



Faculté de médecine

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
Par

Camille MERCIER

Née le 8 septembre 1994 à Compiègne (60)

TITRE

Pertinence clinique de l'échographie thoracique pour le diagnostic
précoce de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la
sclérodermie systémique - étude pilote - PRECOSS

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2022 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT, Médecine Interne et Immunologie Clinique,
Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de médecine – Tours

Docteur Benjamin THOREAU, Médecine Interne et Immunologie Clinique, PHC, Hôpital Cochin –
AP-HP

Docteur Anne-Laure PITON, Médecine Interne et Immunologie Clinique, CCA, Faculté de Médecine –
Bordeaux

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de médecine – Tours

Docteur Elisabeth DIOT, Médecine Interne et Immunologie Clinique, PH, CHU – Tours

Pertinence clinique de l'échographie thoracique pour le diagnostic précoce de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique - étude pilote - PRECOSS

Résumé

Objectif : La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est la principale cause de mortalité dans la Sclérodermie Systémique (ScS). Dans les séries autopsiques, sa prévalence est très élevée. Le scanner pulmonaire (TDM-Tx), examen de référence pour son diagnostic, pourrait manquer de sensibilité. L'échographie thoracique (ET) est une technique émergente pour le diagnostic de PID. L'objectif principal était de décrire la prévalence d'un syndrome interstitiel échographique chez des patients atteints de ScS ayant un TDM-Tx et des EFR normaux.

Méthodes : Dans une étude transversale, monocentrique, 30 patients atteints de ScS et ayant un TDM-Tx normal, une CVF > 80% et une DLCO > 70% ont été inclus. Des auto-questionnaires, une échocardiographie, des EFR (spirométrie, pléthysmographie, mesure de DLCO, oscillométrie) et une épreuve fonctionnelle à l'exercice étaient réalisés. Une ET était effectuée par deux opérateurs, en aveugle. Les patients étaient classés en deux groupes en fonction de la présence (INT+) ou non (INT-) d'un syndrome interstitiel échographique défini par une somme des lignes B $\geq$ 10 dans l'ensemble des aires thoraciques et/ou une épaisseur de la ligne pleurale > 3mm sur au moins une aire thoracique et/ou un score d'irrégularité de la ligne pleurale > 16%.

Résultats : Douze patients sur 30 (40%) étaient INT+. Il existait une très bonne concordance inter-observateurs de l'ET (Coefficient de Kappa = 0,93 [IC à 95% 0,79-1,00]) pour le diagnostic du syndrome interstitiel. Les patients INT+ étaient plus jeunes (37 ans vs 53 ans, $p=0,009$), avaient un délai d'évolution plus court (9 mois vs 114 mois, $p=0,016$) et plus souvent des pittings scars ($n=7/12$ (58,3%) vs $3/18$ (16,7%), $p=0,045$). Ils avaient une CVF (102 vs 110%, $p=0,009$), un VEMS (99 vs 108%, $p=0,010$), une CPT (114 vs 122%, $p=0,042$) et une réactance du système respiratoire plus bas (-0,13 vs -0,10 kPa.s.L⁻¹, $p=0,046$), alors que la DLCO ainsi que la ventilation d'espace mort et la SPO₂ à l'exercice étaient similaires.

Conclusion : L'ET a mis en évidence un syndrome interstitiel pulmonaire chez 12/30 patients atteints de ScS sans PID avérée. Les patients INT+ présentaient des anomalies fonctionnelles compatibles avec une PID débutante ou minime. Une étude longitudinale pourra définir si ces patients développent ultérieurement des lésions de PID détectables par la TDM-Tx.

Clinical relevance of lung echography for the early diagnosis of diffuse interstitial lung disease associated with systemic sclerosis – Pilot study - PRECOSS

Abstract

Objective: Diffuse interstitial lung disease (ILD) is the leading cause of death in systemic sclerosis (SSc). In autopsy series, its prevalence is very high. The gold standard for its diagnosis, high-resolution computed tomography (HRCT), may lack sensitivity. Lung ultrasound (LUS) is an emerging technique for the diagnosis of ILD. The main objective of this project was to describe the prevalence of an ultrasound interstitial syndrome in SSc patients with normal HRCT and PFT.

Methods: In a cross-sectional, single-center study, 30 SSc with a normal HRCT, FVC > 80% and DLCO > 70% were included. Self-questionnaires, echocardiography, PFT (spirometry, plethysmography, DLCO measurement, oscillometry) and a cardiopulmonary exercise testing were performed. LUS was performed by two blinded operators. Patients were classified into two groups according to the presence (INT+) or absence (INT-) of an ultrasound interstitial syndrome defined as sum of B-lines in all thoracic areas was ≥ 10 and/or pleural line thickness > 3 mm on at least one thoracic area and/or pleural line irregularity score (IP) >16%.

Results: Twelve of the thirty patients (40%) were INT+. There was a very good inter-reader agreement for the diagnosis of the LUS interstitial syndrome (Kappa coefficient = 0.93 [95% CI 0.79-1.00]). INT+ patients were younger (37 years vs 53 years, $p=0.009$), had a shorter time to progression (9 months vs 114 months, $p=0.016$) and more often had pitting scars ($n=7/12$ (58.3%) vs $3/18$ (16.7%), $p=0.045$). They had lower FVC (102 vs 110%, $p=0.009$), FEV1 (99% vs 108%, $p=0.010$), TLC (114 vs 122%, $p=0.042$) and reactance of the respiratory system (-0.13 vs -0.1010 kPa.s.L⁻¹, $p=0.046$). DLCO and exertional dead space ventilation and SPO2 were similar.

Conclusion: LUS showed ultrasound interstitial syndrome in 12/30 patients with SSc without HRCT-defined ILD. INT+ patients had differences in lung function consistent with early or minimal ILD. A longitudinal study may define whether these patients subsequently will develop ILD lesions detectable by HRCT.

Key words: Systemic sclerosis, Interstitial lung disease, Lung ultrasound, Cardiopulmonary exercise testing

Mots clés : Sclérodémie systémique, Pneumopathie interstitielle diffuse, Échographie thoracique, Exploration fonctionnelle à l'exercice

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GUILLEUX Valérie Immunologie

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VIUILLAUUE-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLUO Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINOX Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition 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 donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur François Maillot, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, veuillez croire en l'expression de ma gratitude et de mon profond respect. Merci pour votre accompagnement et pour l'attention particulière que vous me portez ainsi qu'à chacun de vos étudiants.

A Monsieur le Professeur Sylvain Marchand-Adam, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre aide dans la relecture des scanners.

A Monsieur le Professeur Laurent Plantier, je vous remercie très sincèrement pour votre aide dans la construction de ce projet, pour votre esprit critique et scientifique. Merci pour ces séances de rédactions toujours éprouvantes mais fortement enrichissantes.

Au Docteur Elisabeth Diot, merci infiniment de m'avoir fait confiance pour mener à bien ce si beau projet. Merci pour votre encadrement, votre enseignement, votre disponibilité et votre bienveillance au cours de ce travail et dans ma formation de médecin.

Au Docteur Benjamin Thoreau, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je te remercie pour ton aide si précieuse dans la réalisation des statistiques et pour l'ensemble de tes conseils avisés. J'espère que nous pourrons dans le futur, continuer à travailler ensemble sur de nouveaux projets.

Au Docteur Anne-Laure Piton, merci sincèrement d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse après avoir été ma co-interne lors de mon premier semestre. Tu es à mes yeux un modèle de courage et d'empathie qui inspire plus d'un jeune médecin.

Aux personnes ayant collaboré à la réalisation de cette étude,

Aux Docteurs Thomas Flament et Sylvie Legué, pour leur aide inestimable dans la réalisation des échographies thoraciques, leurs soirées passées à la relecture et leur disponibilité.

Au Docteur Arthur Pearson, pour son aide dans la réalisation et l'interprétation des scanners.

A Maeva Dieu, sans qui ce travail aurait été impossible, merci pour ton professionnalisme et ton investissement.

Je remercie **Monsieur le Professeur Patrice Diot** pour sa relecture attentive.

Aux personnes ayant contribué à ma formation,

Au Docteur Dominique Mazingarde, pour m'avoir enseigné la curiosité et qu'il faut toujours chercher à approfondir ses connaissances.

Aux différentes équipes médicales et paramédicales du CHU de Tours, du CHRO et du CH de Blois. Merci pour ces semestres remplis de souvenirs. Pour l'expérience et le partage des médecins rencontrés, la gentillesse et la patience des IDE formant petit à petit le médecin que j'aspire à devenir.

Plus particulièrement,

A l'équipe médicale du service de médecine interne du CHU de Tours, alliant encadrement et bonne humeur. Merci Adrien, Nicole, Alexandra, Julie, Stéphanie et Hélène pour ces semestres riches en expériences.

A l'équipe médicale du service de Médecine interne de Blois, à Maelle, Jeremy, Katia et Iskra. A Bertrand pour son souci constant du bien-être des internes et pour son oreille toujours attentive.

A mes amis,

A Myrto, pour cette amitié et cette complicité qui durent depuis de nombreuses années, qui malgré la distance et les kilomètres ne changent pas. Merci pour ta relecture attentive de cette thèse.

A Julie-Flore, pour l'honnêteté, le franc-parler et l'humour qui te caractérise. A cette amitié sincère remplie de rires, de fraises et de sushis.

A Cocontrome, vous êtes les amis qui deviennent la famille. Merci pour cette amitié née sur les bancs de la fac. Chacun à votre manière, vous avez rendu mes années d'externat exceptionnelles et continuez à embellir ma vie. A Sarah, pour ton sourire communicatif, Chloé pour ta capacité à nous rassembler, Morgane pour être toujours à l'écoute, Mickael pour être un doudou, Paul pour ton grain de folie, Elias pour être toi tout simplement, Raphael pour ton âme d'enfant, Mathias pour ton caractère, Augustin pour ton humour sarcastique, Giacc qui nous manque, Anaïs CF, Murat-Can, Gabriel, Amine, Come, Hugo, Mathieu, Remi et Leny.

A Marion, pour l'évidence de notre amitié. A cette douceur et cette joie de vivre qui te caractérise, merci d'avoir illuminé mes journées depuis cette deuxième année de médecine.

A Anaïs, pour la femme inspirante et forte que tu es. Toujours brillante d'idées, de créations et de générosité, merci pour cette amitié sans égale et incomparable.

