



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

**ANNÉE 2022-N°013**

***Etude en vie réelle de l'efficacité et de la tolérance du traitement anti-fibrosant chez les patients avec sclérodermie systémique***

**THESE D'EXERCICE EN  
MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 17/02/2022  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine par

**AYDINDAG Denise  
Née le 31/05/1992 à Paris**

**Sous la direction du Pr Cottin Vincent**

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Présidente du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pr Carole BURILLON
Directeur Général des services	M. Pierre ROLLAND
<b>Secteur Santé :</b>	
Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques(ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directeur de l'Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Dr Xavier PERROT
<b>Secteur Sciences et Technologie :</b>	
Administratrice Provisoire de l'UFR Bio Sciences	Pr Kathrin GIESELER
Administrateur Provisoire de l'UFR Faculté des Sciences Et Technologies	Pr Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yannick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Directeur de l'Institut National Supérieur Professorat et de l'Education (INSPé)	M. Pierre CHAREYRONdu
Directrice du Département Composante Génie Electrique Procédés (GEP)	Pr Rosaria FERRIGNOet
Directeur du Département Composante Informatique	Pr Behzad SHARIAT TORBAGHAN
Directeur du Département Composante Mécanique	Pr Marc BUFFAT



## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2021/2022

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie ( <i>en retraite à</i>
<i>compter du 01/01/2022)</i>		
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
DUCERF	Christian	Chirurgie viscérale et digestive
FINET	Gérard	Cardiologie
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BOILLOT	Olivier	Chirurgie viscérale et digestive
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Charles-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du

EDERY	Charles Patrick	vieillessement ; médecine générale ; addictologie
FROMENT	Caroline	Génétique
GAUCHERAND	Pascal	Physiologie
GUEYFFIER	François	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HONNORAT	Jérôme	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
KODJIKIAN	Laurent	Neurologie
MABRUT	Jean-Yves	Ophtalmologie
MERTENS	Patrick	Chirurgie générale
MORELON	Emmanuel	Anatomie
RODE	Gilles	Néphrologie
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Médecine physique et de réadaptation
TRUY	Eric	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TURJMAN	Francis	Oto-rhino-laryngologie
		Radiologie et imagerie médicale

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
HOT	Arnaud	Médecine interne
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ;
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie

PERETTI	Noël	Nutrition
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

### **Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe**

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
COUR	Martin	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUCRAY	François	Neurologie
EKER	Omer	Radiologie ; imagerie médicale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESCA	Gaëtan	Génétique
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MOKHAM	Kayvan	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PIOCHE	Mathieu	Gastroentérologie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THIBAUT	Hélène	Cardiologie

VENET	Fabienne	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	Claire	Neurochirurgie

**Professeur des Universités  
Classe exceptionnelle**

PERRU	Olivier	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
-------	---------	--

**Professeur des Universités - Médecine Générale  
Première classe**

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent

**Professeur des Universités - Médecine Générale  
Deuxième classe**

ZERBIB	Yves
--------	------

**Professeurs associés de Médecine Générale**

FARGE	Thierry
LAINÉ	Xavier

**Professeurs associés autres disciplines**

CHVETZOFF	Gisèle	Médecine palliative
GAZARIAN	ARAM	Chirurgie Orthopédique

**Professeurs émérites**

BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
COCHAT	Pierre	Pédiatrie ( <i>en retraite à compter du 01/03/2021</i> )
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
PUGEAT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COUTANT	Frédéric	Immunologie
COZON	Grégoire	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAU	Michaël	Pneumologie
ESCURET - PONCIN	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

## Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BOUTY	Aurore	Chirurgie infantile
CORTET	Marion	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HAESEBAERT	Frédéric	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
JACQUESSON	Timothée	Anatomie
LACON REYNAUD	Quitterie	Médecine interne ; gériatrie ; addictologie
LILOT	Marc	Anesthésiologie, Réanimation, Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie
ROUCHER BOULEZ	Florence	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire
VILLANI	Axel	Dmatologie, vénéréologie



**Maître de  
Conférences  
Classe normale**

DALIBERT	Lucie	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
GOFFETTE	Jérôme	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
LASSERRE	Evelyne	Ethnologie préhistoire anthropologie
LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALLO	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

**Maitre de Conférence de Médecine Générale**

CHANELIERE	Marc
LAMORT-BOUCHE	Marion

**Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

BREST	Alexandre
DE FREMINVILLE	Humbert
PERROTIN	Sofia
PIGACHE	Christophe
ZORZI	Frédéric

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## **Remerciements :**

**A Monsieur le Professeur Jean-François MORNEX, Président du Jury,**

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude. Je vous remercie également pour votre enseignement de la pneumologie lorsque j'ai travaillé dans votre service.

**A Monsieur le Professeur Vincent COTTIN, Directeur de thèse,**

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir accompagné durant ce travail. Je vous exprime ma sincère gratitude pour vos précieux conseils et votre réactivité. C'est une chance pour moi d'avoir pu travailler avec un spécialiste des maladies rares comme vous.

Aux membres du Jury :

**A Monsieur le Professeur Hot Arnaud,**

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Vous me faites l'honneur et la gentillesse de faire partie de mon jury de thèse.

**A Monsieur le Docteur Nasser Mouhamad**

Merci de m'avoir accompagné durant la rédaction de cette thèse et surtout je ne saurais assez te remercier pour ta grande disponibilité sans faille. Je n'aurais pas pu réussir sans ton aide précieuse. J'ai appris énormément auprès de toi.

A toutes les équipes de pneumologie que j'ai rencontré durant mon internat : Croix Rousse, Lyon Sud, Louis Pradel et surtout à l'équipe du CHAL que je vais rejoindre bientôt.

A tous mes co-internes préférés lyonnais qui ont dû supporter mes humeurs :

Pripri et Charlène mes premières co-internes qui ont assisté à mes débuts houleux en tant qu'interne en cardiologie, au départ de Priyanka vers d'autres horizons et les avis endocrinologiques de pointe de Charlène.

A Victorine, je n'oublie pas nos fous rires en réanimation, tes fringales sucrées et nos vacances à Dubaï avec Gaëlle ! Merci d'avoir égayé notre semestre à Montélimar.

A Ali C, mon co-interne le plus long de ma vie et mon ami. A tes premiers pas d'interne auxquels j'ai assisté et pas des moindres et la première vague covid. Hâte d'assister à ton mariage cette été.

A Charlotte et Charline, mes 2 belles rencontres de la première vague. A nos pauses café, dîners à 3 et nos retrouvailles à la montagne.

A Solène et nos multiples échecs pour trouver la plus belle robe de mariée sur internet.

A mes collègues de SJSL : Juju, Mikou, Max, Alice et nos déjeuners au soleil sans crème solaire. Je n'oublie ma petite Kata et tes premiers pas d'interne.

A mes supers co-internes de pneumologie : Mehdi, Cocotte, Laure et notre saut en parapente inoubliable, aux nouveaux venus d'enfer (Romano, Adeline, Laurine, Inès, Nassim...), aux anciens de ma promo 2017, à Adam, Julie, Charlène....

A toutes les autres belles rencontres à l'hôpital : Elise, Laura et Manon, Mathilde, Margaux, Nico, Nathan, Chloé, Pauline et Lan mes supers externes je n'oublie pas nos fous rires non-stop, Larisa la meilleure pour faire des gâteaux, Arwad...

Aux meilleurs du CHAL : ma petite Mama la meilleure snowboardeuse de l'extrême et sa bonne humeur H24, Guillaume le roi des soirées, Etienne et son énergie débordante, Marie Eve et tous les autres.

A mes amis de Lyon, de la fac et d'enfance :

A Emeline : une de mes plus belles rencontres lyonnaises. A nos retrouvailles à SJSL et nos interminables discussions sur la vie. Je suis très heureuse de t'avoir rencontrée.

A Rim : Je n'ai pas assez de mots pour te dire à quel point ton amitié m'ai précieuse. Hâte de continuer nos WE avec Lina et Asma.

Eve et notre amitié qui dure depuis 12 ans. Malgré la distance, nous sommes toujours là l'une pour l'autre. Je n'oublie pas nos nombreux fous rires à la fac et nos vacances à Cuba !! Hâte de te retrouver à Paris.

A Laetitia et ta joie de vivre contagieuse. Je suis pressée voir enfin ton petit bout de chou.

A Lise ma coéquipière de choc au CHAL. Je n'oublie pas notre complicité et tous nos moments passés ensemble à rire et à stresser pour tout et n'importe quoi.

A Emma et toutes nos galères qu'on a partagé ensemble et à ton soutien sans faille.

A Lélé et Flo et nos supers soirées apéros.

A mes amies de Duruy : Valentine et tous nos souvenirs mémorables avenue de Breteuil, Danaé et nos vacances en Grèce inoubliables.

A Rima et nos balades nocturnes à Beaugrenelle.

Et tous les autres que j'ai peut-être oublié de citer !!

#### A ma famille :

A mes parents que j'aime plus que tout et sans qui je n'aurai pas pu en arriver là. Je n'ai assez de mot pour vous dire à quel point vous êtes incroyables. Vous m'avez transmis tellement de belles valeurs et je suis très fière d'être votre fille.

A mon petit frère d'amour exceptionnel que j'aime tant. J'aurai aimé que tu sois présent à Lyon pour cette thèse et l'on puisse partager cela ensemble mais je pense fort à toi.

A mes grands-parents décédés et tout le reste de ma famille.

## Table des matières

I.	Introduction.....	p14-17
II.	Revue bibliographique.....	p17-20
III.	Résumé de l'article.....	p21-22
IV.	Article.....	p23-34
V.	Tableaux et figures.....	p35-41
VI.	Discussion.....	p42-44
VII.	Conclusion de l'article.....	p46-48

## **Abréviations**

CPT : Capacité pulmonaire totale

CVF : Capacité vitale forcée

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

MMF : Mycophénolate mofétil

PIC : Pneumopathie interstitielle commune

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse

PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique

ScS : Sclérodémie systémique

TDM : Tomodensitométrie

# I. Introduction

## 1. Généralités

La sclérodermie systémique est une maladie rare au cours de laquelle peuvent survenir des manifestations viscérales, en particulier vasculaires périphériques, cardio-pulmonaires, digestives et rénales. Elle se caractérise par des anomalies de la microcirculation et des lésions de fibrose cutanée et/ou viscérale. La ScS touche avec prédilection les femmes (3 à 8 femmes pour 1 homme)[1]. Il existe un pic de fréquence entre 45 et 64 ans. La prévalence de la ScS est encore mal connue. En France, elle serait d'environ 158 à 228 cas/million d'habitants adultes selon les études[2].

