

PRESENTATION 25/11/2021 - J BERNARD

---

# SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Food and Drug Administration

# TABLE DES MATIERES

---

## ▶ La sclérodermie: Généralités

Epidémiologie/ Physiopathologie

Clinique

Place des AC

Recommandations PNDS

## ▶ Article: Atteinte pulmonaire interstitielle de la sclérodermie

Introduction

Dépistage/Diagnostic/Evaluation

Progression

Prise en charge

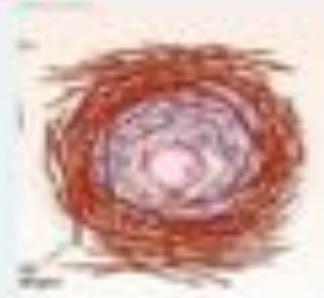
# SCLERODERMIE

---

- ▶ Maladie auto immune **hétérogène**
- ▶ Prévalence: 1 à 2/10 000
- ▶ 4/1  (female)
- ▶ 40-50 ans
- ▶ Altération de la peau et des organes internes: par dépôts de collagène, perte d'élasticité → **fibrose, inflammation, atteinte des petits vaisseaux**
- ▶ **Sclérodermie cutanée limitée / Sclérodermie systémique**  
(CREST: systémique limitée; systémique diffuse)

## Vasculopathie

- **Phénomène de Raynaud, UD**
- Rein
- HTAP
- Macrocirculation



## Fibrose tissulaire

- Peau
- Poumon
- Coeur
- Tube digestif



## Anomalies immunité inflammation

- Auto-anticorps

# FORMES CLINIQUES

---

- ▶ CREST = Sclérodermie systémique limitée (extrémités ++)

Calcinose



Raynaud



Esophagus dysfunction



Sclerodactylie



Télangiectasies



HTAP



# FORMES CLINIQUES

---

## ▶ SCLERODERMIE SYSTEMIQUE DIFFUSE

Touche également le tronc et la tête

### **Raynaud**

Complications rapides en quelques mois

Troubles digestifs : dysphagie, nausées, constipation...

PID (HTAP rare)

Cardiaque : trouble de la conduction, pericardite ...

Rénale: néphropathie vasculaire

# SIGNES ARTICULAIRES ET MUSCULO-TENDINEUX

---

- ▶ **Arthralgies inflammatoires ++**, raideur doigts, mains et poignets

Synovites rares (10-20%)

Déformations articulaires importantes

Atteintes ténosynoviales: marqueur de sévérité. Rétraction irréductible des doigts.