A la traquenard team, c'est par votre présence que Tours est devenue ma nouvelle maison. Aux bons moments partagés : des apéros aux sorties vélos, des vacances au ski aux raclettes présidentielles. Marc-Antoine, pour ces trajets Blois-Tours propices aux idées de génies, Marie P pour partager un verre, Margaux pour l'expertise vestimentaire indispensable, Marie A et Thomas C sur qui on peut toujours compter, Thomas S, Jessica, Charlotte et Arthur pour être toujours partants.

A Juliette, ce coup de foudre amical, j'aurai aimé savoir écrire quelques vers pour te dire le bonheur et la joie de t'avoir à mes côtés.

A Nicolas, pour me faire rire depuis tant d'années tout simplement.

A Cassandre, à cette amitié qui traverse les années, partageant les bons moments et encaissant les moins bons. Ta présence, d'abord à Amiens puis à Tours, est une évidence à mes yeux.

A Mathilde, pour cette rencontre née de mon premier jour d'internat qui est rapidement devenue une amitié inébranlable. A ces stages ensemble, ces sorties courses à pied ou bien jeux de société et à toutes nos longues discussions.

A Charlotte N, Lola, Yan-Min, pour cette amitié née des périodes sombres de la réanimation COVID.

A Charlotte D et Yoann, aux apéros et aux moments partagés. Au plaisir, d'être ensemble.

A Paul DC, pour ta bonne humeur communicative et à **Marion P**, pour ta spontanéité, merci de m'avoir supportée en stage ces derniers mois.

A mes co-internes qui m'ont accompagnée durant ces différents stages : Léa, Nived, Alexandre B, Valentin, Ségolène, Paul R, Nicolas D, Paul C.

A ma famille,

A mes parents, merci de votre aide constante, de toutes les manières possibles. Cette thèse est le reflet de mes années d'études que j'ai pu réaliser grâce à vous. Merci pour votre amour.

Maman, toi qui as toujours cru en moi, merci pour ton soutien sans faille. Merci de toujours trouver les mots dans les moments de doute.

Papa, tu m'as transmis ta vocation et tes valeurs, j'espère aujourd'hui te rendre fier. A mes yeux, il n'y aura toujours qu'un seul et unique Docteur Mercier.

A Thomas et Antoine, qui malgré vos caractères, êtes des exemples pour votre petite sœur.

A Chloé, pour ta gentillesse, pour rendre Thomas heureux et supportable.

A l'ensemble de ma famille, sans qui je ne serai pas qui je suis aujourd'hui. Votre présence signifie tellement à mes yeux. Une pensée plus particulière à Laurence ma marraine, synonyme de bienveillance et de tendresse, à Marie-Odile, ma marraine de cœur, je serai toujours ta trou-de-souris. A Anne-Sophie, pour ta confiance et à Raphael qui m'apprend à grandir.

A Caroline, Bernard, Lorène, Raphael et Juliette, merci de m'accueillir dans votre si jolie famille.

Et à Thibault, merci de remplir chacune de mes journées d'amour et de bonheur. A toutes nos futures journées à venir. Je t'aime.

*À Michel,
À ton amour de la vie et de la médecine.*

Abréviations

- ACR: American College of Rheumatology
- AX: area under the reactance curve
- CPET: cardiopulmonary exercise testing
- DLCO: diffusing capacity for carbon monoxide
- DLCOc: hemoglobin-corrected transfer coefficient for carbon monoxide
- EUSTAR: European Scleroderma Trial Research group
- FEV1: forced expiratory volume in 1 sec
- Fres: resonance frequency
- FRC: functional residual capacity
- FVC: forced vital capacity
- HRCT: high-resolution computed tomography
- ICC: intra-class correlation coefficient
- ILD: interstitial lung disease
- INT: ultrasound interstitial syndrome
- INT +: presence of ultrasound interstitial syndrome
- INT -: without ultrasound interstitial syndrome
- IOS: impulse oscillometry
- IP: pleural line irregularity score
- LUS: lung ultrasound
- LVEF: left ventricle ejection fraction
- mMRC: modified medical research council
- mRSS: modified Rodnan skin score
- PAH: pulmonary arterial hypertension
- PFT: pulmonary function tests
- PtcCO₂: Transcutaneous CO₂ partial pressure (PtcCO₂)
- Rrs5: respiratory system resistance at 5 Hz
- Rrs20: respiratory system resistance at 20 Hz
- SpO₂: peripheral capillary oxygene saturation
- SSc: systemic sclerosis
- dcSSc: diffuse cutaneous SSc
- lcSSc: limited cutaneous SSc
- TLC: total lung capacity
- VCO₂: carbon dioxide production
- Vd/Vt: dead space ventilation
- VO₂: oxygen uptake
- VR: ventilatory reserve
- VT1: first ventilatory threshold
- Xrs5: respiratory system reactance at 5 Hz

Table des matières

Abréviations	13
1. Introduction.....	15
2. Methods.....	16
2.1. Study design and study population	16
2.2. Intervention.....	17
2.2.1. Patient characteristics.....	17
2.2.2. High-resolution computed tomography.....	18
2.2.3. Echocardiography.....	18
2.2.4. Pulmonary function tests	19
2.2.5. Lung ultrasound.....	19
2.2.6. Cardiopulmonary exercise testing.....	20
2.2.7. Statistical analysis	20
3. Results.....	21
3.1. Baseline characteristics	21
3.2. Diagnostic of INT and inter-rater agreement	23
3.3. Association between INT status and lung function.....	25
4. Discussion	29
5. Conclusion	31
Bibliography	32
Annex.....	37

1. Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune systemic disease leading to the development of fibrosis and vessel obliteration in affected organs including the lungs (1). The diagnosis of SSc is based on the criteria of the American College of Rheumatology (ACR) (2). SSc is classified into limited or diffuse forms based on extension of skin changes (3).

SSc-related lung disease includes 1- fibrotic diffuse interstitial lung disease (SSc-ILD) and 2- pulmonary arterial hypertension (PAH). SSc-ILD is a common and severe complication of SSc (4,5), and is the leading cause of death in SSc (4,6). The 5-year survival of patients with SSc is 85% for all forms combined (7). It is only 38% in patients with diffuse cutaneous SSc (dcSSc)-associated ILD (8). SSc-ILD develops most commonly during the first 5 years of the disease (8). SSc-ILD typically presents as an excessive shortness of breath (dyspnea) on exertion and chronic cough. In advanced forms, SSc-ILD leads to respiratory failure.

The main objective of SSc-ILD treatment is to minimise development of fibrotic lesions, which are mostly irreversible. SSc-ILD requires an early diagnosis, that is supported by recent major advances in treatment. Current and future anti-fibrotic therapies represent a major source of hope for patients with SSc-ILD (9,10). According to the European Scleroderma Trial Research group (EUSTAR), routine screening for SSc-ILD is required for all patients with SSc (11).

Diagnosis of SSc-ILD relies on high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest. HRCT is the gold standard for detecting and quantifying ILD (ground glass opacities, reticular pattern and traction bronchiectasis) (12). This technique is not preferable for repetitive use as being based on radiations. There is thus a need to develop new non-ionizing techniques for the early diagnosis of SSc-ILD (13).

In addition to HRCT, staging of SSc-ILD relies on pulmonary function tests (PFT). PFT aim to highlight two phenomena: 1- change in the mechanical properties of the lungs (mostly reduction of lung compliance) and 2- alteration in pulmonary gas exchange. PFT have low sensitivity for detecting SSc-ILD, especially in early and mild cases (14). The staging criteria for SSc-ILD (**Annex 1**), proposed by Goh, combine data from both HRCT and PFT (15).

Lung Ultrasound (LUS) is an emerging technique for ILD diagnosis. LUS is not based on radiation, quick, inexpensive, and easily accessible. Finally, LUS does not require the patient's cooperation. The ultrasound interstitial syndrome comprises three main signs: B-lines, irregularity and thickening of the pleural line. Each of these signs correlates with severity of SSc-ILD on HRCT, and with severity of respiratory function impairment assessed by PFT (16–18). Recently, the potential of LUS for the early diagnosis of SSc-ILD was suggested : among 20 patients with SSc, 9 had SSc-ILD diagnosed with HRCT and LUS, and 2 patients had a LUS interstitial syndrome but normal HRCT (19).

We hypothesized that LUS allowed the identification of patients with early SSc-ILD under the threshold of detection by HRCT. The main objective of this pilot study was to describe the prevalence of the ultrasound interstitial syndrome (INT) in patients with SSc with normal HRCT and lung function. The secondary objectives were to determine if INT was associated with respiratory symptoms, alteration in lung mechanics, and alteration in pulmonary gas exchange at rest and at exercise.

2. Methods

2.1. Study design and study population

A prospective, cross-sectional, monocentric study was carried out at Tours University Hospital, France. The whole cohort of SSc patients followed at the rare diseases centre of Tours University Hospital was screened and suitable patients were invited to participate.

Thirty patients with a diagnosis of SSc without lung damage were included between March 1st 2021, and June 31st 2022. Patients were included if, 1- they had a diagnosis of SSc according to the 2013 ACR criteria (2), 2- they were older than 18 years of age, 3- at least one pulmonary HRCT confirmed absence of SSc-ILD in the last 12 months, 4- the last PFT showed $FVC \geq 80\%$ of the predicted value (pred) and $DLCO \geq 70\%$ pred, and 5- they were able to perform cardiopulmonary exercise testing (CPET). Patients were not included if they, 1- had any other connective tissue disease, 2- had any chronic diseases or history that may possibly affects the results of CPET, 3- had any restrictive and/or obstructive respiratory diseases, 4- had echocardiographic signs of PAH (maximum tricuspid flow velocity superior to 2,8m/s or flow velocity inferior to 2,8m/s but associated with indirect signs of PAH) (20) or left heart disease, 5- had a total smoking burden > 10 pack years, 6- had lower respiratory tract infection within

90 days of inclusion, 7- had any acute respiratory disease requiring hospitalization in the year prior to inclusion, 8- were pregnant or breastfeeding women and 9- had chest HRCT signs of interstitial lung anomalies or interstitial syndrome. All patients gave written consent. Approval of the Committee for the protection of persons was obtained (“Comité de Protection des Personnes” research project n°2021-008 B). All tests were done on the same day in a hospital setting.