La physiopathologie de la ScS est complexe, associant des dysfonctionnements des cellules endothéliales, des fibroblastes et du système immunitaire. Il existe un rôle des cytokines pro-fibrosantes TGF (Tumor Growth factor) B, PDGF (Platelet Derived Growth Factor)-AA et un défaut de régulation des fibroblastes menant à leur activation favorisant un excès de protéines de la matrice extra cellulaire[3], [4]. L'ensemble de ces anomalies pourrait être associé à un terrain génétique prédisposé.

La sclérodermie systémique est parfois favorisée par une exposition à certains facteurs environnementaux comme la silice et les solvants, souvent dans un contexte professionnel.

## 2. Classification diagnostique générale de la sclérodermie

De nouveaux critères de classification de la ScS ont été établis par l'EULAR et l'ACR en 2013. Ils apportent une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la classification des patients comparativement aux critères précédents.



**Tableau 1. Critères de classification ACR-EULAR de la Sclérodémie Systémique**

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
Télangiectasies		2
Anomalies capillaroscopiques		2
Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I	3
	Anticorps anticentromères	
	Anti-ARN polymérase de type III	

Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.  
 ARN : acide ribonucléique ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; ScS : sclérodémie systémique.

Selon LeRoy et coll (1988-2001), on classe les sclérodémies systémiques en 3 principaux phénotypes:

- Sclérodémie systémique cutanée diffuse, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux ;
- Sclérodémie systémique cutanée limitée, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux ;
- Sclérodémie systémique sine scleroderma en l'absence de sclérose cutanée.

Cette thèse abordera l'atteinte pulmonaire de la sclérodémie.

### 3. L'atteinte pulmonaire

La fibrose pulmonaire est la première cause de décès dans la sclérodémie[5][6] et est responsable de 20 à 60 % des décès selon les séries[7].

Le diagnostic se fait souvent lors de la découverte de râles crépitants à l'auscultation même sans

symptomatologie. Puis peut survenir une dyspnée d'effort ainsi qu'une toux sèche. On peut également retrouver des douleurs thoraciques et plus rarement une hémoptysie.

Les EFR montrent un syndrome restrictif avec une CPT <80% et CV<75% avec un abaissement de la DLco <75%[8].

Le scanner a démontré une grande sensibilité dans le dépistage de la pneumopathie interstitielle diffuse[9]. Habituellement, on retrouve des opacités réticulées, du verre dépoli avec une prédominance dans les zones postérieures et sous pleurales ce qui correspond à une pneumopathie interstitielle non spécifique puis des signes de fibrose apparaissent avec des bronchectasies par traction et rayon de miel[10],[11].

D'autres formes plus rares de PID existent : pneumopathie interstitielle commune, pneumopathie organisée, hémorragie intra alvéolaire...

Ces résultats à l'imagerie sont également retrouvés au niveau anatomopathologique sur les biopsies pulmonaires avec le plus fréquemment de la PINS majoritairement fibrosante puis cellulaire. Il existe néanmoins des cas de PIC[12].

# I. Revue bibliographique

## 1) Epidémiologie de l'atteinte pulmonaire

La prévalence de l'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodermie est diversement appréciée selon les auteurs et selon les méthodes utilisées pour la mettre en évidence. Dans les séries cliniques, 25% à 50% des patients présentent une atteinte infiltrante diffuse cliniquement significative et environ 13% une atteinte restrictive sévère[13]. L'atteinte scanographique est beaucoup plus fréquente, affectant 80 à 100% des patients selon les séries étudiées. L'atteinte pulmonaire peut être présente au moment du diagnostic, parfois d'emblée très sévère, ou peut se développer dans les années qui suivent le diagnostic, notamment dans les 4 premières années[14]. Typiquement, la maladie est d'évolution lente, mais des formes très rapidement progressives existent.

## 2) Sévérité et pronostic de l'atteinte pulmonaire

La présence d'anticorps anti-DNA topoisomérase I aussi appelés anti-Scl70 est plus fréquemment associée à une PID fibrosante. Les facteurs de risque de progression de la PID incluent : une atteinte diffuse, l'origine ethnique afro-américaine, âge avancé au début de la maladie, durée plus courte de la maladie et présence de d'anticorps anti-Scl-70/anti-topoisomérase I et/ou absence d'anticorps anti-centromère[15]

Un reflux gastro-œsophagien sévère a été associé à la détérioration de la fonction respiratoire au cours de la sclérodermie et avec le score scanographique de fibrose[16]

L'analyse de l'altération de la fonction respiratoire (CVF inférieure ou supérieure à 70 %) et de l'étendue des anomalies TDM (inférieure ou supérieure à 20 %) permet d'évaluer le pronostic des patients en pratique clinique[17]. La classification de Goh peut être utilisée pour évaluer la sévérité de la PID : PID limitée si l'étendue des anomalies TDM est inférieure à 20 % de la surface pulmonaire (ou CVF  $\geq$  70 % lorsque l'étendue TDM est indéterminée). PID étendue si l'étendue des anomalies TDM dépasse 20 % de la surface pulmonaire ou CVF < 70 %.

### 3) Traitement

Le traitement est indiqué dans les formes évolutives de PID. Il n'existe pas de critère validé d'évolution dans la sclérodermie. L'indication du traitement immunosuppresseur se base également sur la sévérité clinique, scanographique et fonctionnelle ainsi que sur le risque de progression de la PID et l'atteinte des autres organes[18]

Dans une étude publiée en 2017, la définition d'un déclin catégoriel de la CVF peut consister soit en une baisse > 10 % de la CVF, soit en une baisse de 5 à 9 % de la CVF en association avec une baisse > 15 % de la DLco[19].

Dans une étude publiée en 2020, la progression a été définie avec les critères ci-dessus et la progression scanographique a également été prise en compte[20].

Dans le cadre de la ScS, l'évolution de la PID peut également être appréciée au cours des 24 derniers mois selon les critères suivants : une diminution relative de la CVF d'au moins 10 % de la valeur prédite, une diminution relative de la CVF de 5 à 10 % de la valeur prédite avec une augmentation des symptômes respiratoires ou une extension de la fibrose au scanner haute résolution, une augmentation des symptômes respiratoires avec extension de la fibrose au scanner thoracique haute résolution.

Concernant le traitement à l'heure actuelle, il est recommandé de débiter un traitement immunosuppresseur par mycophénolate mofétil ou cyclophosphamide. D'autres immunosuppresseurs peuvent être proposés en cas d'échec[21]–[23].

En effet, l'étude SLS 1 avait montré que le cyclophosphamide par voie orale pendant 1 an était supérieur au placebo dans l'atteinte pulmonaire avec une amélioration de la CVF. Malheureusement, l'effet bénéfique observé à 12 mois était perdu 1 an après l'arrêt du traitement. Et de plus, le cyclophosphamide n'était pas dénué d'effets secondaires notamment d'origine infectieuses[24].

L'étude SLS 2 a elle comparé l'utilisation du MMF au cyclophosphamide oral. Il n'y avait pas de différence significative de la CVF à 24 mois. La CVF était améliorée chez 35 % des patients. Le MMF était mieux toléré et associé à une toxicité plus faible[25].

Le nintédanib, un inhibiteur intracellulaire des tyrosine kinases[26], est un traitement approuvé dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Chez ces patients, le nintédanib (150 mg deux fois par jour) a ralenti la progression de la maladie en réduisant le taux de déclin de la capacité vitale forcée (CVF)[27]. Le taux de variation annuel ajusté de la CVF était de -114,7 ml avec le nintédanib versus -239,9 ml avec le placebo.

La pirfénidone (5-méthyl-1-phényl-2-[1H] -pyridone) est une molécule synthétique biodisponible par voie orale. Il a été montré qu'il régule l'activité du facteur de croissance transformant (TGF) et du facteur de nécrose tumorale in vitro ; et inhibe la prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène. Il réduit les marqueurs cellulaires et histologiques de la fibrose[28]. La pirfénidone a montré dans les essais cliniques une réduction du taux de déclin de la fonction pulmonaire dans la FPI[29][30].

Malgré le traitement immunosuppresseur, un risque de progression et d'évolution fibrosante de la PID existe. Le traitement anti-fibrosant (nintédanib ou pirfénidone) est utilisé dans le centre de référence national depuis 2018 dans les formes fibrosantes et progressives. Ces traitements ont été évalués dans quelques études :

L'étude INBUILD a démontré une diminution du déclin de la CVF à 52 semaines dans les PID progressives non-FPI sous nintédanib. 26% des patients avaient une PID dans le cadre d'une maladie auto-immune. La diarrhée était l'effet secondaire le plus courant (63 % chez les patients atteints d'une maladie auto-immune)[31].

L'étude SENSICIS, randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo a évalué l'efficacité et l'innocuité du nintédanib chez les patients atteints de PID associée à la sclérodémie systémique. Dans cette étude, la fibrose devait être d'au moins 10 % au scanner. Il n'y avait pas de critère d'éligibilité basé sur la progression. Au total, 576 patients ont reçu au moins une dose de nintédanib ou de placebo. 48,4 % des patients recevaient du mycophénolate mofétil au départ. Elle a montré une différence de 41,0 ml par an dans la diminution de CVF. Le taux de variation annuel ajusté de la CVF était de -52,4 ml par an dans le groupe nintédanib et de -93,3 ml par an dans le groupe placebo. La diarrhée, l'événement indésirable le plus fréquent, a été rapportée chez 75,7 % des patients du groupe nintédanib et chez 31,6 % de ceux du groupe placebo. Les résultats étaient similaires, que le patient reçoive ou non du MMF[32]

Concernant la pirfénidone, un essai monocentrique en double aveugle contrôlé randomisé (34 patients) publié en 2020 a évalué l'efficacité de la pirfénidone chez des patients atteints de sclérodémie. La CVF devait être entre 50 et 80 % et DLco > 30 % de la valeur prévue. L'aspect scanographique n'était pas décrit. Les patients n'ont pas reçu de traitement immunosuppresseur dans les 6 mois précédant le début du traitement anti-fibrosant. 94 % des patients contre 76 % dans le groupe placebo ont montré une stabilité ou même une amélioration de la CVF à 6 mois. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées et des malaises[33]

Une étude de phase II en ouvert (LOTUSS) a évalué l'innocuité et la tolérance de la pirfénidone chez 63 patients avec une PID associée à la sclérodermie. Dans l'ensemble, 96,8 % des patients ont présenté au moins un effet secondaire. Les effets secondaires les plus fréquemment signalés étaient les nausées (49,2%), les maux de tête (44,4%) et la fatigue (36.5%). 57,1% des patients ont eu un ajustement posologique et 9,5 % se sont retirés prématurément du fait d'effet indésirable. La tolérance était similaire que le patient reçoive ou non du MMF[34]

Nous rapportons dans l'article de thèse l'expérience du traitement anti-fibrosant en vie réelle.