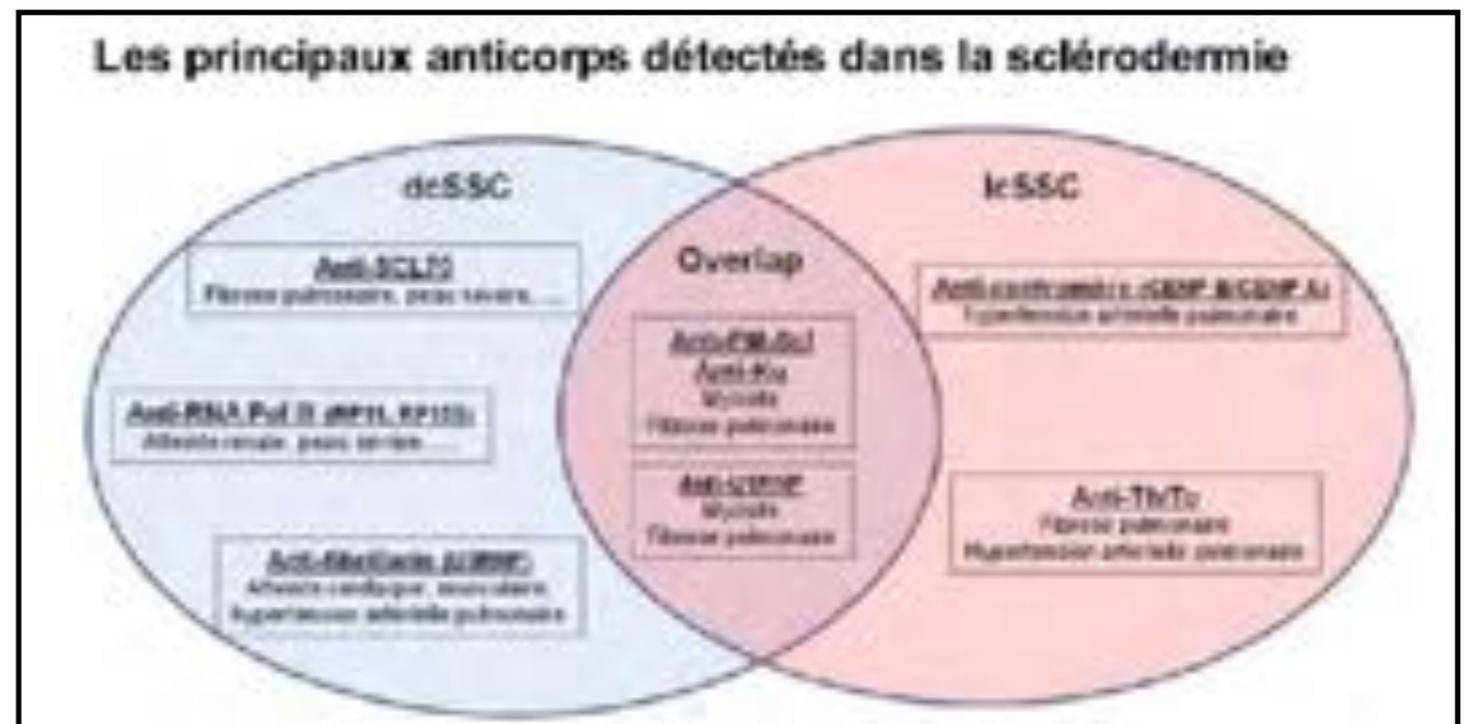
- ▶ **Atteintes musculaires:** myalgies, déficit moteur proximal
- ▶ **Atteinte osseuse:** Résorptions osseuses (acro-ostéolyse).  
Risque accru d'ostéopénie et d'ostéoporose

# SCLERODERMIE

## AAN: Anticorps anti-nucléaires

- Anti-centomères (CREST:cutanée limitée): 20-40%
- Anti-Scl70 = anti-topoisomérase I (diffuse): 20-30%
- Anti ARN polymérase 3 (diffuse): 5% France/20% caucasiens  
Amérique du Nord, Royaume Uni

Mais aussi: anti U1RNP, anti PM-Scl, anti-Ku, anti-fibrillaires, anti-Th/To





### **Pneumopathie infiltrante interstitielle**

- Un diagnostic précoce est essentiel
- L'objectif thérapeutique est essentiellement la stabilisation des IFR
- Cyclophosphamide et en relais azathioprine ou MMF
- Rituximab
- Cyclosporine
- Nintedanib
- L'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas de SCS instable diffuse récurrente, évolutive, avec dégradation des volumes pulmonaires en respectant les contre-indications (voir annexe 4) à discuter en RCP
- Transplantation pulmonaire (à discuter en RCP)

### **Raynaud/artériopathie digitale**

- Protection contre le froid
- Les inhibiteurs calciques constituent le traitement de première ligne de phénomène de Raynaud; les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 et la fluastine constituent des alternatives possibles
- Une approche multidisciplinaire est recommandée pour la prise en charge des ulcères digitaux. Traitement symptomatique indispensable (pansements, antibiotiques, gestion d'une surinfection)
- L'oprot IV constitue le traitement des phénomènes de Raynaud sévères avec ou sans troubles trophiques en évolution
- Les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 peuvent être utilisés pour la cicatrisation des ulcères digitaux
- Le bosentan constitue un traitement préventif en cas de maladie ulcéreuse digitale sévère récurrente