The expected prevalence of INT was 30%. This expectation was based on the observation of fibrotic lung lesions in almost all SSc patients in autopsy series (4,21). The objective recruitment for this study was 30 patients. Assuming a 30% prevalence of INT, 9 patients were expected in the group with ultrasound interstitial syndrome (INT+) and 21 patients were expected in the other group (INT–).

2.2. Intervention

2.2.1. Patient characteristics

Demographic data, SSc diagnosis and classification criteria, history of disease (date of onset of Raynaud phenomenon, time to diagnosis, duration of disease, immunological profile, history of digital ulcers, previous and ongoing treatments) were obtained retrospectively from clinical records or during the evaluation. Cutaneous damage was assessed by clinical examination and graded with the modified Rodnan skin score (mRSS) on the day of inclusion. Digestive signs and cardiopulmonary examination were obtained. Patients answered the Dyspnea-12 scale (22), Leicester Cough questionnaire (23), the Saint George’s Respiratory questionnaire(24), the modified medical research council (mMRC) dyspnea scale, and the Cochin Functional scale (25) (**Annex 2-6**). A capillaroscopy was performed for each patient by an internist (ED) and staged according to Cutolo (26).

2.2.2. High-resolution computed tomography

Noncontrast-enhanced chest HRCT examinations were acquired in the supine position at sustained end-inspiration. These examinations were performed either on a Siemens SOMATOM Definition Edge (Siemens Healthineers, Germany) with a tube voltage of 120 kV, adaptive tube current modulation, collimation of 2×64×0.6 mm with a z-flying focal spot, rotation time of 0.6 s, pitch 1.2, or a Toshiba Aquilion PRIME (Toshiba Medical Systems Europe, Netherlands) with a tube voltage of 120 kV, adaptive tube current modulation, collimation of 0.5×80 mm, rotation time of 0.4 s, pitch 1.38. Images were reconstructed using iterative reconstruction algorithms on both scanners, with a pulmonary kernel, a 512×512 matrix, a field of view adapted to patient morphology, with 0.6 mm thin slices on the Siemens scanner and 0.5 mm thin slices on the Toshiba scanner. Radiologist immediately reviewed the examinations and performed a supplementary prone acquisition at end-inspiration when it was needed to clear position-induced changes. Each HRCT was analysed by 2 researchers (SMA, AP). Patients were excluded if HRCT revealed anomalies such as honeycombing, reticulations, groundglass opacities, non-emphysematous cysts, traction bronchiectasis or any other anomaly that could impact lung ultrasound.

2.2.3. Echocardiography

A cardiologist performed echocardiography as a routine examination with a cardiac probe (1-5 MHz). All the echocardiographies were done with Philips ultrasound system IE33. The TM and two-dimensional acquisition modes were used for the measurements of the cavities and axes. The flows were measured using Doppler mode. The evaluated parameters were: dimension of cardiac cavities, systolic function and filling of each cardiac ventricle. The left ventricle ejection fraction (LVEF) was measured using the Simpson method. Exclusion criteria such as left-heart disease or pulmonary hypertension measured via maximum tricuspid flow velocity were verified.

2.2.4. Pulmonary function tests

Forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) were measured by spirometry. Total lung capacity (TLC) and functional residual capacity (FRC) were measured by plethysmography. DLCO was measured by the single-breath method and was corrected for haemoglobinemia and carboxyhemoglobinemia (DLCOc). Impulse oscillometry (IOS) was used to measure respiratory system resistance at 5 and 20 Hz (Rrs5 and Rrs20) and respiratory system reactance at 5 Hz (Xrs5). Resonance frequency (Fres) was estimated from linear regression of X and frequency; Fres was calculated as the frequency where $X = 0$. The area under the reactance curve (AX) was estimated from Fres and Xrs5 with the formula $AX = Xrs5 \times (Fres - 5)$. All PFT were conducted on masterscreen and IOS equipment (Jaeger, Germany) according to ATS and ERS guidelines (27). Spirometry, plethysmography and DLCO measurements were expressed as percentages of the predicted value calculated using predicted equations from the Global Lung Function Initiative (28,29). Patients were excluded if they had $FVC < 80\% \text{pred}$ or $FEV1/FVC < 0.7$ or $DLCO < 70\% \text{pred}$.

2.2.5. Lung ultrasound

LUS was performed using a Sparq ultrasound system (Philips Healthcare) with a convex probe (1-5 MHz). The patient was placed in right lateral decubitus then left. LUS was timed, recorded and anonymised. Each thoracic area was recorded for 6 seconds. LUS was practised by experienced sonographers (TS, SL) according to a predefined protocol allowing to explore 14 thoracic areas (**Annex 7**), as described by Gutierrez et al. (30). LUS was performed blinded to all other results (clinical, HRCT and PFT). All LUS images were reviewed both by the operator and by an independent reader to measure inter-reader variability. Results were blindly reviewed.

B-lines were defined as vertical hyperechoic reverberation artefacts from the pleural line, extending to the bottom of the screen without attenuation and moving with breathing (**Annex 8**). Irregularity of the pleural line was defined as a loss of the linear contour of the hyperechoic pleural line, and was graded by the pleural line irregularity score (IP) as described by Pinal-Fenandez et al. (18) (**Annex 9**). The pleural line was considered abnormally thickened when it exceeded 3 mm (**Annex 10**). The LUS interstitial syndrome (INT+) was defined (31) as either 1- the sum of B-lines in all thoracic areas was ≥ 10 (32), 2- and/or the thickness of the pleural line was > 3 mm on at least one thoracic area (17), 3- and/or the pleural line irregularity score (IP) was greater than 16% (18).

2.2.6. Cardiopulmonary exercise testing

Symptom-limited incremental CPET was performed according to ATS guidelines (33) using a cycle ergometer (Schiller, Germany) and Ergocard equipment (Medisoftware, Belgium). Tests consisted of a 2-minute rest stage, followed by an incremental work period at a slope of 10-20 W/min rate, and a 3-minute recovery stage. Subjects were asked to pedal at a frequency of 60 to 70 cycles/minute. Exercise tests were terminated at the point of symptom limitation. Twelve-lead electrocardiography and non-invasive blood pressure measurements were monitored throughout exercise. Breath-by-breath ventilation and metabolic data were collected through a mouthpiece fitted with an antimicrobial filter (34). Minute ventilation, oxygen uptake (VO_2), carbon dioxide production (VCO_2), end-tidal CO_2 partial pressure, tidal volume and breathing rate were recorded. The first ventilatory threshold (VT1) was determined by the V slope or VE/VO_2 nadir methods. Predicted maximal voluntary ventilation was calculated as 35 x forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) (35). Ventilatory reserve (VR) was expressed as a percentage of predicted maximal voluntary ventilation. Predicted values were calculated according to the reference equations of Wassermann (36). Transcutaneous CO_2 partial measure (PtcCO_2) and peripheral capillary oxygen saturation (SpO_2) were monitored with a TCM5 sensor (Radiometer, Copenhagen, Denmark) positioned at the earlobe (37). PtcCO_2 -based Vd/Vt was calculated by the Bohr-Enghoff equation with correction for instrument dead space (38). Inspiratory capacity was measured every 2 minutes. FEV_1 was measured before CPET and at the end of the recovery period. The attending physician (LP) was blinded to LUS data.

2.2.7. Statistical analysis

The primary aim of the study was to describe the prevalence of the ultrasound interstitial syndrome in SSc patients without HRCT-detectable ILD. The secondary objectives were to determine if patients with the ultrasound interstitial syndrome (INT+) had more respiratory symptoms and altered lung mechanics and pulmonary gas exchange in comparison with patients with normal LUS (INT-).

Continuous variables were expressed as median (interquartile range IQR) and were compared with Wilcoxon rank sum test according to the INT status. Categorical variables, expressed as total and proportion, were compared by Fisher's exact test or Pearson's Chi-squared test in the same grouping variable, as appropriate.

Inter-reader agreement was assessed using kappa coefficients for agreement on binary variables and intra-class correlation coefficient (ICC) was used for quantitative data.

The association between the INT+ status and functional data were assessed by a linear regression model adjusted on age.

Analyses were performed using R software, version 4.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.R-project.org>). All statistical tests were fixed at the significance threshold of 5%. No intermediate analysis was done.

3. Results

3.1. Baseline characteristics

Among the 170 SSc patients followed at our centre, 34 fulfilled inclusion criteria and 33 agreed to participate. Three patients were excluded: two had DLCO < 70 % pred and one had ILD at HRCT on the day of the study visit. Consequently, 30 patients were analysed (**Fig 1**).

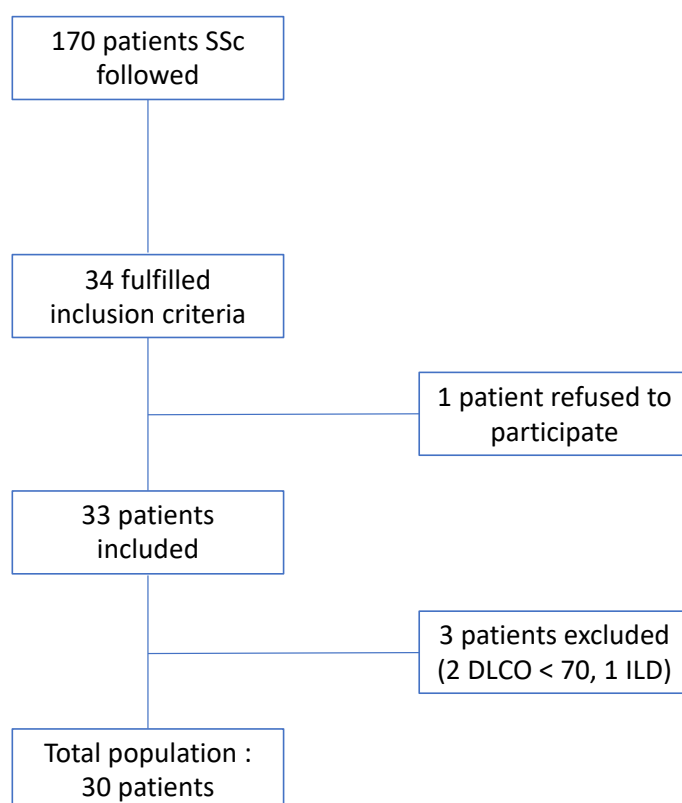


Figure 1. Flowchart of the study

Abbreviations: DLCO: diffusing capacity for carbon monoxide; ILD: interstitial lung disease; SSc: systemic sclerosis.