## II. Résumé de l'article

### Contexte

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie rare dans laquelle des manifestations viscérales peuvent survenir, notamment des manifestations périphériques vasculaires, digestives, cardiopulmonaires et rénales. L'atteinte pulmonaire est la cause principale de décès. Dans les formes dites progressives, il est actuellement recommandé de débiter un traitement immunosuppresseur par mycophénolate mofétil (MMF) ou cyclophosphamide. Le traitement anti-fibrosant (nintédanib ou pirféridone) est utilisé au centre de référence national depuis 2018 dans les formes fibrosantes et progressives. Aucune étude en vie réelle n'a pas été rapporté au jour de cette thèse. Nous rapportons donc l'expérience du traitement anti-fibrosant en vie réelle. Les principaux objectifs de cette étude étaient de 1) décrire les caractéristiques cliniques, fonctionnelles et radiologiques des patients sous traitement anti-fibrosant ; 2) évaluer la fonction pulmonaire à l'initiation et pendant le suivi et 3) évaluer la tolérance du traitement anti-fibrosant.

### Méthodes

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective monocentrique sur des patients atteints de SSc et PID. Les données des patients sur les caractéristiques cliniques, de laboratoire, fonctionnelles, radiologiques et les résultats ont été recueillies.

Les patients étaient considérés comme éligibles s'ils étaient suivis pour une ScS avec atteinte pulmonaire et avaient été traités par un anti-fibrosant (nintédanib ou pirféridone) débuté avant novembre 2020 et pour une durée d'au moins un an sauf si arrêt pour mauvaise tolérance.

### Résultats

Au total, 23 patients étaient inclus dans l'étude (56,5 % des femmes) parmi lesquels 19 patients ont reçu un traitement par nintédanib et 4 par pirféridone. A 9-18 mois d'initiation du traitement anti-fibrosant, le déclin moyen de la CVF était de -94,7mL. 3 patients sont décédés. La tolérance était acceptable chez les patients. La diarrhée était l'effet secondaire le plus fréquent. Il a été rapporté chez 14 patients (60,9%). Parmi ces patients, 12 étaient sous nintédanib (63,1%) et 2 sous pirféridone (50%). La diarrhée a été à l'origine de l'arrêt du traitement pour 1 patient. 3 patients ont dû arrêter définitivement le nintédanib pour effet secondaire non acceptable.

## **Conclusion**

Au total, le déclin de la CVF paraît plus important que dans l'étude SENSICIS et cela est possiblement expliqué par le fait que majoritairement des PID fibrosantes et progressives ont été traitées dans notre centre contrairement à l'étude. La tolérance était relativement comparable avec un taux de diarrhées presque similaire dans notre étude. Toutefois, du fait du design rétrospectif et du faible effectif, nos données ne permettent pas de tirer une conclusion robuste, et devront être complétées des cohortes prospectives de plus grand effectif.



### III. Article

#### Abstract

**Rationale:** Lung involvement is the leading cause of death in patients with systemic sclerosis. Fibrotic and progressive forms exist despite immunosuppressive treatment.

**Objectives:** To describe the clinical, functional and radiological characteristics of patients on antifibrotic treatment, assess pulmonary function at initiation of antifibrotic and during follow-up and evaluate the tolerance of antifibrotic treatment.

**Methods:** We conducted a monocentric retrospective cohort study on patients with systemic sclerosis (SSc) and interstitial lung disease (ILD). Patients' data on clinical, laboratory, functional, radiologic characteristics, and outcome were collected. Patients were considered eligible if they were followed for SSc-ILD and received antifibrotic treatment (nintedanib or pirfenidone) between October 2020 and November 2021.

**Results:** A total of 23 patients were included in the study (56.5% of women), of whom 19 patients received treatment with nintedanib and 4 with pirfenidone. The mean FVC was 2.2 ( $\pm 0,9$ ) L at the initiation of antifibrotic treatment. The mean DLCO was 37%. At 9-18 months of initiation of antifibrotic treatment, the mean decline of forced vital capacity (FVC) was -94.7 ( $\pm 210$ ) mL. The mean FVC was 2,2 ( $\pm 0,9$ ) L. Tolerance was acceptable in most patients. Diarrhea was the most common side, effect and reported in 14 patients (60.9%). Of these, 12 were on nintedanib and 2 on pirfenidone. Diarrhea led to the discontinuation of treatment in one patient. 3 patients had to permanently stop nintedanib for side effects. The mean duration of treatment was 663 days. 3 patients died.

In this first retrospective study on patients with SSc-ILD, FVC decline seems greater than in the SENSICIS study and this could possibly be related to the severe functional impairment in our cohort (baseline mean FVC of 64% in our patients' vs 72% in SENSICIS at the initiation of treatment). Tolerance was relatively comparable with an almost similar tolerance rate in our study and in SENSICIS. However, due to the retrospective design and the small sample size, a robust conclusion about efficacy and tolerability of nintedanib cannot be drawn, awaiting prospective cohorts with a larger sample size.

**Word:** 336

**Keywords:** Systemic sclerosis, interstitial lung disease, antifibrotic, progression

## *Abbreviations*

AF: Antifibrotic

CT: Computed tomography

CYC: Cyclophosphamide

DLCO: Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

FVC: Forced vital capacity

ILD: Interstitial lung disease

IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis

MMF: Mycophenolate mofetil

NSIP\_C: Non-specific interstitial pneumonia\_ cellular (without signs of fibrosis)

NSIP\_F: Non-specific interstitial pneumonia\_ fibrotic (with signs of fibrosis).

PAH: Pulmonary arterial hypertension

PH\_US: Pulmonary hypertension on cardiac ultrasound

PH\_RHC: Pulmonary hypertension on right heart catheterization

SSc: Systemic sclerosis

TCZ: Tocilizumab

TLC: Total lung capacity

UIP : Usual interstitial pneumonia

## 1. Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a rare auto-immune disease in which visceral manifestations can occur, in particular peripheral vascular, digestive, cardiopulmonary and renal manifestations. It is characterized by abnormalities of the microcirculation and lesions of cutaneous and / or visceral fibrosis. SSc predominantly affects women (3 to 8 women for 1 man) and between 45 and 64 years old[1]. The prevalence of pulmonary involvement is variable. In clinical series, 25% to 50% of patients present with clinically significant diffuse infiltrating disease and around 13% severe restrictive disease [2]. Lung involvement on CT scan is much more frequent, affecting 80 to 100% of patients depending on the series studied. Pulmonary fibrosis is the leading cause of death in SSc. Pulmonary fibrosis is responsible for 20% to 60% of deaths depending on the series[3].

Treatment is indicated in the progressive forms of ILD. There is no validated criterion for progression in scleroderma but in practice progress of ILD can also be assessed over the past 24 months based on the following criteria: a relative decrease in FVC of at least 10% of the predicted value, a relative decrease in FVC of 5 to 10% of the predicted value with an increase in respiratory symptoms or an extension of fibrosis by chest CT, an increase in respiratory symptoms with extension of fibrosis on CT[4].

In the so-called progressive forms, it is currently recommended to start immunosuppressive treatment with mycophenolate mofetil (MMF) or cyclophosphamide[5], [6].

Indeed, SLS 1 study had shown that oral cyclophosphamide for 1 year was superior to placebo in patients with SSc-ILD. However, the beneficial effect observed at 12 months is lost 1 year after stopping treatment. Cyclophosphamide was not without side effects especially of infectious origin [7].

The SLS 2 study compared mycophenolate mofetil to oral cyclophosphamide. There was no significant difference in FVC changes at 24 months. FVC was improved in 35% of patients. Although MMF was better tolerated and associated with less toxicity particularly of infectious origin.[8]

A fibrotic and progressive phenotype exists despite immunosuppressive treatment, with a progressive decline in FVC. Nintedanib, an intracellular inhibitor of tyrosine kinases[9], is approved for

idiopathic pulmonary fibrosis. In patients with IPF, treatment with nintedanib (150 mg twice daily) slowed disease progression by reducing the rate of FVC decline [10]

Pirfenidone (5-methyl-1-phenyl-2-[1H]-pyridone) is an orally bioavailable synthetic molecule. It was shown to regulate the activity of transforming growth factor (TGF)  $\beta$  and tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  in vitro and inhibit fibroblast proliferation and collagen synthesis and reduce cellular and histological markers of fibrosis[11]. It has been found to reduce the rate of decline in lung function in IPF in clinical trials[12].

The INBUILD study demonstrated a decrease in FVC decline at 52 weeks in non-IPF ILD on nintedanib. 26% of patients had ILD in the context of autoimmune disease. 6.9% of patients had SSc. The adjusted annual rate of change in FVC was  $-80,8$  ml per year in the nintedanib group and  $-187$  ml per year in the placebo group. Diarrhea was the most common side effect (63% in patients with autoimmune disease)[13].

SENSCIS trial is a randomized, double-blind, placebo-controlled study which evaluated the efficacy and safety of nintedanib in patients with ILD associated with systemic sclerosis. In this study, the fibrosis had to be at least 10% on the chest CT scan. A total of 576 patients received at least one dose of nintedanib or placebo. 48.4% of patients were receiving mycophenolate at baseline. It showed a difference of 41.0 ml per year in the decrease of FVC. The adjusted annual rate of change in FVC was  $-52.4$  ml per year in the nintedanib group and  $-93.3$  ml per year in the placebo group. Diarrhea, the most common adverse event, was reported in 75.7% of the patients in the nintedanib group and in 31.6% of those in the placebo group. The results were similar whether the patient received mycophenolate or not[14].

Regarding pirfenidone, a single-center, double blind, randomized controlled (34 patients) trial which was published in 2020 evaluated pirfenidone in SSc patients. FVC was between 50 and 80% of the predicted and diffusing capacity of lungs for carbon monoxide (DLCO)  $> 30\%$  of the predicted. Patients did not receive immunosuppressant therapy within 6 months before the initiation of antifibrotic treatment. 94% of patients vs. 76% in the placebo group showed stability or even improvement in FVC at 6 months. The most frequently reported side effects were gastrointestinal disturbances, skin rash and fatigue[15].