### **Atteinte cardiaque**

- Il est important de caractériser les changements hémodynamiques de toute atteinte cardiaque spécifique à la SsS
- La dysfonction systolique du VG nécessite le traitement recommandé ICC, S Bloquants\* etc...
- La dysfonction diastolique du VG nécessite des diurétiques à la demande en fonction de l'état clinique
- En cas de myocardite, les immunosuppresseurs doivent être discutés
- Pacemaker si trouble de la conduction
- Un défibrillateur implantable est discuté en cas de diminution de la fraction d'éjection associée ou non (P DE GROOTE) à des troubles rythmiques ventriculaires
- Transcathétarisation aortique

### **Hypertension artérielle pulmonaire**

- Un diagnostic précoce est essentiel
- Différentes thérapies sont disponibles incluant les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les analogues de la prostacycline, les inhibiteurs de la phosphodiestérase 5, les agonistes des récepteurs de la prostacycline
- Un traitement combiné initial ou séquentiel doit être discuté en RCP
- Transplantation pulmonaire ou cœur-poumons selon les cas

## **Vue d'ensemble du traitement de certaines complications majeures associées à la sclérodémie systémique**

### **Autres manifestations**

- Calcaïose
  - Pas de traitement médical avec une efficacité décevante
  - Décision chirurgicale en fonction de la situation clinique
    - Modifications posturales et
    - Minceurs osseuses - traitements lasers

### **Atteinte rénale**

- Les glucocorticoïdes à forte dose peuvent précéder la survenue d'une crise rénale sclérodermique ; en cas de traitement corticoïdes, maintenir le dosage à des doses ne dépassant pas 15 mg/jour de prednisone
- Les ICC constituent le traitement de choix initial de la crise rénale sclérodermique
- Il n'y a pas aujourd'hui de preuve pour proposer d'utiliser les ICC en prophylaxie de la crise rénale sclérodermique
- Transplantation rénale après 2 ans de dialyse

### **Atteinte cutanée ou musculo-squelettique**

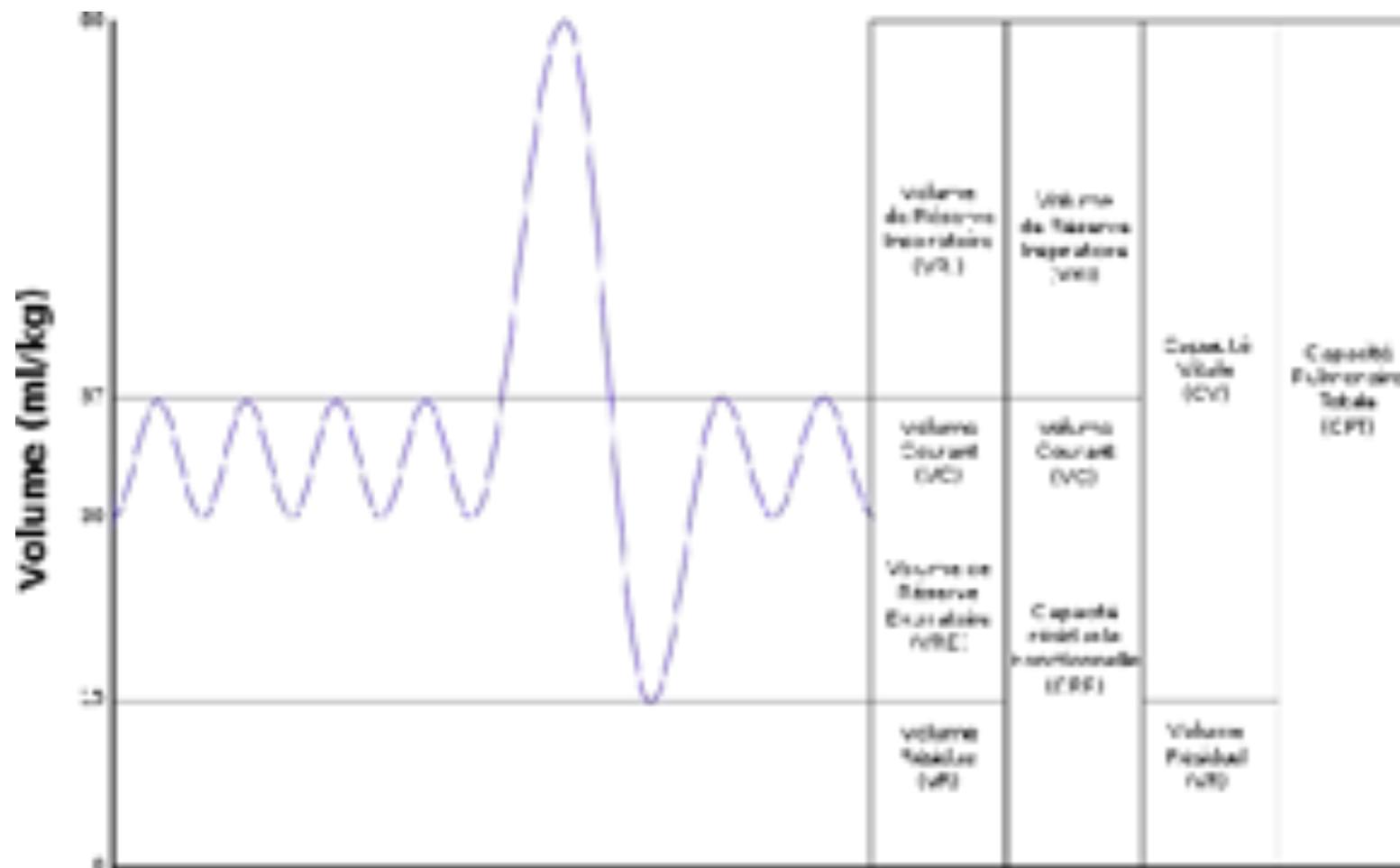
- Kinésithérapie supervisée et individualisée avec éventuellement drainage et/ou mobilisation tissulaire
- Le méthotrexate apparaît efficace dans les SCS cutanées diffuses, récurrentes et traitées le traitement de choix en cas d'atteinte articulaire inflammatoire
- Le MMF constitue une alternative
- SCS avec atteinte cutanée diffuse sévère d'emblée et évolutive : cyclophosphamide, MMF ou intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, à discuter en RCP
- De faibles doses de prednisone (à 15 mg/jour) peuvent être utilisées si arthrite/tenosynovite ou en cas de friction tendineuse
- Les agents biologiques peuvent se discuter sur la base de séries de cas en cas d'arthrite récurrente réfractaire, à discuter en RCP