The study population included 27 women (90%). Patient characteristics are reported in **Table 1**. Median age at SSc onset was 48 (38 - 58) years. Median follow up since diagnosis was 8 (1 - 12) years. Patients had almost exclusively limited cutaneous SSc (n=29, 96.7%). Anti-centromere antibodies were detected in 24 patients (80%), while 3 patients had anti-topoisomerase I antibodies and 3 had no SSc-specific antibody. The median mRSS was 5 (4 - 6); 43.3% had gastroesophageal reflux symptoms. mMRC stage 1 dyspnea was reported by 12 (30%) patients and 4 (13.3%) had chronic cough. All patients had normal heart and lung sounds at auscultation. Six (20%) patients were active smokers with a median total smoker burden of 4.5 (3.6 – 7.3) pack years. Sixteen (53.3%) patients were treated with calcium channel blockers. Three (10%) patients were treated with angiotensin convertase inhibitors. One patient was treated with an endothelin receptor antagonist for digital ulcer. One patient was treated with methotrexate. Nine patients took antiacid drugs.

Table 1. Patient characteristics

	n	N = 30 ¹
Sex: Female	30	27 (90.0%)
Age (years)	30	58 (46 - 64)
BMI (Kg/m ²)	30	24 (22 - 27)
Age at SSc onset (years)	30	48 (38 - 58)
Follow-up duration (years)	30	8 (1 - 12)
Delay Raynaud-disease (months)	30	26 (4 - 148)
Limited cutaneous SSc	30	29 (96.7%)
mRSS	30	5 (3 - 6)
Puffy fingers	30	21 (70.0%)
Sclerodactylia	30	9 (30.0%)
Digital ulcers	30	2 (6.7%)
Pitting scars	30	10 (33.3%)
Telangiectasias	30	23 (76.7%)
Capillaroscopy (Cutolo stage)	30	
Early		3 (10.0%)
Active		15 (50.0%)
Late		12 (40.0%)
Gastrooesophageal reflux	30	13 (43.3%)

Dyspnea mMRC cotation	30	
Class 0		18 (60.0%)
Class I		12 (40.0%)
Cough	30	4 (13.3%)
Systolic BP (mmHg)	30	126 (112 - 141)
Diastolic BP (mmHg)	30	72 (67 - 87)
Anti-centromere Ab	30	24 (80.0%)
Anti-topoisomerase I Ab	30	3 (10.7%)
PFT	30	
pFVC (%)		108 (101 - 116)
pFEV1 (%)		106 (99 - 111,5)
pDLCOc (%)		84 (78 - 92)
pTLC (%)		117 (113 - 127)
pFRC (%)		134 (117 - 140)
VO2/Fc max		0.008 (0.007 – 0.010)
Xrs5	28	-0,11 (-0,13 – -0,07)
sPAP (TTE, mmHg)	30	27 (24 -29)

¹N (%); Median (IQR). Number of patients with available data (n).

Abbreviations: Ab: antibodies; BMI: body mass index; mMRC: modified medical research council; mRSS: modified Rodnan skin score; pDLCOc: predicted hemoglobin-corrected transfer coefficient for carbon monoxide in the lung; pFEV1: forced expiratory volume in 1 sec; PFT: pulmonary functional tests; pFRC: predicted functional residual capacity; pFVC: predicted forced vital capacities; pTLC: predicted total lung capacity; sPAP: systolic pulmonary artery pressure; SSc: systemic sclerosis; TTE: transthoracic echocardiogram; VO2/Fc max: maximum oxygen consumption at maximum heart rate; Xrs5: respiratory system reactance at 5Hz.

Unities: Kg/m²: kilogram per square meter; mmHg: millimeter of mercury.

3.2. Diagnostic of INT and inter-rater agreement

For reader 1, the INT+ was observed in 12 patients (40%). Details of LUS findings are reported in **Table 2**. Four patients (13.3%) had a total number of B-lines ≥ 10 . Five patients (16.7%) had a pleural line irregularity score $> 16\%$ and 3 patients (10%) had pleural line thickness > 3 mm on at least one thoracic area. For reader 2, 11 patients (36.7%) were INT+ with 3 patients reaching criteria (10%) for the B-lines, 8 patients (26.7%) for the irregularity score and 2 patients (6.7%) for pleural thickness. Only one patient presented 2 criteria of ultrasound interstitial syndrome and none of them met all three criteria. The median duration of LUS was 5 (5 - 6) min.

Table 2. Lung ultrasound characteristics

	n	N = 30¹
Reader 1		
Number of B-lines	30	2.5 (1.0 - 6.0)
Number of patients with sum of B-lines >10	30	4 (13.3%)
Irregularity (%)	30	14.3 (7.1 - 13.3)
Number of patients with irregularity >16%	30	5 (16.7%)
Pleural line thickness (mm)	30	1.5 (1.4 - 1.6)
Number of patients with thickness >3 mm	30	3 (10.0%)
<i>Presence of INT (total)</i>	30	12.0 (40.0%)
Reader 2		
Number B-line	30	2.0 (1.0 - 4.0)
Number of patients with sum of B-lines >10	30	3 (10.0%)
Irregularity (%)	30	10.7 (7.1 - 19.6)
Number of patients with irregularity >16%	30	8 (26.7%)
Pleural line thickness (mm)	30	1.6 (1.4 - 1.6)
Number of patients with thickness >3 mm	30	2 (6.7%)
<i>Presence of INT (total)</i>	30	11 (36.7%)

Procedure time: Median 5 min (5 – 6, min 2 max 7).

¹N (%); Median (IQR). number of patients with available data (n).

Abbreviations: INT: interstitial syndrome.

Units: mm: millimeter.

Inter-reader agreement was good for the diagnosis of the ultrasound interstitial syndrome (kappa coefficient 0.93 [0.79 to 1.00]). Kappa coefficients and interclass correlation coefficients for each individual LUS sign are reported in **table 3**.

Table 3. Inter-reader agreement of the categorical classification relating to INT presence base on echography items

	Kappa coefficient	ICC	95% CI
Number of B-lines			
INT based on B-lines	0.84	-	0.53 to 1.00
Absolute B line quotation	-	0.77	0.76 to 0.77
Pleural irregularity			
INT based on irregularity	0.71	-	0.41 to 1.00
Absolute irregularity quotation	-	0.57	0.56 to 0.59
Pleural thickness			
INT based on thickness	0.78	-	0.37 to 1.00
Absolute pleural thickness quotation	-	0.32	0.31 to 0.33
Total INT assessment	0.93	-	0.79 to 1.00

Abbreviations: ICC: interclass correlation coefficient 95% CI :95% confidence interval; INT: interstitial syndrome.

3.3. Association between INT status and lung function

The **Table 4** shows differences between INT+ and INT– patients. There were no differences in sex, BMI, mRSS, and symptoms.

The INT+ patients were younger, and the age at diagnosis of SSc was lower. Time between onset of Raynaud’s phenomenon and diagnosis of SSc was shorter. The INT+ patients had more frequently pitting scars (n=7/12 (58.3%) vs 3/18 (16.7%), p=0.045). There was no difference in the Leicester cough questionnaire, mMRC dyspnea scale, the Dyspnea-12 scale, the Saint George’s Respiratory Questionnaire, and the Cochin 17-item Scleroderma Functional Scale.

Significant differences in lung function were observed between INT+ and INT– patients. INT+ patients had lower FEV1 (99% pred vs 108%, p=0.010), FVC (102% vs 110%, p=0,009), TLC (114% vs 122%, p=0.042), and trended to have lower FRC (120% vs 137%, p=0.054). INT+ patients also had lower Xrs5 (-0.13 vs -0.10 kPa.s.L⁻¹, p=0.046). There was no significant difference in DLCOc.

At CPET, INT+ patients did not show reduced exercise capacity or alteration of pulmonary gas exchange compared to INT–. For instance, INT+ patients had higher peak VO₂, while SpO₂ and Vd/Vt at VT1 were similar. No patients had dynamic hyperinflation or exercise-induced bronchoconstriction (**Figure 2**).

Table 4. Comparison according to the presence of ILD on LUS

	n	INT+ N=12¹	INT- N=18¹	p²
Age (years)	30	47 (36 - 54)	60 (58 - 67)	0.003
Age onset (years)	30	37 (22 - 50)	53 (43 - 59)	0.009
Delay Raynaud-disease (months)	30	9 (2 - 26)	114 (14 - 294)	0.016
mRSS	30	5 (4 - 7)	5 (3 - 5)	0.617
Puffy fingers	30	6 (50.0%)	15 (83.3%)	0.102
Sclerodactylia	30	6 (50.0%)	3 (16.7%)	0.102
Digital ulcer	30	2 (16.7%)	0 (0.0%)	0.152
Pitting scars	30	7 (58.3%)	3 (16.7%)	0.045
Telangiectasias	30	9 (75.0%)	14 (77.8%)	>0.999
Anti-centromere Ab	30	10 (83.3%)	14 (77.8%)	>0.999
Anti-topoisomerase I Ab	30	1 (10.0%)	2 (11.1%)	>0.999
PFT				
pFEV1 (%)	30	99 (92 - 106)	108 (104 - 122)	0.010
pFVC (%)	30	102 (93 - 109)	110 (105 - 122)	0.009
pDLCOc (%)	30	80 (77 - 86)	88 (80 - 94)	0.162
pTLC (%)	30	114 (110 - 118)	122 (115 - 131)	0.042
pFRC (%)	30	120 (115 - 136)	137 (129 - 143)	0.054
Xrs5	28	-0.13 (-0.14, -0.11)	-0.10 (-0.11, -0.07)	0.046
Rrs5	28	0.36 (0.33, 0.46)	0.35 (0.30, 0.40)	0.428
AX	28	0.36 (0.27, 0.44)	0.17 (0.12, 0.27)	0.065
Fres	28	11.30 (10.28, 13.33)	9.02 (8.39, 10.98)	0.070
CPET				
Peak load (W)	30	112 (90, 154)	100 (74, 114)	0.103
Peak VO2 (L.min-1)	30	1.48 (1.31, 2.08)	1.10 (0.90, 1.41)	0.008
VE/VCO2 slope	30	31 (27, 35)	32 (29, 36)	0.384
Vd/Vt at VT1	30	0.15 (0.11, 0.17)	0.20 (0.14, 0.22)	0.078
VR	30	30 (24, 45)	43 (30, 49)	0.112

¹N (%); Median (IQR); Mean (SD). Number of patients in each subset (N). Number of patients with available data (n).

²Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test.

Abbreviations: Ab: antibodies; AX: area under the reactance curve; CPET: cardiopulmonary exercise testing; Fres: resonance frequency; INT: ultrasound interstitial syndrome; mRSS: modified Rodnan skin score;

pDLCOc: predicted hemoglobin- corrected transfer coefficient for carbon monoxide in the lung; pFEV1: forced expiratory volume in 1 sec; PFT: pulmonary functional tests; pFVC: predicted forced vital capacities; pTLC: predicted total lung capacity; pFRC: predicted functional residual capacity; Rrs5: respiratory system resistance at 5 Hz; VO2: oxygen uptake; VCO2: carbon dioxide production; Vd/Vt at VT1: dead space ventilation at first ventilatory threshold; VE: ventilatory flow; VR: ventilatory reserve; Xrs5: respiratory system reactance at 5Hz.

Unities: Kg/m²: kilogram per square meter; mmHg: millimeter of mercury; W: Watt ; L.min-1: Liter per min.

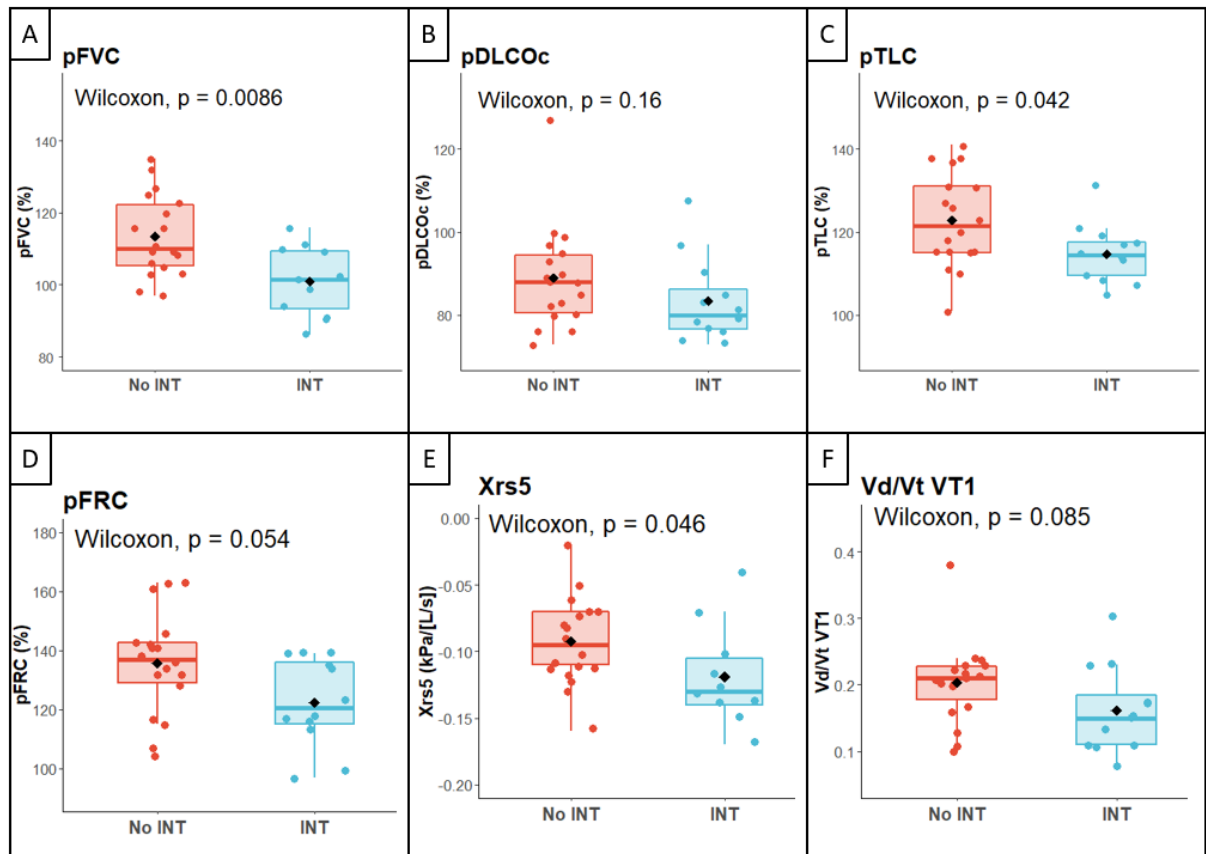


Figure 2. Boxplot for IOS and CPET data

Legend: Boxplot of impulse oscillometry (IOS) [panels A, B, C and D] and cardiopulmonary exercise testing (CPET) [panels E and F] parameters according to the INT (interstitial syndrome) status in ultrasound (LUS). Alpha risk = 0,05.

Abbreviations: INT: presence of ultrasound interstitial syndrome; No INT: no ultrasound interstitial syndrome; pDLCOc: Predicted hemoglobin-corrected transfer coefficient for carbon monoxide; pFVC: predicted forced vital capacity; pFRC : predicted functional residual capacity; pTLC: predicted total lung capacity; Vd/Vt VT1: dead space ventilation at first ventilatory threshold; Xrs5: respiratory system reactance at 5 Hz.

Unities:kPa: kilopascal; L/s: liter per sec.

Because INT+ patients were markedly younger than INT– patients, additional analyses were conducted to adjust comparison of IOS and CPET data for age. After adjustment for age (**Table 5**), there was association between INT+ status and Xrs5 (coef: -0.0502, p=0.0039), AX (coef: 0.2480, p=0.022), and Fres (coef: 4.2257, p=0.014). Of note, at CPET the VR was negatively associated with INT+ status (i.e. ventilatory reserve was lower in INT+ patients, coef: -16.79, p=0.023). By contrast, there was no significant association between INT status and either peak load, peak VO₂, the VE/VCO₂ slope, PtcCO₂-based Vd/Vt at VT1, or SPO₂ at peak exercise (all p-value >0.05).

Table 5. Comparison of IOS and CPET data adjusted for age

	n	Coefficient	p ²
PFT			
Xrs5	28	-0.0502	0.004
Rrs5	28	0.0334	0.486
Rrs20	28	7.2216	0.476
AX	28	0.2480	0.022
Fres	28	4.2254	0.014
CPET			
Peak load	30	16.8908	0.355
Peak VO ₂	30	0.2238	0.333
VE/VCO ₂ slope	30	-3.4572	0.166
Peak SpO ₂	29	0.1689	0.566
PtcCO ₂ -based Vd/Vt VT1	30	-0.0143	0.653
VR	30	-16.7918	0.023
Vd/Vt VT1	30	-0.0285	0.329

¹n (%); number of patients with available data (n).

²Association between the INT and the IOS and CPET data assessed by a linear regression model adjusted on age.

Abbreviations: AX: area under the reactance curve; CPET: cardiopulmonary exercise testing; Fres: resonance frequency; INT: presence of ultrasound interstitial syndrome; PFT: pulmonary functional tests; Rrs5: respiratory system resistance at 5 Hz; Rrs20: respiratory system resistance at 20 Hz; peak SpO₂: peripheral capillary oxygen saturation at peak exercise; PtcCO₂: transcutaneous CO₂ partial pressure; VO₂: oxygen uptake; VCO₂: carbon dioxide production; Vd/Vt at VT1: dead space ventilation at first ventilatory threshold; VE: ventilatory flow; VR: ventilatory reserve; Xrs5: respiratory system reactance at 5 Hz.

4. Discussion

In this cross-sectional study, LUS showed signs of ILD in more than a third of SSc patients without ILD according to the usually carried out imaging and lung function tests. There was strong inter-reader agreement for the diagnosis of the LUS interstitial syndrome. In addition, in comparison to patients with normal LUS, patients with LUS abnormalities 1- were younger, had disease of more recent onset, and more frequently had pitting scars, and 2- had reduced lung volumes and low-frequency respiratory system reactance.

The field of LUS is currently expanding in respiratory medicine. LUS utilization is already well established for the diagnostic of pneumothorax, pneumonia, pleural effusion and acute pulmonary oedema (39,40). LUS is not radiation-based and is easily accessible and quick. In the present study, the median time for performing LUS was 5 minutes using the 14-acquisition protocol recommended by Gutierrez et al. (30). High inter-reader agreement supports the concept that LUS can be readily implemented in the clinic for routine practice.

Previous studies had reported the association between LUS interstitial syndrome signs and severity of HRCT-defined SSc-ILD (16–18,32,41,42). The key finding of the present study was that LUS identified interstitial abnormalities with 12 out of 30 SSc patients with normal HRCT. This result is consistent with a previous study (19), and raises the hypothesis that LUS may be more sensitive than HRCT for the diagnosis of SSc-ILD, although a histopathological gold standard would be required to reach such a conclusion. Indeed, 50 to 100% of patients were found to have some degree of parenchymal involvement in autopsy series (21,43,44), whereas HRCT-defined ILD is reported in 19 to 52% of patients SSc(45,46).

Although LUS may be highly sensitive for ILD, the specificity of the LUS interstitial signs for ILD remains to define. In particular, B-lines are present in pulmonary oedema, pneumonia or the acute respiratory distress syndrome (39,40). In the present study, patients with left heart disease, chronic respiratory disease or any patient with recent acute respiratory injury were not included. B-lines can also observed in 7 to 27% of healthy subjects (47,48) and in 25% of the healthy elderly (49). In our study, patients with B-lines were younger thus these could not be attributed to healthy aging but rather to disease. By contrast, abnormalities of the pleural line are more specific: 1- Sperandeo et al. demonstrated a strong association between pleural line thickness and HRCT lesion: pleural thickness greater than 3 mm is associated with the presence of reticulations on HRCT in 175 patients with SSc-ILD with a sensitivity of 80%

and a specificity of 99% (17) and 2- Pinal-Fernandez et al. showed that the score of irregularity of pleural line is strongly associated with the Warrick score, which reflects the severity and extent of ILD on HRCT, and had a higher performance to detect ILD than using B-lines (18). We used a composite criteria including the number of B-lines, irregularity of pleural line and/or thickness of pleural line, as previously reported (31).