An open label phase II Study (LOTUSS) evaluated the safety and tolerability of pirfenidone in patients with SSc-ILD. Overall, 96.8% of patients experienced at least one side effect. The most commonly reported sides effects were nausea, headache, and fatigue. 57.1% of patients had a dose

adjustment. 9.5% withdrew early because of side effect. The tolerance was similar whether the patient received MMF or not[16].

Antifibrotic treatment (nintedanib or pirfenidone) has been used at the national reference center since 2018 in fibrosing and progressive forms of ILD associated with SSc. No real-life studies have been reported till now on the use of antifibrotics in patients with SSc-ILD. We report the experience of antifibrotic treatment in real life.

The main objectives of this study were to 1) describe the clinical, functional and radiological characteristics of patients on antifibrotic treatment; 2) assess pulmonary function at initiation and during follow-up and 3) assess the tolerance of antifibrotic treatment.

## **2. Material and methods**

### **A. Patient selection and data collection**

This retrospective monocentric study was conducted at Louis Pradel hospital (Lyon) between October 2020 and November 2021.

Patients' data on clinical, laboratory, functional, radiologic characteristics, and outcome were collected from patients' medical files.

Patients were considered eligible if they were followed for SSc with pulmonary involvement and had or have been treated with an anti-fibrotic agent (nintedanib or pirfenidone) at least 12 months unless treatment has been stopped for poor tolerance.

There was no exclusion criterion. Patients who received immunosuppressive treatments before or during anti-fibrotic treatment were included as well.

Patients who did not die and who had not stopped their treatment were considered on anti-fibrotic treatment until 10/31/2021. The absence of death was verified on the INSEE website.

### **B. Ethical consideration**

Informed consent signature was waived according to French legislation. Each patient was informed by a written letter and could object to the use of personal data. The database complied with the

requirements of the “Commission Nationale Informatique et Libertes” (20\_5075).

### **C. Exploration of respiratory function**

The functional respiratory explorations were carried out at the Louis Pradel hospital. Only certain pulmonary function test performed at the time of diagnosis were made outside the Louis Pradel hospital. The DLCO was corrected for hemoglobin.

### **D. Exploration of CT characteristics**

The chest CT was reviewed and interpreted in consensus by 2 pulmonologists specialized in interstitial lung diseases. We described the radiological pattern and the extent on CT at the time of the start of the anti-fibrotic treatment.

### **E. Evaluation of the tolerance of the treatments**

The data was collected from medical records on computer software « easily ». A coordinating nurse systematically and prospectively collected data on the tolerance of the treatments.

### **F. Statistical analysis**

Due to the small sample size of the population, normal distribution could not be assumed. Nevertheless, Shapiro-Wilk test was used to check for normal and skewed distributions. Non-parametric tests were used. Continuous variables were presented as means (proportion)  $\pm$  standard deviation (SD) using descriptive analysis. The Wilcoxon signed-rank test was applied to compare pre and post treatment lung function decline. The available data contained multiple pulmonary function measurements for a large part of patients. Transplant-free survival was estimated using the Kaplan–Meier survival method. The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$  (two tailed). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp was used for statistical analysis and RStudio (v1.3.959) software.

## **3.Results**

### **A. Baseline characteristics**

Patients' characteristics are summarized in Table 1. A total of 23 patients were included in the study.

Nintedanib was administered to 19 patients (82,6%) and 4 patients (17,4%) received pirfenidone. All patients had an ACR EULAR score  $\geq 9$ . The antifibrotic treatment was initiated between June 2016 and September 2020.

56.5% of the patients were women. None of the patients was an active smoker at the time of treatment or diagnosis. 12 patients (52%) were ex-smoker.

Most patients had limited cutaneous form of SSc (17 patients, 73,9%). 5 patients had a diffuse cutaneous form and one *Sine scleroderma*. 14 patients (60,8%) had positive anti Scl70 antibodies, 21.4% ANA without specificity and one patient had anti PM/Scl antibodies. No patient had anti centromere or anti RNA polymerase III antibodies.

18 patients (78.3%) presented Raynaud phenomenon and 15 (65.2%) had digestive impairment (gastroesophageal reflux disease systematically associated or not with an esophageal motor disorder or microbial overgrowth). 43.4% of patients had associated PAH.

The mean age at diagnosis of scleroderma was 48 ( $\pm 15$ ) years and at diagnosis of ILD 49 ( $\pm 14$ ) years. The average duration from SSc diagnosis to initiation of antifibrotic was 7.6 years. 22 patients (95.7%) had CT involvement greater than 20%. The remaining patient had more than 10% involvement.

Table 2 summarize radiological and functional severity according to Goh' criteria $\pm$ .

### **B. Pulmonary function at diagnosis**

The mean FVC was 2.8( $\pm 0.8$ ) L at ILD diagnosis. The mean DLCO was 51% and TLC was 75% (Table 3).

### **C. CT characteristics before AF**

On imaging, it was mainly fibrotic NSIP 69.6% (i.e 16 patients). Honeycombing was present in 3 patients (13%). 3 had indeterminate pattern for UIP, 2 (8,7%) had NSIP, and 2 (8,7%) UIP. 22 patients (95.7%) presented with extensive CT scan  $> 20\%$  (Table 2).

### **D. Pulmonary function before AF**

The mean FVC was 2.2 ( $\pm 0.9$ ) L at the start of antifibrotic treatment. The mean DLCO was 37% and KCO was 70.4 and TLC was 66% (Table 5).

### **E. Efficacy :**

We analyzed the pulmonary function tests before treatment at 9-18 months, at the treatment initiation, 0 to 6 months before, at 3-6 months after initiation of treatment and at 9-18 months of treatment. 7 patients (30.4%) received tocilizumab, 7 patients (30,4%) MMF along with antifibrotic treatment, 5 patients (21.7%) rituximab and none received cyclophosphamide (Table 4). 73.9% received corticosteroid.

In terms of results, the mean FVC change was -94.7 mL between baseline and the 9-18 months visit. The mean DLCO change was 3.4% and the mean TLC change was 1.4%. (Table 9)

The mean time from PFT at antifibrotic start to PFT at 9-18 months was 12.5 months.

In comparison, the mean FVC change was 62,7 mL between 9-18 months before AF initiation to at the time of antifibrotic initiation. The mean time was 8.1 months. Estimated analyse FVC decline was 98.7mL.

3 patients died due to worsening pulmonary fibrosis. One patient on nintedanib stopped treatment due to lung adenocarcinoma.

### **F. Tolerance of treatment**

Side effects are summarized in Table 6. In total, 5 of 23 patients (including 4 on nintedanib and one on pirfenidone) did not experience any clinical and biological adverse effects. Diarrhea was the most common side effect. It was reported in 14 patients (60.9%). Of these patients, 12 were on nintedanib (63.1%) and 2 on pirfenidone (50%).

In total, 30.6 % were grade 1, 21.7% grade 2 and 8.7% grade 3. Among the patients on nintedanib, the majority were grade 1 and 2 (26.3% in each group). In patients on nintedanib, diarrhea was responsible for discontinuation of treatment for one patient and one other patient had to stop treatment with severe abdominal pain due to pancolitis. These patients were not on MMF during antifibrotic treatment.

Moreover, 7 patients on antifibrotic were simultaneously on MMF. Among these patients, 57.1% presented with diarrhea versus 62.5% in patients not receiving MMF (Table 7).

Nausea was observed in 4 patients (21%) on nintedanib and one patient (25%) on pirfenidone. Dyspepsia was reported in 3 patients (15,8%) on nintedanib and one patient (25%) on pirfenidone. 5 patients (26,3%) on nintedanib and no patient on pirfenidone described abdominal pain. Fatigue was described in 3 patients on nintedanib (15,8%) and one patient on pirfenidone. 4 patients (17,4%) reported treatment-related weight loss and all were on nintedanib. Weight loss averaged 3.5kg. One



patient (25%) on pirfenidone reported a skin rash and none in patients on nintedanib.

One patient on nintedanib had to decrease treatment for gynecological bleeding and stop definitively a few months later for pancolitis.

3 patients (15,8%) on nintedanib had to stop treatment definitively for poor tolerance: one patient for significant weight loss, another for pancolitis and the third for intractable diarrhea. One patient on pirfenidone discontinued treatment due to photosensitivity (Table 8).

At biological level, 2 patients (8,7%) presented non-severe hepatic cytolysis less than 3 times the normal upper limit which did not require reduction or discontinuation of treatment. These 2 patients were on nintedanib. 2 patients (8,7%) also had a minor increase in GGT less than 3N. In contrast, bilirubin and alkaline phosphatase were normal. One patient had an isolated increase in total and conjugated bilirubin less than 3N for which the causation of nintedanib was not confirmed.

There was no disturbance in liver function tests with pirfenidone. These side effects were not responsible for reducing or permanently stopping treatment.

No treatment-related deaths were reported. 18,2% of patients had to stop treatment for poor tolerance (Figure 1). In addition, one patient stopped because of appearance of a lung adenocarcinoma.

#### **4. Discussion**

The current study is the first real-life study in patients with SSc-ILD treated with antifibrotic drug. There was a decline in FVC of 90ml at 9-18months where in the SENSICIS study the decline was 52ml / year. The difference in the outcome could potentially be explained by the fact that in our study the patients had mostly progressive ILD. Indeed, 18 patients (78.2%) presented the progression criteria of ERJ. In SENSICIS trial, ILD was identified on the basis of chest CT and fibrosis must affect at least 10% of the lungs and patients were required to have an FVC that was at least 40% of the predicted value and a DLCO that was 30 to 89%. There was no mandatory progression criteria unlike the INBUILD study where all the patients included had to validate progression criteria. In the other hand, the outcome observed in our patients seem more similar to the results of INBUILD. In that study, all patients had progressive fibrosis and the adjusted annual rate of FVC change was -80,8 ml per year in the nintedanib group but the study included other causes of non-IPF ILD with, in particular, a UIP pattern on the CT scan in half of the patients, unlike our study. The patients were also more severe with mean FVC of 64% in our patients' vs 72% in SENSICIS at the start of treatment.

Regarding tolerance, in SENSISCIS trial, the proportion of patients with any adverse event was 98.3% while 21% (4 patients) of our patients on nintedanib had no clinical-biological adverse effects. The main side effect found was diarrhea in 60.9% of our patients and 63,1% on nintedanib. Data are relatively comparable to those in the literature. Indeed regarding tolerance in SENSISCIS study, diarrhea was reported in 75.7% of the patients in the nintedanib group and was the most common adverse event. These results are relatively similar to ours. In SENSISCIS trial, diarrhea led to permanent treatment discontinuation in 6.9% of patients on nintedanib and 5.2% among our patients which is similar.