### **Atteinte gastro-intestinale**

- Le reflux gastro-œsophagien doit être traité avec des IPP ou des anti-acides avec éventuellement un prokinétique
- En cas de prolifération bactérienne digestive avec alternance diarrhée et constipation, un traitement antibiotique séquentiel peut être proposé
- Les traitements préventifs et les conseils diététiques peuvent apporter un bénéfice en cas de distension abdominale
- La nutrition entérale ou parentérale peut être discutée dans certaines formes sévères d'altération de l'état général avec perte de poids réfractaire
- En cas d'atteinte anorectale, un avis spécialisé doit être demandé

# EFR

= Dépistage et diagnostic des PID associées à la sclérodermie



Syndrome restrictif: CVF ou CPT <80%

Altération diffusion: DLCO <70%

**SYSTEMIC SCLEROSIS-  
ASSOCIATED INTERSTITIAL  
LUNG DISEASE**

# INTRODUCTION

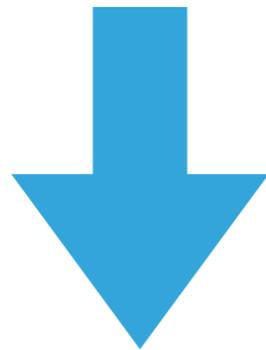
---

- ▶ Sclérodermie systémique diffuse: **rhumatisme avec le plus haut taux de mortalité**
- ▶ Une des étiologies principales de décès: PID
- ▶ PID dans la sclérodermie plus fréquent quand: Anti Scl 70 , anti Scl 75, anti Scl 100, Anti Th/To, Anti U3 RNP, Anti ARN polymerase, anti NOR90
- ▶ **60% des patients avec sclérodermie systémique diffuse développent une PID**
- ▶ Nombreuses études thérapeutiques récentes

# INTRODUCTION

---

- ▶ La prise en charge thérapeutique optimale de la PID n'est pas encore déterminée
- ▶ Maladie hétérogène ++



**Faire une revue de la littérature**

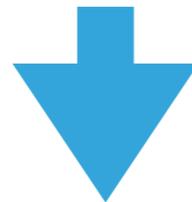
**Puis déterminer l'approche diagnostic et thérapeutique**

# PHYSIOPATHOLOGIE

---

- ▶ Non totalement connue....