It is remarkable that lung interstitial abnormalities were observed in a population of patients with predominant lcSSc and anti-centromere antibodies. Although ILD is typically associated with the dcSSc form, positive anti-topoisomerase I antibody, male gender and occupational exposure (50–52), recent data show that ILD can occur in patients with lcSSc, anti-centromere antibodies and late disease. In a study by Nihtyanova et al, among 654 patients with clinically significant ILD, 139 had anti-centromeres antibodies, 328 had lcSSc and some developed ILD after 5 years of disease (Before 5 years: 7.5%, After 10 years 8.4%) (53).

In comparison to INT– patients, the 12 INT+ patients were younger, had shorter follow-up and more frequent pitting scars. This finding is consistent with the higher prevalence of ILD in patients with pitting scars in the EUSTAR cohort comprising 9671 patients (48.1% vs 28.9%) (54). An important finding was that INT+ patients had reductions in lung volumes (FVC, FEV1, TLC) and alterations or trends to alteration of low-frequency respiratory system reactance (Xrs5, AX, Fres) in comparison with INT–. These results are consistent with reduced lung compliance and suggest that lung abnormalities evidenced by LUS were actually related to ILD in SSc patients. Although invasive measurements would be required to prove that LUS abnormalities were associated with reduced lung compliance, the lack of extensive skin sclerosis and chest sclerosis in all patients suggests that chest wall compliance was probably normal in the present study.

While reduced lung volumes were robustly observed in INT+ patients, no difference was observed in terms of pulmonary gas exchange as there was no difference in either DLCO at rest and SpO₂ or Vd/Vt at exercise. It is possible that the lack of a significant difference in DLCO was due to insufficient study power since measurement variability of DLCO is quite higher than lung volumes (55) and that such slight differences in lung function as evidenced between INT+ and INT– patients may be undetectable by CPET. INT+ patients did not report increased symptoms. In particular, the Leicester cough questionnaire, Dyspnea-12 scale, the Saint Georges respiratory questionnaire and the Cochin 17-item Scleroderma Functional scale were not different between INT+ and INT–. We supposed that the mild lung damage demonstrated by LUS, PFT and CPET did not have any detectable functional impact.

The main limitations of this study were the small sample size, heterogeneity in disease duration, and the cross-sectional design. These limitations preclude drawing conclusions on the clinical significance of the LUS interstitial syndrome. In particular, it is unclear whether patients with LUS abnormalities will develop clinically significant ILD. The single-center design reduced transferability of results but allowed optimal reproducibility of patient characterization.

5. Conclusion

This study showed that more than a third of SSc patients with normal HRCT had LUS interstitial syndrome. These patients had functional abnormalities suggesting slight abnormality of pulmonary mechanics. Overall, these data raise the hypothesis that LUS may have high sensitivity for the early diagnosis of SSc-ILD. Prospective studies will define whether SSc patients with LUS interstitial abnormalities develop ILD lesions detectable by HRCT.

Bibliography

1. Tamby MC, Chanseaud Y, Humbert M, Fermanian J, Guilpain P, Garcia-de-la-Pena-Lefebvre P, et al. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2005;60(9):765-72.
2. Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. 2013;65:2737-47.
3. Leroy EC, Thomas A, Medsger Jr. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 2001;(28):1573-6.
4. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(11):1897-905.
5. Medsger TJ, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol*. 1999;26(10):2159-67.
6. Panopoulos S, Bournia VK, Konstantonis G, Fragiadaki K, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(8):816-20.
7. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(6):1583-90.
8. Steen VD, Medsger Jr. TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(11):2437-44.
9. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-28.
10. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):241-9.
11. Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(1):270-6.
12. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NSL, Nicholson AG, et al. CT Features of Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Radiology*. 2004;232(2):560-7.

13. DeMizio DJ, Bernstein EJ. Detection and Classification of Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: A Review. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(6):553-60.
14. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Pulmonary function tests: high rate of false negatives in the early detection and screening of scleroderma interstitial lung disease. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;67(12):3256-61.
15. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-54.
16. Wang Y, Gargani L, Barskova T, Furst DE, Cerinic MM. Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a literature review. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):206.
17. Sperandeo M, De Cata A, Molinaro F, Trovato F, Catalano D, Simeone A, et al. Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2015;44(5):389-98.
18. Pinal-Fernandez I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O'Callaghan A, Castella-Fierro E, Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. 2015;33:136-41.
19. Fairchild R, Chung M, Yang D, Sharpless L, Li S, Chung L. Development and Assessment of Novel Lung Ultrasound Interpretation Criteria for the Detection of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care & Research*. 2021;73(9):1338-42.
20. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75.
21. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med*. 1969;46(3):428-40.
22. Beaumont M, Couturaud F, Jego F, Pichon R, Le Ber C, Péran L, et al. Validation of the French version of the London Chest Activity of Daily Living scale and the Dyspnea-12 questionnaire. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1399-405.
23. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, Singh SJ, Morgan MDL, Pavord ID. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003;58(4):339-43.
24. Wallace B, Kafaja S, Furst DE, Berrocal VJ, Merkel PA, Seibold JR, et al. Reliability, validity and responsiveness to change of the Saint George's Respiratory Questionnaire in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2015;54(8):1369-79.

25. Daste C, Abdoul H, Foissac F, Papelard A, Alami S, Kwakkenbos L, et al. Development of a new patient-reported outcome measure to assess activities and participation in people with systemic sclerosis: the Cochin 17-item Scleroderma Functional scale. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(4):710-8.
26. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Smith V. Capillaroscopy as an Outcome Measure for Clinical Trials on the Peripheral Vasculopathy in SSc-Is It Useful? *Int J Rheumatol*. 2010;2010:784947.
27. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-41.
28. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
29. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J*. sept 2017;50(3):1700010.
30. Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Pineda C, Bertolazzi C, et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders - preliminary results. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(4):R134.
31. Legué S, Marchand-Adam S, Plantier L, Bayeh BA, Morel H, Mangiapan G, et al. Thoracic Ultrasound in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Evolution (TOUPIE): research protocol of a multicentric prospective study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e039078.
32. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(18):e0566.
33. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2003;167(2):211-77.
34. Bhat RR, Schoenike MW, Kowal A, White C, Rouvina J, Hardin CC, et al. Feasibility and Consistency of Results with Deployment of an In-Line Filter for Exercise-Based Evaluations of Patients With Heart Failure During the Novel Coronavirus Disease-2019 Pandemic. *J Card Fail*. 2021;27(1):105-8.
35. Spiering BA, Judelson DA, Rundell KW. An evaluation of standardizing target ventilation for eucapnic voluntary hyperventilation using FEV1. *J Asthma*. oct 2004;41(7):745-9.
36. Wasserman K. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

37. Conway A, Tipton E, Liu WH, Conway Z, Soalheira K, Sutherland J, et al. Accuracy and precision of transcutaneous carbon dioxide monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019;74(2):157-63.
38. Leprat T, Ivanov F, Bernard A, Marchand-Adam S, Plantier L. Transcutaneous PCO₂ -based dead space ventilation at submaximal exercise accurately discriminates healthy controls from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2021;41(3):253-61.
39. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91.
40. Kreuter M, Mathis G. Emergency Ultrasound of the Chest. *Respiration*. 2014;87(2):89-97.
41. Mohammadi A, Pourahmadazar R, Broofeh B, Oshnoei S, Ghasemi-rad M. Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic scleroderma. *Medical Ultrasonography*. 2014;16(1):27-31.
42. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, Frassi F, Bazzichi ML, Sedie AD, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology*. 2009;48(11):1382-7.
43. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan AT, Bancal C, Marchand-Adam S, Crestani B. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review*. 2018;27(147):170062.
44. Sandmeier B, Jäger VK, Nagy G, Carreira PE, Tzankov A, Widuchowska M, et al. Autopsy versus clinical findings in patients with systemic sclerosis in a case series from patients of the EUSTAR database. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:S75-79.
45. Vandecasteele E, Melsens K, Vanhaecke A, Blockmans D, Bonroy C, Carton C, et al. Incidence, prevalence and long-term progression of Goh algorithm rated interstitial lung disease in systemic sclerosis in two independent cohorts in Flanders: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):969-76.
46. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257-73.
47. Lichtenstein DA. Ultrasound in the management of thoracic disease. *Crit Care Med*. 2007;35(5 Suppl):S250-261.
48. Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickmann K, Scheidl S, et al. Pulmonary echography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(11):1621-5.
49. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. Detection of

sonographic B-lines in patients with normal lung or radiographic alveolar consolidation. *Med Sci Monit.* 2008;14(3):CR122-8.

50. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *European Respiratory Journal.* 2020;55(5):1902026.

51. Thoreau B, Eustache M, Fievet A, Lasfargues G, Plantier L, Diot E. Independent Association Between Occupational Exposure and Decline of FVC in Systemic Sclerosis: A Multicenter Recruitment Retrospective Cohort Study. *Chest.* 2022;161(4):1011-21.

52. Zanatta E, Huscher D, Ortolan A, Avouac J, Airò P, Balbir-Gurman A, et al. Phenotype of limited cutaneous systemic sclerosis patients with positive anti-topoisomerase I antibodies: data from EUSTAR cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2022;keac188.