Concerning the patients who had to stop the treatment (3 patients), 2 of 3 were over 65 years old and one presented a disturbance of the liver function tests. The 2 patients who had to stop treatment due to digestive impairment did not receive MMF.

The other causes of stopping treatment in SENSISCIS trial were nausea in 2.1% of and vomiting in 1.4% versus none of our patients. Abdominal pain in 1% vs one patient among our (5.2%). The abnormal liver function tests were responsible for discontinuation of treatment in 2 patients (0.7%) and 1% of patients discontinued treatment for progression of ILD. Furthermore, weight loss was reported as an adverse event by 11.8% of patients in the nintedanib group vs 17,4% in our study[17]. In patients with progressive fibrosing ILDs, the effect of nintedanib on reducing FVC decline was not affected by the use of immunomodulatory therapies [18]. In INBUILD trial, the adverse event profile of nintedanib was similar between subjects who did and did not use immunomodulatory therapies at baseline or during treatment with the trial drug. For example, the most common side effect (diarrhea) was found in 69.2% of patients, ie 27 patients on immunomodulator and 66.6%, ie 195 patients on nintedanib alone.

We had too few patients on pirfenidone to draw any conclusions. All these patients had the common side effects. In the LOTUSS study, the most commonly reported sides effects were nausea, headache, and fatigue. 6 (9.5%) patients discontinued treatment. 3 patients due to skin involvement, one hypersensitivity with vomiting. No death occurs.

In our patients, the most common side effect was diarrhea in 2 patients without decrease or discontinuation of treatment. One patient discontinued treatment for photosensitivity 6 months after starting treatment.

The present study has important limitations. Data should be interpreted with caution because of the

retrospective nature of the study and the absence of a control group. The small number of our patients does not enable us to perform precise analyzes. The measure of DLCO decline should be interpreted with caution as more than half of the patients had associated PAH.

Overall, we cannot draw conclusions about the effectiveness of anti-fibrotic treatment due to small sample size and the retrospective design. On the other hand, the tolerance of the treatment in real-life seems similar or even better compared to the studies in the literature.

A national multicenter large retrospective study is underway in France and will assess more precisely the efficacy and tolerance of antifibrotic therapy in patients with SSc-ILD.

## References

- [1] C. Ferri *et al.*, « Systemic Sclerosis: Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in 1,012 Italian Patients », *Medicine*, vol. 81, n° 2, p. 139-153, mars 2002, doi: 10.1097/00005792-200203000-00004.
- [2] J. J. Solomon, A. L. Olson, A. Fischer, T. Bull, K. K. Brown, et G. Raghu, « Scleroderma lung disease », *European Respiratory Review*, vol. 22, n° 127, p. 6-19, mars 2013, doi: 10.1183/09059180.00005512.
- [3] V. D. Steen et T. A. Medsger, « Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002 », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 66, n° 7, p. 940-944, févr. 2007, doi: 10.1136/ard.2006.066068.
- [4] O. Distler *et al.*, « Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease », *Eur Respir J*, vol. 55, n° 5, p. 1902026, mai 2020, doi: 10.1183/13993003.02026-2019.
- [5] O. Kowal-Bielecka *et al.*, « Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis », *Ann Rheum Dis*, vol. 76, n° 8, p. 1327-1339, août 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
- [6] O. Distler, E. R. Volkman, A. M. Hoffmann-Vold, et T. M. Maher, « Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease », *Expert Review of Clinical Immunology*, vol. 15, n° 10, p. 1009-1017, oct. 2019, doi: 10.1080/1744666X.2020.1668269.
- [7] S. A. Antoniu, « Cyclophosphamide for scleroderma interstitial lung disease: TASHKIN DP, ELASHOFF R, CLEMENTS PJ *et al.* : Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. (2006) 354 (25):2655-2666. », *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 16, n° 3, p. 393-395, mars 2007, doi: 10.1517/13543784.16.3.393.
- [8] D. P. Tashkin *et al.*, « Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial », *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 4, n° 9, p. 708-719, sept. 2016, doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
- [9] L. Wollin *et al.*, « Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis », *Eur Respir J*, vol. 45, n° 5, p. 1434-1445, mai 2015, doi: 10.1183/09031936.00174914.
- [10] L. Richeldi *et al.*, « Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis », *N Engl J Med*, vol. 370, n° 22, p. 2071-2082, mai 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1402584.
- [11] H. Oku *et al.*, « Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: Different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis », *European Journal of Pharmacology*, vol. 590, n° 1-3, p. 400-408, août 2008, doi: 10.1016/j.ejphar.2008.06.046.
- [12] P. W. Noble *et al.*, « Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials », *The Lancet*, vol. 377, n° 9779, p. 1760-1769, mai 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
- [13] K. R. Flaherty *et al.*, « Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases », *N Engl J Med*, vol. 381, n° 18, p. 1718-1727, oct. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1908681.
- [14] O. Distler *et al.*, « Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease », *N Engl J Med*, vol. 380, n° 26, p. 2518-2528, juin 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1903076.
- [15] N. Acharya, S. K. Sharma, D. Mishra, S. Dhooria, V. Dhir, et S. Jain, « Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease—a randomised controlled trial », *Rheumatol Int*, vol. 40, n° 5, p. 703-710, mai 2020, doi: 10.1007/s00296-020-04565-w.
- [16] D. Khanna *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*, vol. 43, n° 9, p. 1672-1679, sept. 2016, doi: 10.3899/jrheum.151322.
- [17] J. R. Seibold *et al.*, « Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial », *Ann Rheum Dis*, vol. 79, n° 11, p. 1478-1484, nov. 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217331.
- [18] V. Cottin *et al.*, « Nintedanib and immunomodulatory therapies in progressive fibrosing interstitial lung diseases », *Respir Res*, vol. 22, n° 1, p. 84, déc. 2021, doi: 10.1186/s12931-021-01668-1.

## IV. Table and figures

*Table 1. Characteristics of the study population*

<b>Baseline characteristics</b>	<b>n (%) or mean +/- SD</b>
Mean Age at SSc diagnosis	48 ±15
Mean Age at ILD diagnosis	49,30±14
Time from SSc to ILD diagnosis	1,5±2
Female Sex (%)	13 (56,5)
Systemic sclerosis, type	
- Limited	17 (73,9)
- Diffuse	5 (21,7)
- Sine scleroderma	1 (4,3)
Raynaud	18 (78,3)
Smoking status	
- active	0 (0)
- ex-smoker	12 (52,2)
- never	6 (26,1)
- unknown	5 (21,7)
Digestive symptoms (%)	15 (65,2)
-GERD	15 (65,2)
-Esophageal dysmotility	4 (17,4)
-Microbial overgrowth	2 (8,6)
Autoantibodies (%)	
-Anti-Scl70	14 (60,8)
-Anti-PM/Scl	1 (4,3)
-Anti-ARN polymerase III	0
-Anti-centromere	0
-Others	3 (13)
-ANA without specificity	5 (21,7)
-0	3 (13)
<i>PH</i>	
<i>Cardiac US (PAPs &gt;35mmhg)</i> <i>(n=21)</i>	15 (71,4)
<i>RHC, n (%)</i> <i>(N=13)</i>	10 (76)
<i>Pam 20mmHg-34mmhg</i>	5 (50)
<i>Pam 35mmHg-45mmhg</i>	4 (40)
<i>Pam &gt;45mmHg</i>	1 (10)
Time from ILD diagnosis to initiation of AF (year)	6,7±5,1
Time from SSc diagnosis to initiation of AF (year)	7,6±9,3

**Table 2 Characteristics of additional examinations at the time of initiating antifibrotic treatment**

	<b>Cases with available data</b>	<b>Value</b>
<b>CT:</b> <i>Pattern</i> - Fibrotic NSIP - Indeterminate - UIP - NSIP	23	16 (69,6) 3 (13) 2 (8,7) 2 (8,7)
<i>Honeycombing</i>	23	3 (13)
<i>ILD Extent :</i> <20% >20%	23 23	1 (4,3) 22 (95,7)
<b>FVC :</b> <70% >70%	23	14 (69,9) 9 (39,1)
<b>Goh criteria</b> Limited (extent <20% and/or FVC>70%) Extensive (extent > 20% and/or FVC<70%)	23	1(4,3) 22(95,7)

**Table 3 Lung function characteristics at ILD diagnosis**

<b>PFT parameter</b>	<b>Cases with available data</b>	<b>mean±-SD</b>
FVC, L	23	2,8±0,8
FVC, %pred	22	75±17
TLC, L	22	4,3±1
TLC, %pred	22	75±14,8
DLCO, %	23	51±16,7
KCO, %	22	77±18,7

**Table 4 Patient characteristics at the initiation of antifibrotic treatment**

	<b>Value</b>	<b>Duration (mean)</b>
AF	23	663 ±300 (day)
Pirfenidone	19 (82,6)	
Nintedanib	4 (17,4)	
Smoking	0 (0)	
IS during last 12 months before AF		
-Mycophenolate mofetil	8 (34,7)	
-Cyclophosphamide	2 (8,6)	
-Rituximab	4 (17,4)	
-Tocilizumab	2 (8,6)	
Concomittant IS treatment with AF		
-corticosteroid	17 (73,9)	16±8,3
-Mycophenolate mofetil	7 (30,4)	N/A
-Cyclophosphamide	0 (0)	13±3,5
-Rituximab	5 (21,7)	13±13,8
-Tocilizumab	7 (30,4)	

**Table 5 Lung function parameter evolution with antifibrotic treatment**

<b>PFT parameter</b>	<b>At initiation of AF</b>	<b>After 3-6 months of AF</b>	<b>After 9-18 months of AF</b>
FVC, L	2,3±0,9 (n=23)	2,1± 0,6 (n=13)	2,2±0,9 (n=21)
FVC, %pred	64,5±19,2 (n=23)	62,6±13,9 (n=13)	62,2±20 (n=21)
TLC, L	3,9±1,3 (n=21)	3,9±1,5 (n=10)	3,9±1,3 (n=17)
TLC, %pred	66,4±18,2 (n=21)	64,8±18,5 (n=10)	64±16,2 (n=17)
DLCO, %	37,6±17,6 (n=20)	39±19,1 (n=12)	32,8±18,8 (n=18)
KCO, %	70,4±23,4 (n=20)	71,7±22,5(n=12)	60,4±24,6 (n=18)