Dysfonction endothéliale  
+ Inflammation  
+ Dépôts excessifs de matrice extra-cellulaire



Rigidité du parenchyme pulmonaire:  
diminution compliance et volumes



Trouble ventilatoire restrictif et Altération diffusion

# PHYSIOPATHOLOGIE

---

- ▶ **Nintedanib:** inhibiteur de Tyrosine kinase, inhibe VEGF, PDGF, FGF → Activité anti fibrotique
- ▶ **Tocilizumab:** anti IL6: inhibe les macrophages pro fibrotiques (IL4 IL13) → Activité anti fibrotique (+ anti inflammatoire)
- ▶ **MMF et CYC:** impact sur prolifération des fibroblastes, cellules B et T → Activité anti fibrotique (+ anti inflammatoire)

# DIAGNOSTIC/DEPISTAGE/EVALUATION SSC-ILD

---

**TDM thoracique**: examen de référence pour diagnostic précoce

- PINS: 70-80%

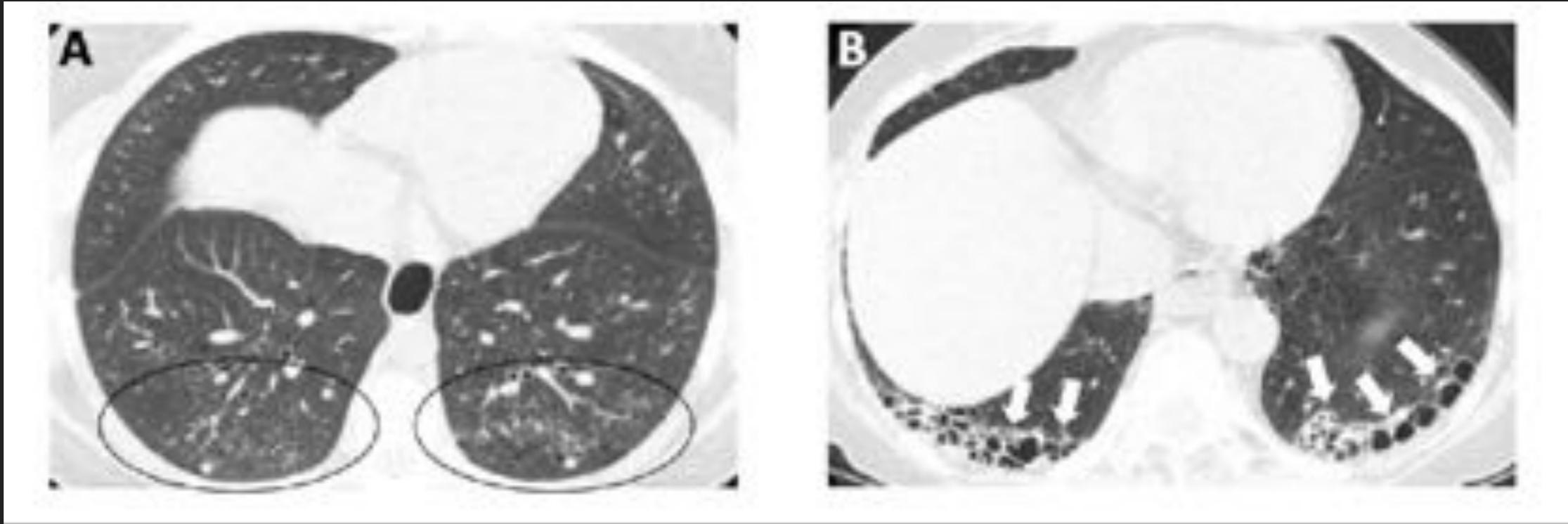
atteinte bi basale et postérieure ++ épargne sous pleurale

verre dépoli, réticulations, pas de rayon de miel

- PIC: 10%

basale et sous pleural ++

rayons de miel, bronchectasies de traction



Qui est qui ?