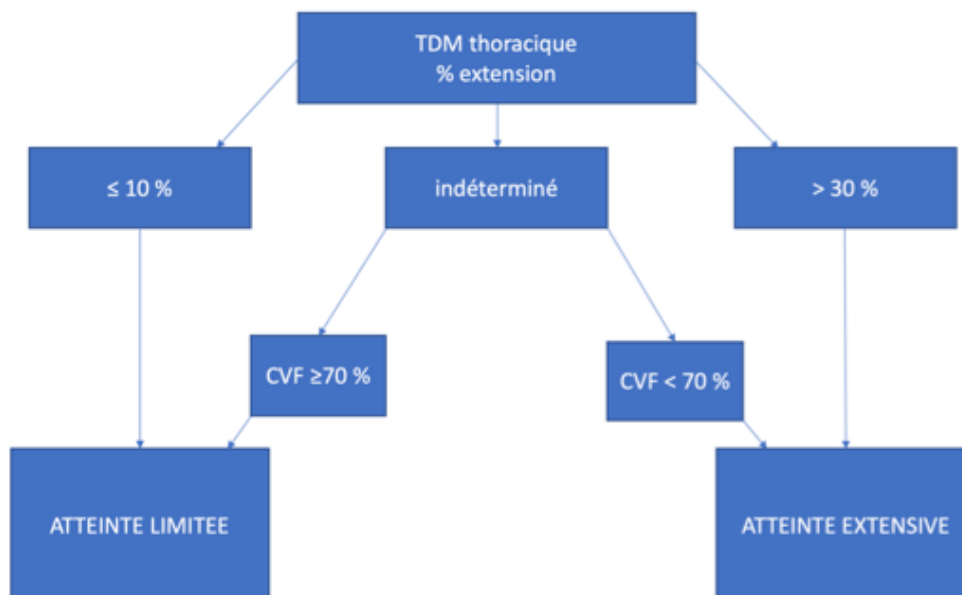
53. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(3):465-76.

54. Hughes M, Heal C, Henes J, Balbir-Gurman A, Distler JHW, Airò P, et al. Digital pitting scars are associated with a severe disease course and death in systemic sclerosis: a study from the EUSTAR cohort. *Rheumatology.* 2022;61(3):1141-7.

55. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016.

Annex

Annex 1: Goh criteria 2008



Annex 2: Dyspnea-12 questionnaire - French translation

Ce questionnaire est conçu pour nous aider à comprendre comment votre essoufflement vous dérange.

Veuillez s'il vous plaît lire chaque item puis cocher la case qui correspond le mieux à votre essoufflement **ces jours-ci**. Si vous ne ressentez pas un item, cochez la case « aucunement ». Veuillez s'il vous plaît répondre à tous les items.

	Aucunement	Légèrement	Modérément	Sévèrement
Je n'arrive pas à respirer à fond				
Ma respiration me demande plus d'effort				
J'ai l'impression d'avoir le souffle court				
J'ai du mal à reprendre mon souffle				
Je n'arrive pas à avoir assez d'air				
Ma respiration est inconfortable				
Ma respiration est épuisante				
Ma respiration me déprime				
Ma respiration me mine				
Ma respiration m'angoisse				
Ma respiration me rend très nerveux				
Ma respiration me rend irritable				

Nous ne recommandons pas l'utilisation de l'instrument s'il manque plus de 3 réponses. La méthode pour calculer le score du Dyspnea 12 est détaillé ci dessous (en cas de réponses manquantes)

Nombre de réponses manquantes	Calcul pour prendre en compte les réponses manquantes	Calcul du score du Dyspnea-12
1	$36 \div 33 = 1.09$	$1.1 \times \text{score total du Dyspnea 12}$
2	$36 \div 30 = 1.2$	$1.2 \times \text{score total du Dyspnea 12}$
3	$36 \div 27 = 1.3$	$1.3 \times \text{score total du Dyspnea 12}$

Calcul du score : additionner le score obtenu à chaque item : on obtient ainsi un score entre 0 et 36 (qui représente une dyspnée maximale)

Aucunement : 0

Légèrement : 1

Modérément : 2

Sévèrement : 3

Annex 3: Cough: Leicester Cough Questionnaire - French translation

LEICESTER COUGH QUESTIONNAIRE (version française)

Ce questionnaire a été conçu pour évaluer l'impact de la toux sur de différents aspects de votre vie. Lisez attentivement chaque question et répondez-y en **ENTOURANT** la réponse qui convient le mieux à votre situation. Merci de répondre à TOUTES les questions, en toute franchise.

- 1.** Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous ressenti des douleurs thoraciques ou des douleurs à l'estomac qui étaient en lien avec votre toux ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

- 2.** Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous été dérangé(e) par des expectorations (mucus) lorsque vous toussiez ?

Chaque fois	La plupart des fois	Plusieurs fois	Quelques fois	Occasionnellement	Rarement	Jamais
1	2	3	4	5	6	7

- 3.** Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous été fatigué à cause de votre toux ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

- 4.** Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous éprouvé le sentiment que vous contrôliez votre toux ?

Aucune fois	Presque aucune fois	Peu de fois	Parfois	Une bonne partie du temps	La plupart du temps	Tout le temps
1	2	3	4	5	6	7

- 5.** Au cours des 2 dernières semaines, quand vous êtes-vous senti(e) embarrassé(e) à cause de votre toux ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

- 6.** Au cours des 2 dernières semaines, je me suis senti(e) angoissé(e) à cause de ma toux

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

- 7.** Au cours des 2 dernières semaines, ma toux a entravé le bon déroulement de mon travail ou celui d'autres tâches quotidiennes

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

- 8.** Au cours des 2 dernières semaines, j'ai senti que ma toux m'empêchait de profiter pleinement de ma vie

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

- 9.** Au cours des 2 dernières semaines, être en présence de peintures ou de fumées m'a fait tousser

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

- 10.** Au cours des 2 dernières semaines, votre toux a-t-elle perturbé votre sommeil ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

Reychler G., Chron Respir Dis. 2015 Nov;12(4):313-9

LEICESTER COUGH QUESTIONNAIRE

Date : __/__/____

11. Au cours des 2 dernières semaines, combien de fois par jour avez-vous eu des quintes de toux ?

Tout le temps (en continu)	La plupart des fois pendant la journée	Plusieurs fois pendant la journée	Quelques fois pendant la journée	Occasionnellement pendant la journée	Rarement	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

12. Au cours des 2 dernières semaines, je me suis senti(e) frustré(e) à cause de ma toux

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

13. Au cours des 2 dernières semaines, je me suis senti(e) exaspéré(e) à cause de ma toux

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

14. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu la voix rauque à cause de votre toux ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

15. Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu beaucoup d'énergie ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

16. Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous tracassé(e) à l'idée que votre toux pouvait être le signe d'une maladie grave ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

17. Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous inquiété(e) à l'idée que votre toux puisse amener d'autres personnes à penser que quelque chose n'allait pas chez vous ?

Tout le temps	La plupart du temps	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

18. Au cours des 2 dernières semaines, ma toux a interrompu des conversations, en face à face ou au téléphone

Chaque fois	La plupart des fois	Une bonne partie du temps	Parfois	Peu de fois	Presque aucune fois	Aucune fois
1	2	3	4	5	6	7

19. Au cours des 2 dernières semaines, je sens que ma toux a ennuyé mon (ma) partenaire, ma famille ou mes amis

Chaque fois que je tousse	La plupart des fois où je tousse	Plusieurs fois où je tousse	Quelques fois où je tousse	Occasionnellement quand je tousse	Rarement	Jamais
1	2	3	4	5	6	7

Annex 4: Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

1ère PARTIE

Les questions qui suivent cherchent à déterminer l'importance des problèmes respiratoires que vous avez pu ressentir AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

(Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question)

	Presque tous les jours de la semaine (5-7jours)	Plusieurs jours par semaine (2-4jours)	Quelques jours par mois	Seulement pendant une infection respiratoire	Pas du tout										
1) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous toussé ?															
2) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous craché ?															
3) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous été essoufflé(e)?															
4) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu des crises de sifflement dans la poitrine?															
5) Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous eu de crises graves ?	<table><tr><td>Plus de 3 crises</td><td>☐</td></tr><tr><td>3 crises.....</td><td>☐</td></tr><tr><td>2 crises.....</td><td>☐</td></tr><tr><td>1 crise.....</td><td>☐</td></tr><tr><td>Aucune crise.....</td><td>☐</td></tr></table>					Plus de 3 crises	☐	3 crises	☐	2 crises	☐	1 crise	☐	Aucune crise	☐
Plus de 3 crises	☐														
3 crises	☐														
2 crises	☐														
1 crise	☐														
Aucune crise	☐														
<i>(passez à la question 7 si vous n'avez pas eu de crise grave)</i>															
6) Au cours des 12 derniers mois, combien de temps a duré la crise la plus pénible?	<table><tr><td>Une semaine ou plus....</td><td>☐</td></tr><tr><td>3 jours ou plus.....</td><td>☐</td></tr><tr><td>1 ou 2 jours.....</td><td>☐</td></tr><tr><td>Moins d'une journée....</td><td>☐</td></tr></table>					Une semaine ou plus	☐	3 jours ou plus	☐	1 ou 2 jours	☐	Moins d'une journée	☐		
Une semaine ou plus	☐														
3 jours ou plus	☐														
1 ou 2 jours	☐														
Moins d'une journée	☐														
7) Au cours des 12 derniers mois, dans une semaine ordinaire, combien avez-vous eu de journées sans grand problème respiratoire?	<table><tr><td>Aucune journée.....</td><td>☐</td></tr><tr><td>1 ou 2 jours.....</td><td>☐</td></tr><tr><td>3 ou 4 jours.....</td><td>☐</td></tr><tr><td>Presque tous les jours..</td><td>☐</td></tr><tr><td>Tous les jours.....</td><td>☐</td></tr></table>					Aucune journée	☐	1 ou 2 jours	☐	3 ou 4 jours	☐	Presque tous les jours ..	☐	Tous les jours	☐
Aucune journée	☐														
1 ou 2 jours	☐														
3 ou 4 jours	☐														
Presque tous les jours ..	☐														
Tous les jours	☐														
8) Quand vous avez des sifflements, est-ce pire le matin ?	<table><tr><td>oui.....</td><td>☐</td></tr><tr><td>non.....</td><td>☐</td></tr></table>					oui	☐	non	☐						
oui	☐														
non	☐														

2ème PARTIE

SECTION 1 *Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse à chaque question.*

QUE PENSEZ-VOUS DE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE ?

- C'est mon plus gros problème..... ☐
- Cela me pose pas mal de problèmes..... ☐
- Cela me pose quelques problèmes..... ☐
- Cela ne me pose aucun problème..... ☐

SI VOUS AVEZ OU SI VOUS AVEZ EU UNE ACTIVITE PROFESSIONNELLE

- Mes problèmes respiratoires m'ont obligé(e) à ne plus travailler..... ☐
- Mes problèmes respiratoires m'empêchent parfois de travailler..... ☐
- Mes problèmes respiratoires ne m'empêchent pas de travailler..... ☐

SECTION 2 VOICI QUELQUES SITUATIONS QUI, HABITUELLEMENT, VOUS ESSOUFFLENT.