Table 4

<b>Side effects</b>	<b>Total (n=23)</b>	<b>Nintedanib (n=19)</b>	<b>Pirfenidone (n=4)</b>
Nausea	5 (21,7)	4 (21)	1(25)
Dyspepsia	4 (17,4)	3 (15,8)	1 (25)
Abdominal pain	5 (21,7)	5 (26,3)	0 (0)
Diarrhea	14 (60,9)	12 (63,1)	2 (50)
- grade 1	7 (30,4)	5 (26,3)	2 (50)
- grade 2	5 (21,7)	5 (26,3)	0 (0)
- grade 3	2 (8,7)	2 (10,5)	0 (0)
fatigue	4 (17,4)	3 (15,8)	1 (25)
Weight loss	4 (17,4)	4 (21)	0 (0)
Skin rash	1 (4,3)	0	1 (25)
Bleeding	1 (4,3)	1 (5,3) <sup>1</sup>	0 (0)
Photosensitivity	1 (4,3)	0 (0)	1 (25)
Elevation of transaminases			
ASAT	2 (8,7)	2 (10,5)	0 (0)
<3 x ULN(n)	2 (8 ,7)	2 (10,5)	0 (0)
>3 x ULN(n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALAT	2 (8,7)	2 (10,5)	0 (0)
<3 x ULN(n)	2 (8 ,7)	2 (10,5)	0 (0)
>3 x ULN(n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Elevation of GGT	2 (8,7)	2 (10,5)	0 (0)
<3 x ULN(n)	2 (8 ,7)	2 (10,5)	0 (0)
>3 x ULN(n)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Elevation of ALK phosphatase	0	0	0
Elevation of bilirubin	1 (4,3)	1 (5,3)	0
<3 x ULN(n)	1 (4,3)	1 (5,3)	0
>3 x ULN(n)	0	0	0

<sup>1</sup> No anticoagulant treatment, gynecological bleeding



Table 5

<b>Diarrhea</b>	<b>MMF during AF treatment (n=7)</b>	<b>Without MMF during treatment (n= 16)</b>
Total	4 (57,1)	10 (62,5)
-nintedanib	3 (42,8)	9 (56,25)
-pirfenidone	1 (14,9)	1 (6,25)

Table 6

<b>Definitive discontinuation of AF</b>	<b>Definitive reduction in dosage of AF</b>
Total: 5 (21,7)	Total : 6 (26,1)
Pirfenidone: 1 (25)	Pirfenidone : 0 (0)
- photosensitivity: 1	
Nintedanib: 4 (21,1)	Nintedanib : 6 (26,1)
-weight loss: 1	
-uncontrolled diarrhea: 1	
-acute colitis: 1	
-cancer: 1	

Table 7

<b>Decline before AF (12months)</b>	<b>Mean+-SD</b>	<b>Decline after AF (12 months)</b>	<b>Mean +-SD</b>	<b>p</b>
$\Delta$ FVC (mL) (n=22)	-98,7 (440)	$\Delta$ FVC (mL) (n=21)	-94,7 (219)	0,45
$\Delta$ FVC (%) (n=22)	-3,7 (14,7)	$\Delta$ FVC (%) (n=21)	-2,6 (5,8)	0,45
$\Delta$ TLC (mL) (n=19)	-90 (530)	$\Delta$ TLC (mL) (n=17)	-74,118 (313)	0,95
$\Delta$ TLC (%) (n=19)	-1,5 (8,7)	$\Delta$ TLC (%) (n=17)	-1,5 (5,5)	0,92
$\Delta$ DLco (%) (n=17)	-4,9 (8,8)	$\Delta$ DLco (%) (n=19)	-3,6 (6)	0,95
$\Delta$ KCO (%) (n=17)	-4,4(12,6)	$\Delta$ KCO (%) (n=19)	-6,4 (9,7)	0,36

Figure 1

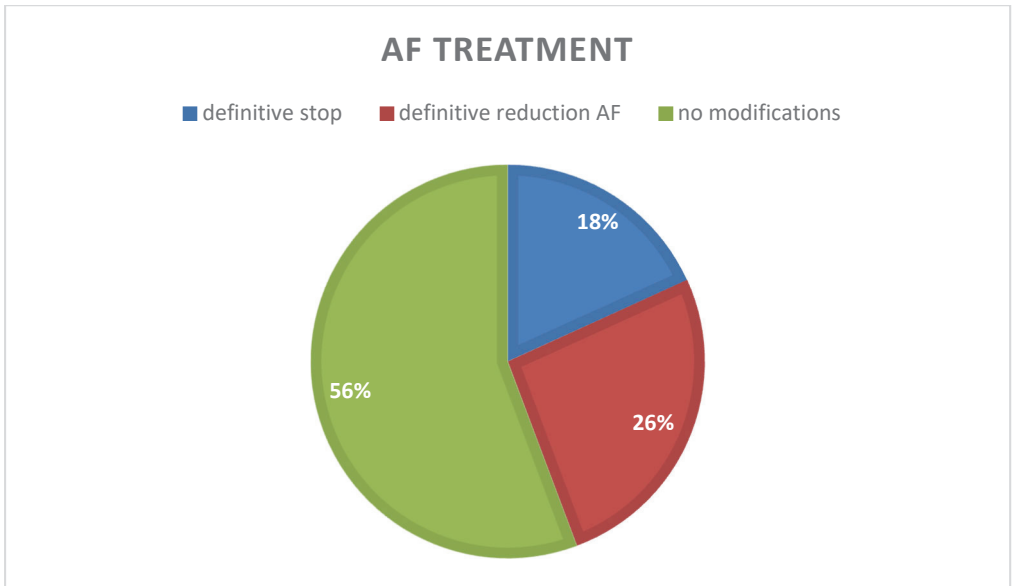


Figure 2

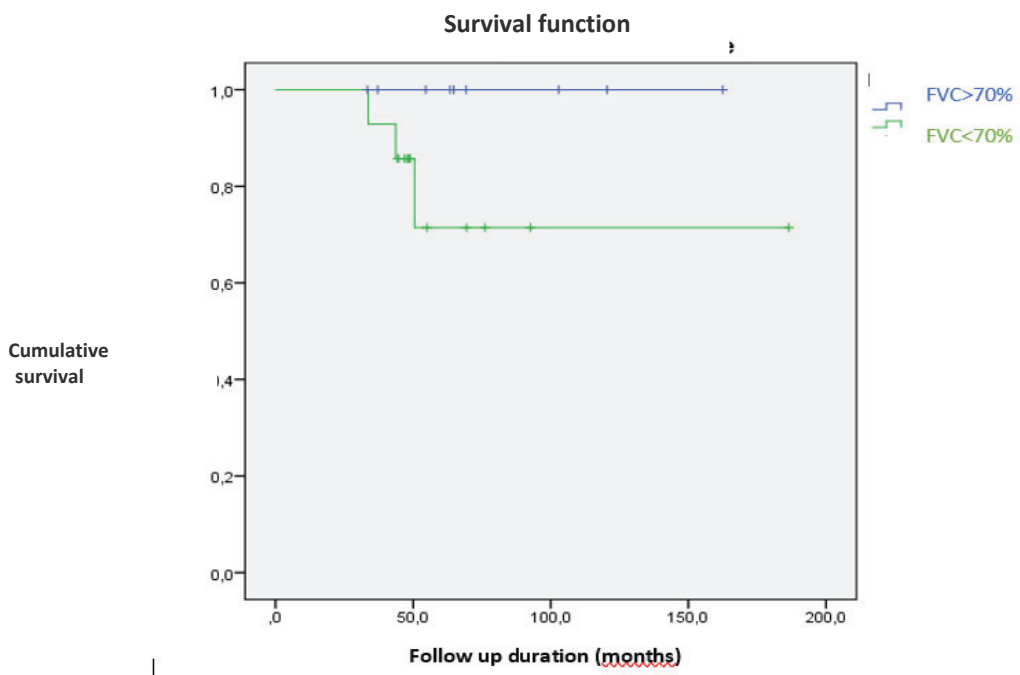
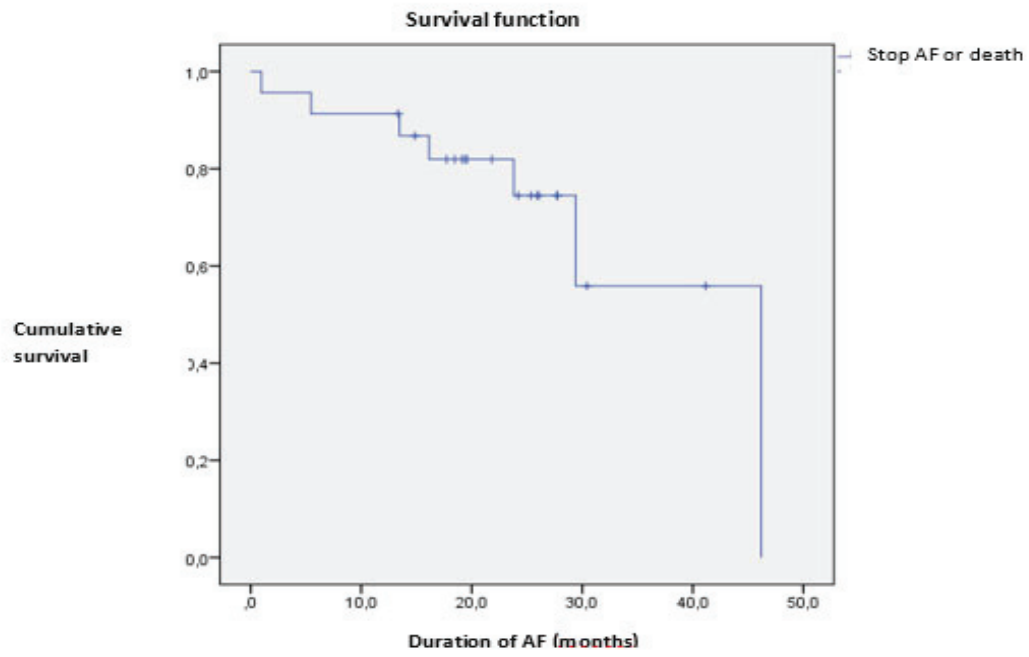


Figure 3



## V. Discussion

Notre étude est à notre connaissance la seule étude évaluant le traitement anti-fibrosant en vie réelle malgré son petit effectif. Nous nous sommes appuyés pour comparer sur 2 études principales : SENSCIS évaluant l'efficacité et la tolérance du nintédanib et LOTUSS évaluant la tolérance du pirféridone.

