJ, Foley NM, Pearson SB, Emery P, Veale DJ, Denton CP, Wells AU, Black CM, du Bois RM : 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.
- 59 Berezne A, Valeyre D, Le Guern V, Brauner M, Mahr A, Constans J, et al : Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide (CYC) and azathioprine to treat severe systemic sclerosis (SSc): a prospective open-label study including 52 patients. *Arthr Rheum* 2005 ; 52 : Abstract 352.
- 60 Passweg J, Gratwohl A, Tyndall A : Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disorders. *Curr Opin Hematol* 1999 ; 6 : 400-5.
- 61 Marmont AM : New horizons in the treatment of autoimmune diseases: immunoablation and stem cell transplantation. *Annu Rev Med* 2000 ; 51 : 115-34.
- 62 Tyndall A, Gratwohl A : Immune ablation and stem-cell therapy in autoimmune disease: Clinical experience. *Arthritis Res* 2000 ; 2 : 276-80.
- 63 Furst D, McSweeney P, Nash R, Holmberg L, Viganego F, Nelson I, et al. : High-dose immunosuppressive therapy (HDIT) with autologous stem cell transplantation (SCT) for systemic sclerosis (SSc) : results on the first 8 patients. *Arthr Rheum* 2000 ; 43 : S392.
- 64 Maas D, Schramm A, Jackle B, Raif W, Schubothe H : Progressive systemic sclerosis - long-term treatment with azathioprin. *Immun Infekt* 1979 ; 7 : 165-9.
- 65 Stratton RJ, Wilson H, Black CM : Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001 ; 40 : 84-8.
- 66 Durant S, Duval D, Homo-Delarche F : Factors involved in the control of fibroblast proliferation by glucocorticoids: a review. *Endocr Rev* 1986 ; 7 : 254-69.
- 67 Pai BS, Srinivas CR, Sabitha L, Shenoi SD, Balachandran CN, Acharya S : Efficacy of dexamethasone pulse therapy in progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 : 726-8.
- 68 American Thoracic Society : Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 646-64.
- 69 Steen VD, Medsger TA : Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthr Rheum* 1998 ; 41 : 1613-9.
- 70 Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezne A, Agard C, Mehrenberger M, Noel LH, Trolliet P, Frances C, Cabane J, Guillemin L : Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study in 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2007. Jun 8 ; [Epub ahead of print].
- 71 Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al : Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144 : 291-6.