# DIAGNOSTIC/DEPISTAGE/EVALUATION SSC-ILD

---

- ▶ Indication à un **TDM avec quantification** de l'atteinte pulmonaire

L'importance de l'atteinte: valeur pronostique

Intérêt pour la stratification de la la sévérité et le risque de progression

- ▶ Verre dépoli: fibrose ou inflammation ?

Bronchestasie + verre dépoli autour: fibrose

Verre dépoli sans bronchectasie: inflammation

- ▶ Dans les connectivites et PR: PIC est de plus mauvais pronostic que PINS VS dans sclérodermie: idem

# DIAGNOSTIC/DEPISTAGE/EVALUATION SSC-ILD

---

- ▶ **EFR: CVF, CPT, DLCO:** Marqueurs de la sévérité de la maladie

Attention: EFR normaux n'excluent pas la PID

Prendre en compte la décroissance physiologique de la CVF.  
Après 25 ans : 25-30mL/an.

- ▶ **TM6:** impact sur les échanges gazeux et la capacité physique

Influence cardiaque

Suivi annuel

# DIAGNOSTIC/DEPISTAGE/EVALUATION SSC-ILD

---

- ▶ Pas d'indication a la biopsie pulmonaire

**AU TOTAL : TDM thoracique, EFR et TM6 au diagnostic pour tous les patients atteints de sclérodermie systémique diffuse**

# PROGRESSION SSC-ILD: DÉFINITION, FDR ET MONITORAGE

---

## PROGRESSION

- OMERACT: Progression cliniquement significative

Diminution 10% CVF

OU Diminution 5-10% CVF + Diminution DLCO 15%

- INBUILD trial: Progression fibrose dans les 24 mois

Diminution 10% CVF

OU Diminution 5-10% CVF + (Augmentation symptômes respiratoires OU Augmentation fibrose TDM)

OU Augmentation symptômes respiratoires + Augmentation fibrose TDM

# PROGRESSION SSC-ILD: DÉFINITION, FDR ET MONITORAGE

---

- ▶ **FdR de progression:** CRP élevée, AC anti-Topoisomérase I.  
(Absence d'AC anti-centromère, tabagisme)

Autres bio marqueurs: KL6, CCL2, CCL18, CXCL4, SPD

- ▶ Développement d'une PID dans les 5 ans post diagnostic
- ▶ Toujours éliminer une autre étiologie de progression: atteinte vasculaire pulmonaire, atteinte cardiaque..

**Suivi : EFR tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans. Pas de TDM thoracique systématique.**

**TDM thoracique en cas d'aggravation des symptômes ou progression des EFR.**

# PROGRESSION SSC-ILD: DÉFINITION, FDR ET MONITORAGE

---

**Suivi chez les patients sans PID ou contrôlée après 3-5 ans:  
EFR annuels.**

**TDM thoracique en cas d'aggravation des symptômes ou  
progression des EFR.**

# CLASSIFICATION SSC-ILD: SEVERITE/RISQUE PROGRESSION

---

- ▶ **PID infra-clinique**: Atteinte minimale au TDM (5-10%) + Absence d'anomalie EFR + Absence de symptômes

De + en + fréquent car meilleur diagnostic

- ▶ **PID clinique**: Atteinte modérée ou sévère au TDM + Anomalie EFR initiale OU Détérioration des EFR  
Symptômes respiratoires ou impact sur la qualité de vie

# EVIDENCES CLINIQUES DE LA PEC SSC-ILD

---

- ▶ Principaux **agents thérapeutiques: propriétés immunomodulatrices ET/OU anti-fibrotiques**
- ▶ SLS 1: Effet CYC oral VS placebo. Différence absolue CVF 2,53% pour le CYC ( $P < 0,03$ ). Diminue également la dyspnée et améliore la qualité de vie.
- ▶ SLS 2: **MMF pendant 2 ans ou CYC pendant 1 an. Amélioration de la CVF sans différence entre les deux.** Amélioration au TDM et Score Rodnan. **MMF moins d'effets indésirables, meilleure tolérance.**
- ▶ SENSCIS: **Nintedanib** VS placebo. Différence de 41mL de CVF par an ( $P = 0,04$ ). Possible effet synergique avec MMF.