En résumé, en termes d'efficacité, on note une baisse de CVF de 90ml à 12 mois dans notre étude sachant que dans l'étude SENSCIS la baisse était de 52ml/an. La différence de résultat pourrait potentiellement s'expliquer par le fait que dans notre étude les patients avaient majoritairement une PID progressive au moment de l'introduction du traitement. Dans SENSCIS, il n'y avait pas de critères de progression obligatoires au moment de la randomisation. En revanche, les résultats semblent plus proches des résultats d'INBUILD. Dans cette étude, tous les patients avaient des critères de progression et le taux annuel ajusté de variation de la CVF était de -80,8 ml par an dans le groupe nintédanib mais l'étude incluait les autres causes de PID non FPI avec notamment un pattern UIP au scanner chez la moitié des patients contrairement à notre étude où la majorité des patients avait une présentation scanographique avec PINS fibrosante. Les patients étaient également plus sévères : CVF moyenne à 64% chez nos patients vs 72% dans SENSCIS au début du traitement.

Concernant la tolérance, dans SENSCIS, la proportion de patients avec tout événement indésirable était de 98,3% alors que 21% soit 4 patients de nos patients sous nintédanib n'ont eu aucun effet indésirable clinico-biologique.

Le principal effet secondaire retrouvé est la diarrhée chez 60,9% de nos patients. Nos données sont relativement comparables à celles de la littérature. En effet, concernant la tolérance dans l'étude SENSCIS, la diarrhée a été rapportée chez 75,7 % des patients du groupe nintédanib et a été l'événement le plus fréquent. Ces résultats sont relativement similaires aux nôtres. Dans SENSCIS, la diarrhée a entraîné un arrêt définitif du traitement chez 6,9 % des patients sous nintédanib et 5,2 % chez nos patients, ce qui est similaire.

Concernant les patients ayant dû arrêter le traitement, 2 sur 3 avaient plus de 65 ans et 1 sur 3 présentait une perturbation des tests de la fonction hépatique. Les 2 patients qui ont dû arrêter le traitement pour troubles digestifs n'ont pas reçu de mycophénolate mofétil.

Les autres causes d'arrêt de traitement dans SENSCIS étaient les nausées chez 2,1% des patients et les vomissements chez 1,4% versus aucun de nos patients, les douleurs abdominales chez 1% vs un patient parmi les nôtres, soit 5,2%. Toujours dans SENSCIS, les tests fonctionnels hépatiques anormaux ont été à l'origine de l'arrêt du traitement chez 2 patients, soit 0,7%, et 1% des patients ont arrêté le traitement pour progression d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Par ailleurs, la perte de poids a été rapportée comme un événement indésirable par 11,8 % des patients du groupe nintédanib vs 17,4 % dans notre étude [15].

Chez les patients atteints de PID fibrosantes progressives, l'effet du nintédanib sur la réduction du déclin de la CVF n'a pas été influencé par l'utilisation de thérapies immunomodulatrices [16]. Dans INBUILD, le profil d'effets indésirables du nintédanib était similaire entre les sujets qui utilisaient et n'utilisaient pas des thérapies immunomodulatrices au départ ou pendant le traitement avec le médicament à l'essai. A titre d'exemple, l'effet indésirable le plus fréquent (diarrhée) a été retrouvé chez 69,2% des patients soit 27 patients sous immunomodulateur et 66,6% soit 195 patients sous nintédanib seul.

Nous avons trop peu de patients sous pirféridone pour en tirer des conclusions. Nos patients ont tous eu les effets secondaires habituels. Dans LOTUSS, les effets secondaires les plus fréquemment signalés étaient les nausées, les maux de tête et la fatigue. Chez nos patients, l'effet indésirable le plus fréquent était la diarrhée chez 2 patients n'ayant pas motivé l'arrêt ni la baisse du traitement. Aucun patient n'a signalé de maux de tête. Une patiente a dû arrêter le traitement pour photosensibilité.

La présente étude présente des limites importantes. Les données doivent être interprétées avec prudence en raison du caractère rétrospectif de l'étude et de l'absence de groupe témoin. Le petit nombre de nos patients ne nous permet pas d'effectuer des analyses précises. La mesure de la diminution de la DLCO doit être interprétée avec prudence car plus de la moitié des patients avaient une HTAP associée.

Globalement, nous ne pouvons tirer aucune conclusion solide quant à l'efficacité du traitement anti-fibrosant pour les raisons évoquées ci-dessus. En revanche, la tolérance du traitement en vie réelle semble similaire aux études retrouvées dans la littérature.

Une étude nationale rétrospective multicentrique est en cours en France et permettra d'évaluer plus précisément l'efficacité et la tolérance des traitements anti fibrosants.

## Bibliographie

- [1] C. Ferri *et al.*, « Systemic Sclerosis: Demographic, Clinical, and Serologic Features and Survival in 1,012 Italian Patients », *Medicine (Baltimore)*, vol. 81, n° 2, p. 139-153, mars 2002, doi: 10.1097/00005792-200203000-00004.
- [2] A. Bergamasco, N. Hartmann, L. Wallace, et P. Verpillat, « Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease », *Clin. Epidemiol.*, vol. Volume 11, p. 257-273, avr. 2019, doi: 10.2147/CLEP.S191418.
- [3] C. Mihai et J. W. C. Tervaert, « Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n° 2, p. 319-324, févr. 2010, doi: 10.1136/ard.2008.102400.
- [4] F. Batteux, N. Kaviani, et A. Servettaz, « New insights on chemically induced animal models of systemic sclerosis », *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 23, n° 6, p. 511-518, nov. 2011, doi: 10.1097/BOR.0b013e32834b1606.
- [5] V. D. Steen et T. A. Medsger, « Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002 », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, n° 7, p. 940-944, févr. 2007, doi: 10.1136/ard.2006.066068.
- [6] A. J. Tyndall *et al.*, « Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n° 10, p. 1809-1815, oct. 2010, doi: 10.1136/ard.2009.114264.
- [7] V. Cottin *et al.*, « Epidemiology, Mortality and Healthcare Resource Utilization Associated With Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease in France », *Front. Med.*, vol. 8, p. 699532, août 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.699532.
- [8] V. Steen, « Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 62, n° 2, p. 97-99, févr. 2003, doi: 10.1136/ard.62.2.97.
- [9] S. R. Desai *et al.*, « CT Features of Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia », *Radiology*, vol. 232, n° 2, p. 560-567, août 2004, doi: 10.1148/radiol.2322031223.
- [10] P. I. Latsi et A. U. Wells, « Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma », *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 15, n° 6, p. 748-755, nov. 2003, doi: 10.1097/00002281-200311000-00011.
- [11] R. M. Shah, S. Jimenez, et R. Wechsler, « Significance of Ground-glass Opacity on HRCT in Long-term Follow-up of Patients With Systemic Sclerosis », *J. Thorac. Imaging*, vol. 22, n° 2, p. 120-124, mai 2007, doi: 10.1097/01.rti.0000213572.16904.40.
- [12] D. Bouros *et al.*, « Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients with Systemic Sclerosis and Their Relationship to Outcome », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 165, n° 12, p. 1581-1586, juin 2002, doi: 10.1164/rccm.2106012.
- [13] J. J. Solomon, A. L. Olson, A. Fischer, T. Bull, K. K. Brown, et G. Raghu, « Scleroderma lung disease », *Eur. Respir. Rev.*, vol. 22, n° 127, p. 6-19, mars 2013, doi: 10.1183/09059180.00005512.
- [14] V. D. Steen, C. Conte, G. R. Owens, et T. A. Medsger, « Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis », *Arthritis Rheum.*, vol. 37, n° 9, p. 1283-1289, août 1994, doi: 10.1002/art.1780370903.
- [15] V. Cottin et K. K. Brown, « Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD) », *Respir. Res.*, vol. 20, n° 1, p. 13, déc. 2019, doi: 10.1186/s12931-019-0980-7.
- [16] I. Marie *et al.*, « Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis », *Arthritis Rheum.*, vol. 45, n° 4, p. 346-354, août 2001, doi: 10.1002/1529-0131(200108)45:4<346::AID-ART347>3.0.CO;2-L.
- [17] N. S. L. Goh *et al.*, « Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A Simple Staging System », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 177, n° 11, p. 1248-1254, juin 2008, doi: 10.1164/rccm.200706-877OC.
- [18] D. Khanna *et al.*, « Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: How to Incorporate Two

Food and Drug Administration–Approved Therapies in Clinical Practice », *Arthritis Rheumatol.*, vol. 74, n° 1, p. 13-27, janv. 2022, doi: 10.1002/art.41933.

- [19] N. S. Goh *et al.*, « Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis: PULMONARY FUNCTION TRENDS IN SSc-ASSOCIATED ILD », *Arthritis Rheumatol.*, vol. 69, n° 8, p. 1670-1678, août 2017, doi: 10.1002/art.40130.
- [20] O. Distler *et al.*, « Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease », *Eur. Respir. J.*, vol. 55, n° 5, p. 1902026, mai 2020, doi: 10.1183/13993003.02026-2019.
- [21] O. Distler, E. R. Volkman, A. M. Hoffmann-Vold, et T. M. Maher, « Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease », *Expert Rev. Clin. Immunol.*, vol. 15, n° 10, p. 1009-1017, oct. 2019, doi: 10.1080/1744666X.2020.1668269.
- [22] O. Kowal-Bielecka *et al.*, « Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 76, n° 8, p. 1327-1339, août 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
- [23] E. Hachulla *et al.*, « French recommendations for the management of systemic sclerosis », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 16, n° S2, p. 322, juill. 2021, doi: 10.1186/s13023-021-01844-y.
- [24] S. A. Antoniu, « Cyclophosphamide for scleroderma interstitial lung disease: TASHKIN DP, ELASHOFF R, CLEMENTS PJ *et al.* : Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med.* (2006) 354 (25):2655-2666. », *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 16, n° 3, p. 393-395, mars 2007, doi: 10.1517/13543784.16.3.393.
- [25] D. P. Tashkin *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.*, vol. 4, n° 9, p. 708-719, sept. 2016, doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
- [26] L. Wollin *et al.*, « Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis », *Eur. Respir. J.*, vol. 45, n° 5, p. 1434-1445, mai 2015, doi: 10.1183/09031936.00174914.
- [27] L. Richeldi *et al.*, « Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 22, p. 2071-2082, mai 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1402584.
- [28] H. Oku *et al.*, « Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: Different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 590, n° 1-3, p. 400-408, août 2008, doi: 10.1016/j.ejphar.2008.06.046.
- [29] P. W. Noble *et al.*, « Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials », *The Lancet*, vol. 377, n° 9779, p. 1760-1769, mai 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
- [30] T. E. King *et al.*, « A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 22, p. 2083-2092, mai 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1402582.
- [31] A. U. Wells *et al.*, « Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 5, p. 453-460, mai 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9.
- [32] O. Distler *et al.*, « Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n° 26, p. 2518-2528, juin 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1903076.
- [33] N. Acharya, S. K. Sharma, D. Mishra, S. Dhooria, V. Dhir, et S. Jain, « Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease—a randomised controlled trial », *Rheumatol. Int.*, vol. 40, n° 5, p. 703-710, mai 2020, doi: 10.1007/s00296-020-04565-w.
- [34] D. Khanna *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.*, vol. 43, n° 9, p. 1672-1679, sept. 2016, doi: 10.3899/jrheum.151322.