# EVIDENCES CLINIQUES DE LA PEC SSC-ILD

---

- ▶ FaSScinate and FocuSSced: Pas de modification du Rodnan sous **Tocilizumab. Différence statistiquement significative sur le CVF à S48** (critère secondaire).

Difference de 120mL (p=0,09)

Différence CVF -6,4% pour placebo/+0,1% pour Tocilizumab

- ▶ **Abatacept:** moins de diminution de la CVF à 12 mois vs placebo, non significative.
- ▶ **RTX vs placebo:** +0,09% CVF à S24 vs -2,87% (p=0,04) et RTX VS CYC: CVF 61% à 67% dans le groupe RTX à 6 mois/ 59 à 58% dans le groupe CYC à 6 mois (p=0,003).

# EVIDENCES CLINIQUES DE LA PEC SSC-ILD

---

- ▶ SCOT: Cyclophosphamide ou greffe cellules souches hemato

Amélioration CVF > 10% chez 36% quand greffe VS 23% quand CYC.

Amélioration du TDM.

- ▶ Greffe pulmonaire : chez les patients avec atteinte pulmonaire prédominante, quand échec des autres thérapeutiques.

# STRATEGIE THERAPEUTIQUE PROPOSEE

---

## Traitements non pharmacologiques :

- Education thérapeutique
- Vaccinations
- Réhabilitation pulmonaire si nécessaire
- Oxygénothérapie si nécessaire
- Arrêt des toxiques dont tabac
- Maintien d'un bon statut nutritionnel
- Surveillance dermatologique.

# STRATEGIE THERAPEUTIQUE PROPOSEE

---

## Traitements pharmacologiques:

Dépend de la sévérité de l'atteinte ++ : PID clinique ou infraclinique

- PID infraclinique: Indication de traitement dépend du risque de progression de la maladie

Traitement si risque élevé de progression: Tocilizumab SC hebdomadaire /  
Alternatives: MMF et CYC

Pas de traitement si risque faible de progression: monitoring EFR

- Tous les patients avec PID clinique: Traitement immunomodulateur

Peu de manifestations cutanées et articulaires: MMF ++ / Alternatives: CYC, Nintedanib

Si atteinte cutanée et/ou articulaire: Tocilizumab, MMF ou CYC. Association MMF + Nintedanib quand atteinte sévère/progressive. Rituximab en 2ème intention.