Nom, prénom du candidat : AYDINDAG Denise

## CONCLUSIONS

### ETUDE EN VIE REELLE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU TRAITEMENT ANTIFIBROSANT CHEZ LES PATIENTS AVEC SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie rare dans laquelle des manifestations viscérales peuvent survenir, notamment des manifestations périphériques vasculaires, digestives, cardiopulmonaires et rénales. Elle se caractérise par des anomalies de la microcirculation et des lésions de fibrose cutanée et/ou viscérale.

La prévalence de l'atteinte pulmonaire dans la sclérodémie est diversement appréciée. Dans les séries cliniques, 25 à 50 % des patients présentent une pneumopathie interstitielle diffuse cliniquement significative et environ 13 % une atteinte sévère. L'atteinte pulmonaire est la cause principale de décès.

Dans les formes dites progressives, il est actuellement recommandé de débiter un traitement immunosuppresseur par mycophénolate mofétil (MMF) ou cyclophosphamide. D'autres immunosuppresseurs peuvent être proposés en cas d'échec. Un phénotype fibrosant et progressif existe malgré le traitement immunosuppresseur, avec un déclin progressif de la capacité vitale forcée (CVF), meilleur biomarqueur de l'évolution de l'atteinte interstitielle, engendrant le pronostic vital.

L'étude SENSICIS, étude en double-aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement anti-fibrosant par nintédanib, est un inhibiteur de la tyrosine kinase recommandé dans les fibroses pulmonaires idiopathiques (FPI) qui a démontré une réduction du déclin annuel de la CVF chez les patients traités par nintédanib avec une différence de 41,0 ml par an par comparaison au groupe placebo. Le déclin moyen annuel de la CVF était de -52,4 ml par an dans le groupe nintédanib et de -93,3 ml par an dans le groupe placebo. Des diarrhées ont été rapportées chez 75% des malades ayant reçu le nintédanib.

La pirféridone, un inhibiteur de la TGF-B également recommandé dans la FPI, a démontré une bonne tolérance chez les patients avec ScS, et est souvent utilisé dans les formes progressives en cas de contre-indication ou intolérance au nintédanib mais en dehors d'une autorisation de mise sur le marché.





Le traitement anti-fibrosant (nintédanib ou pirféridone) est utilisé au centre de référence national depuis 2018 dans les formes fibrosantes et progressives. Aucune étude en vie réelle n'a pas été rapporté au jour de cette thèse. Nous rapportons l'expérience du traitement anti-fibrosant en vie réelle.

Les principaux objectifs de cette étude étaient de 1) décrire les caractéristiques cliniques, fonctionnelles et radiologique des patients sous traitement anti-fibrosant; 2) évaluer la fonction pulmonaire à l'initiation et pendant le suivi et 3) évaluer la tolérance du traitement anti-fibrosant.

Les patients étaient considérés comme éligibles s'ils étaient suivis pour une ScS avec atteinte pulmonaire et avaient été traités par un anti-fibrosant (nintédanib ou pirféridone) avant octobre 2021.

Au total, 23 patients étaient inclus dans l'étude (56,5 % des femmes) parmi lesquels 19 patients ont reçu un traitement par nintédanib et 4 par pirféridone. 17 patients avaient une forme limitée, 5 patients avaient une forme cutanée diffuse et 1 seul sans atteinte cutanée. L'âge moyen au diagnostic de la ScS était de 48 ans ( $\pm$  15) et au diagnostic de PID de 49 ( $\pm$  14) ans. La majorité des patients avaient une CVF <70%, témoignant plutôt des formes sévères associés à un mauvais pronostic. Une pneumopathie interstitielle non-spécifique à l'imagerie existait chez 16 des patients, alors qu'un aspect de pneumopathie interstitielle commune était présent chez seulement 2 patients.

Le délai entre le diagnostic de ScS et le début du traitement anti-fibrosant était en moyenne de 7,6 ( $\pm$ 9,3) ans. A 9-18 mois d'initiation du traitement AF, le déclin moyen de la CVF était de -94,7 L. 3 patients sont décédés.

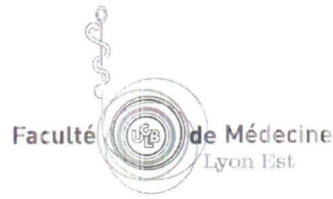
La tolérance était acceptable chez les patients. La diarrhée était l'effet secondaire le plus fréquent. Il a été rapporté chez 14 patients (60,9%). Parmi ces patients, 13 étaient sous nintédanib (57,9%) et 1 sous pirféridone (25%). Chez la moitié des patients, les diarrhées étaient de grade 1, 35,7% de grade 2 et 14,3% de grade 3. Parmi les patients sous nintédanib, la majorité était de grade 2. La diarrhée a été à l'origine de l'arrêt du traitement pour 1 patient.

7 patients sous anti-fibrosant étaient simultanément sous MMF. Parmi ces patients, 57,1% ont présenté des diarrhées versus 62,5% chez les patients ne recevant pas de MMF. 3 patients ont dû arrêter définitivement le nintédanib à cause d'une perte de poids importante, une hémorragie d'origine gynécologique ou diarrhée incontrôlée.

Par ailleurs, 1 patient a arrêté la pirféridone en raison d'une photosensibilité.


Il n'y avait pas d'anomalie biologique significative sous traitement.

Au total, le déclin de la CVF paraît plus important que dans l'étude SENSICIS et cela est possiblement expliqué par le fait que seules les PID fibrosantes et progressives ont été traitées dans notre centre contrairement à l'étude. La tolérance était relativement comparable avec un taux de diarrhées presque similaire dans notre étude. Toutefois, du fait du design rétrospectif et du faible effectif, nos données ne permettent pas de tirer une conclusion robuste, et devront être complétées des cohortes prospectives de plus grand effectif.




Une étude rétrospective multicentrique nationale est en cours en France et permettra d'évaluer l'efficacité et la tolérance de manière plus précise.

**Le Président de la thèse,**  
*Nom et Prénom du Président*  
*Cachet et Signature*

  
P. JF Porives

**Vu :**  
**Pour le Président de l'Université,**  
**Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est**



  
**Professeur Gilles RODE**  
Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le **07 JAN. 2022**



AYDINDAG Denise : **ETUDE EN VIE REELLE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU TRAITEMENT ANTI-FIBROSANT CHEZ LES PATIENTS AVEC SCLERODERMIE SYSTEMIQUE**

**RESUME** : La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie rare dans laquelle des manifestations viscérales peuvent survenir, notamment des manifestations périphériques vasculaires, digestives, cardiopulmonaires et rénales. Elle se caractérise par des anomalies de la microcirculation et des lésions de fibrose cutanée et/ou viscérale. L'atteinte pulmonaire est la cause principale de décès. Dans les formes dites progressives, il est actuellement recommandé de débuter un traitement immunosuppresseur par mycophénolate mofétil (MMF). Le traitement anti-fibrosant (nintédanib ou pirféridone) est utilisé au centre de référence national depuis 2018 dans les formes fibrosantes et progressives. Aucune étude en vie réelle n'a pas été rapporté au jour de cette thèse. Nous rapportons l'expérience du traitement anti-fibrosant en vie réelle.

Les principaux objectifs de cette étude étaient de 1) décrire les caractéristiques cliniques, fonctionnelles et radiologiques des patients sous traitement anti-fibrosant ; 2) évaluer la fonction pulmonaire à l'initiation et pendant le suivi et 3) évaluer la tolérance du traitement anti-fibrosant.

Les patients étaient considérés comme éligibles s'ils étaient suivis pour une ScS avec atteinte pulmonaire et avaient été traités par un anti-fibrosant (nintédanib ou pirféridone) débuté avant novembre 2020 et pour une durée d'au moins un an sauf si arrêt pour mauvaise tolérance. Au total, 23 patients étaient inclus dans l'étude (56,5 % des femmes) parmi lesquels 19 patients ont reçu un traitement par nintédanib et 4 par pirféridone. A 9-18 mois d'initiation du traitement anti-fibrosant, le déclin moyen de la CVF était de -94,7mL. 3 patients sont décédés. La tolérance était acceptable chez les patients. La diarrhée était l'effet secondaire le plus fréquent. Il a été rapporté chez 14 patients (60,9%). Parmi ces patients, 12 étaient sous nintédanib (63,1%) et 2 sous pirféridone (50%). La diarrhée a été à l'origine de l'arrêt du traitement pour 1 patient. 3 patients ont dû arrêter définitivement le nintédanib pour effet secondaire non acceptable.

Au total, le déclin de la CVF paraît plus important que dans l'étude SENSICIS et cela est possiblement expliqué par le fait que majoritairement des PID fibrosantes et progressives ont été traitées dans notre centre contrairement à l'étude. La tolérance était relativement comparable avec un taux de diarrhées presque similaire dans notre étude. Toutefois, du fait du design rétrospectif et du faible effectif, nos données ne permettent pas de tirer une conclusion robuste, et devront être complétées des cohortes prospectives de plus grand effectif.

**MOTS CLES** : Sclérodémie systémique, pneumopathie interstitielle diffuse, anti-fibrosant, progression.

**JURY** :

Président : Monsieur le Professeur Mornex Jean François  
Membres : Monsieur le Professeur Cottin Vincent  
Monsieur le Professeur Hot Arnaud  
Monsieur le Docteur Nasser Mouhamad

DATE DE SOUTENANCE : 17 février 2022

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 21 rue Victor Hugo 69002 Lyon

VOTRE EMAIL : denise.aydindag@chu-lyon.fr