# STRATEGIE THERAPEUTIQUE PROPOSEE

---

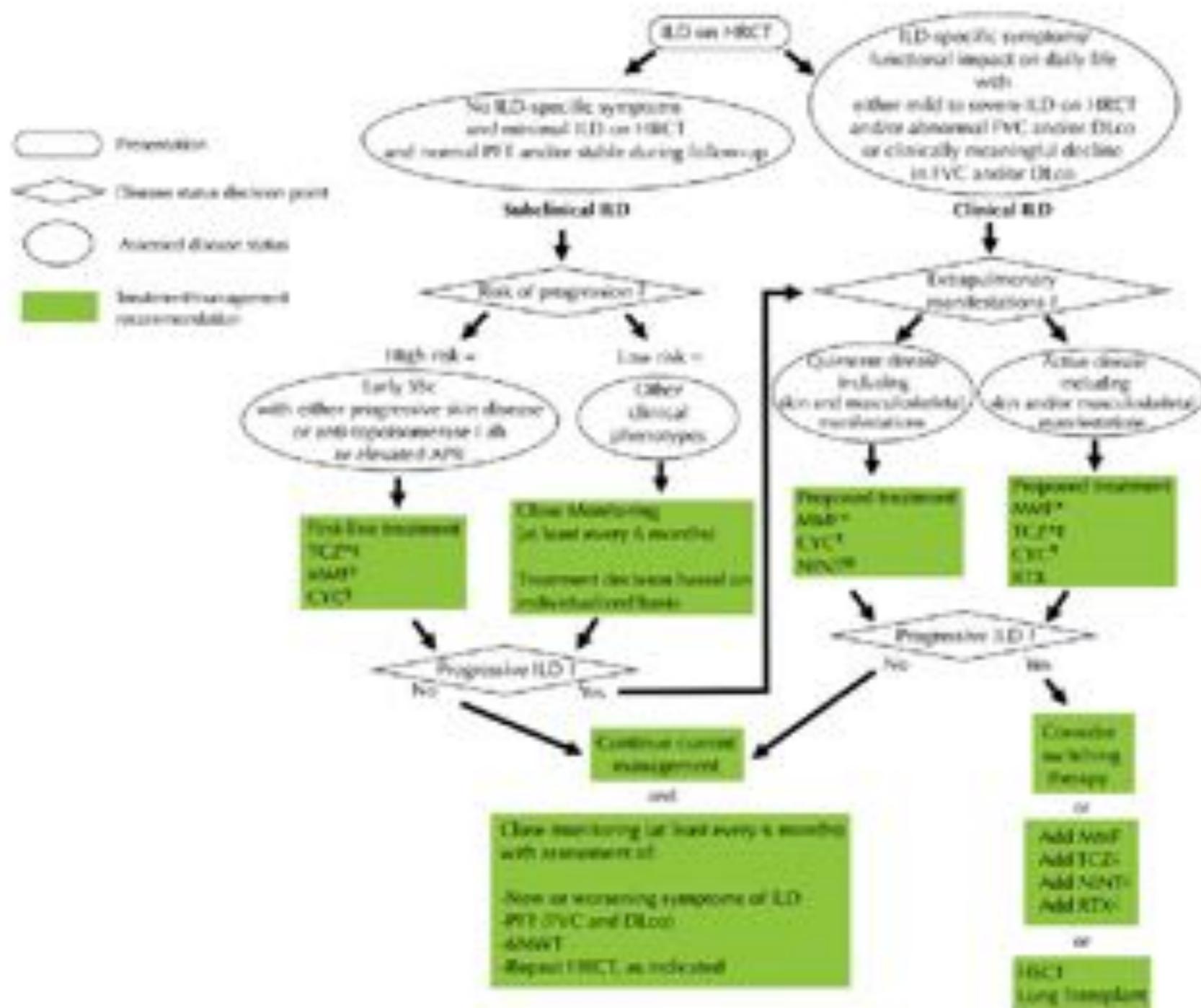
## Traitements pharmacologiques:

- PID infraclinique: Indication de traitement dépend du risque de progression de la maladie

Risque élevé de progression: Sclérodemie de diagnostic récent avec soit

- AC anti-Topoisomérase I
- CRP augmentée
- Progression cutanée

### Expert opinion on the management of SSc-ILD



# STRATEGIE THERAPEUTIQUE PROPOSEE

---

## Traitements pharmacologiques:

- ▶ Si absence d'efficacité (4 à 6 mois) : Switch pour un autre traitement / Immonomodulateur + antifibrotique ou 2 immunomodulateurs / Greffe cellules souches hématopoïétiques
- ▶ Mais **peu de données sur l'effet/efficacité des différentes combinaisons thérapeutiques**. Combinaison MMF et Nintedanib : sécurité OK.
- ▶ Pas/peu de maintien de l'efficacité a l'arrêt du traitement... Environ 20/30% des patients restent en rémission.

**Donc au moins traitement 5 ans ou au long court** / Question de la réduction des doses

# CONCLUSION

---

- ▶ Cet article permet un état des lieux des connaissances de la SSC ILD
- ▶ 2 nouvelles approbations par la FDA pour les traitements de la SSC ILD: Tocilizumab et Nintedanib
- ▶ Choix du traitement dépend de la sévérité de l'atteinte, du niveau de risque de progression, des manifestations extra pulmonaire
- ▶ MAIS Manque d'étude au long cours, de données sur les combinaisons de thérapies

**MERCI DE VOTRE  
ATTENTION !**

Des questions?