Répondez en mettant une croix dans la case correspondant à votre situation ces jours-ci

- | | VRAI | FAUX |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Etre assis au repos..... | ☐ | ☐ |
| Faire sa toilette ou s'habiller..... | ☐ | ☐ |
| Marcher dans la maison..... | ☐ | ☐ |
| Marcher à l'extérieur sur terrain plat..... | ☐ | ☐ |
| Monter un étage..... | ☐ | ☐ |
| Monter une côte..... | ☐ | ☐ |
| Pratiquer une activité physique ou sportive..... | ☐ | ☐ |

SECTION 3 VOICI ENCORE QUELQUES SITUATIONS CONCERNANT VOTRE TOUX ET VOTRE ESSOUFFLEMENT.

Voulez-vous signaler celles qui correspondent à votre état ces jours-ci ?

	VRAI	FAUX
Ca me fait mal quand je tousse.....	☐	☐
Ca me fatigue quand je tousse.....	☐	☐
Je suis essoufflé quand je parle.....	☐	☐
Je suis essoufflé quand je me penche.....	☐	☐
Ma toux ou ma respiration perturbe mon sommeil.....	☐	☐
Je m'épuise vite en faisant une activité quotidienne (par exemple : toilette, habillage, ménage).....	☐	☐

SECTION 4 VOICI D'AUTRES EFFETS QUE VOS PROBLÈMES RESPIRATOIRES PEUVENT ENTRAÎNER CHEZ VOUS.

Voulez-vous signaler celles qui s'appliquent à vous ces jours-ci ?

	VRAI	FAUX
Devant les autres je me sens gêné de tousser ou d'être essoufflé.....	☐	☐
Mes problèmes respiratoires gênent ma famille, mes amis ou mon voisinage.....	☐	☐
J'ai peur ou je panique quand je n'arrive plus à respirer	☐	☐
Je sens que je ne peux pas contrôler ma respiration	☐	☐
Je pense que mon état respiratoire ne va pas s'améliorer	☐	☐
Je suis devenu un grand malade en raison de mon état respiratoire	☐	☐
L'exercice physique est dangereux pour moi.....	☐	☐
Tout me demande un effort.....	☐	☐

SECTION 5 CETTE SECTION CONCERNE VOTRE TRAITEMENT (Médicaments, aérosols, oxygène, kinésithérapie...)

	VRAI	FAUX
Mon traitement ne m'aide pas beaucoup.....	☐	☐
Devant les autres, je me sens gêné de suivre mon traitement.....	☐	☐
Mon traitement a des effets désagréables chez moi.....	☐	☐
Mon traitement me gêne beaucoup dans ma vie de tous les jours.....	☐	☐

SECTION 6 CETTE SECTION CONCERNE LES ACTIVITES QUOTIDIENNES QUI POURRAIENT ETRE GENEES PAR VOTRE RESPIRATION

	VRAI	FAUX
J'ai besoin de beaucoup de temps pour faire ma toilette ou pour m'habiller.....	☐	☐
Je ne peux pas prendre un bain ou une douche, ou alors j'ai besoin de beaucoup de temps pour le faire.....	☐	☐
Je marche plus lentement que les autres ou je m'arrête pour me reposer.....	☐	☐
Des travaux comme le ménage me prennent beaucoup de temps ou je dois m'arrêter pour me reposer.....	☐	☐
Si je monte un étage, je dois aller lentement ou m'arrêter.....	☐	☐
Si je me dépêche ou si je marche vite, je dois m'arrêter ou ralentir.....	☐	☐
Ma respiration rend pénible les activités telles que monter une côte, porter des objets en montant un étage, effectuer des travaux légers de jardinage, danser, jouer aux boules.....	☐	☐
Ma respiration rend pénible les activités telles que porter des charges lourdes, bêcher le jardin, déblayer la neige, faire du jogging ou marcher rapidement, jouer au tennis, nager	☐	☐
Ma respiration rend pénible les activités telles que les travaux manuels lourds, la course à pied, le vélo, la natation rapide ou les sports de compétition.....	☐	☐

SECTION 7 DECRIVEZ AVEC QUELLE INTENSITE VOTRE ETAT RESPIRATOIRE RETENTIT D'ORDINAIRE SUR VOTRE VIE QUOTIDIENNE ?

	VRAI	FAUX
Je ne peux pratiquer aucun sport.....	☐	☐
Je ne peux pas sortir pour me distraire ou me détendre.....	☐	☐
Je ne peux pas sortir faire les courses.....	☐	☐
Je ne peux pas faire le ménage ou bricoler.....	☐	☐
Je ne peux pas m'éloigner beaucoup de mon lit ou de mon fauteuil.....	☐	☐

MAINTENANT, POURRIEZ-VOUS COCHER LA CASE CORRESPONDANT À CE QUI DÉCRIT LE MIEUX, SELON VOUS, LA MANIÈRE DONT VOTRE ETAT RESPIRATOIRE VOUS GENE

(Ne cochez qu'une seule case)

Cela ne m'empêche pas de faire ce que je veux.....	☐
Cela m'empêche de faire une ou deux choses que j'aurais envie de faire.....	☐
Cela m'empêche de faire la plupart des choses que j'aurais envie de faire.....	☐
Cela m'empêche de faire tout ce que j'aurais envie de faire.....	☐

Annex 5: mMRC scale

MRC	mMRC
Essoufflée seulement pour des efforts intenses	0
Essoufflée en hâtant le pas ou en légère côte	1
Marche sur terrain plat plus lentement que les sujets de son âge ou doit s'arrêter en marchant à son rythme sur terrain plat	2
Doit s'arrêter après 100m ou quelques minutes de marche	3
Trop essoufflée pour sortir de la maison	4

Annex 6: Quality of life: Cochin 17-item Scleroderma Functional Scale (CSF-17)

Questionnaire CSF-17 (Cochin 17-item Scleroderma Functional scale)

NOM, Prénom.....

Date.....

Médecin.....

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
À cause de ma sclérodémie systémique, je suis gêné(e) pour réaliser les activités quotidiennes suivantes : <i>(Ne cochez qu'une seule case par ligne)</i>		Aucune gêne										Gêne maximale
Partie A. Mobilité												
1.	Écrire à l'aide d'un stylo ou d'un crayon	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.	Changer la position de mon corps	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.	Me relever, me mettre debout seul(e)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.	Soulever et porter des objets ou des charges y compris en me déplaçant	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5.	Manipuler de petits objets ou des objets fins	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6.	Bouger les bras (lever, plier, tendre)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7.	Marcher	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8.	Courir	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9.	Utiliser les transports en commun (bus, métro, tramway)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10.	Bricoler, jardiner, nourrir et prendre soin de mes animaux de compagnie	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
TOTAL PARTIE A		_ _ _ / 100										

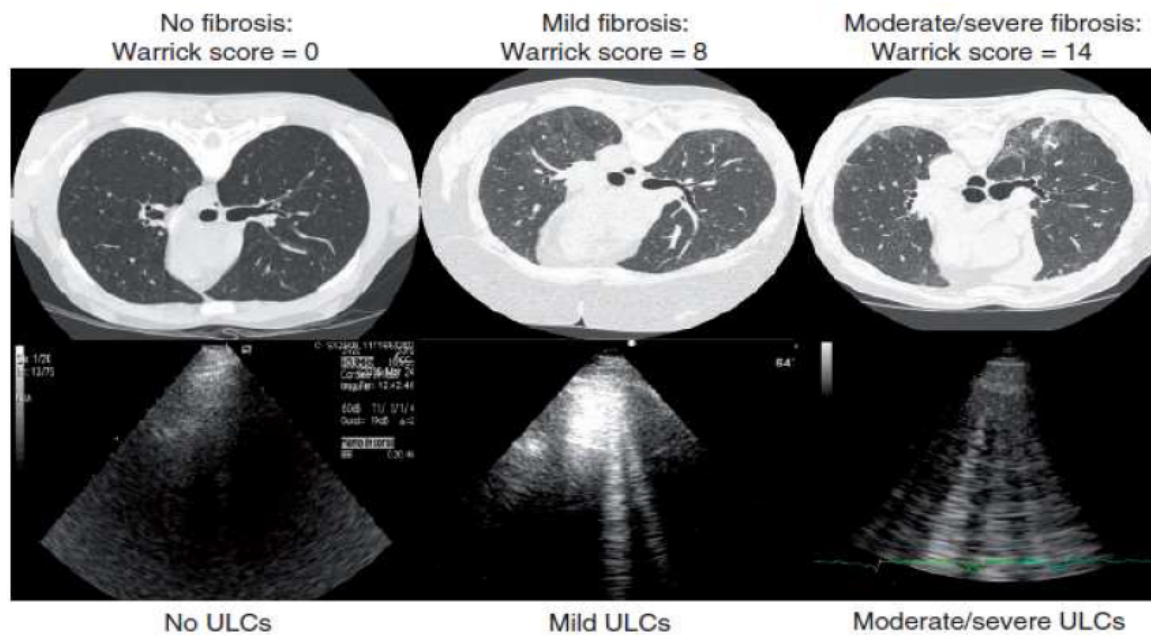
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
À cause de ma sclérodermie systémique, je suis gêné(e) pour réaliser les activités quotidiennes suivantes : <i>(Ne cochez qu'une seule case par ligne)</i>		Aucune gêne										Gêne maximale
Partie B. Tâches et demandes générales												
11.	Apprendre de nouvelles choses	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	7 ☐	8 ☐	9 ☐	10 ☐
12.	Fixer mon attention	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	7 ☐	8 ☐	9 ☐	10 ☐
13.	Résoudre les problèmes du quotidien	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	7 ☐	8 ☐	9 ☐	10 ☐
14.	Entreprendre une tâche complexe nécessitant plusieurs étapes	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	7 ☐	8 ☐	9 ☐	10 ☐
15.	Adapter mes activités quotidiennes à mon niveau d'énergie	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	7 ☐	8 ☐	9 ☐	10 ☐
16.	Gérer la pression et le stress	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	7 ☐	8 ☐	9 ☐	10 ☐
17.	Assumer mes responsabilités dans ma vie personnelle et professionnelle	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	7 ☐	8 ☐	9 ☐	10 ☐
TOTAL PARTIE B		_ _ _ / 70										

Annex 7: List of the 14 thoracic areas explored

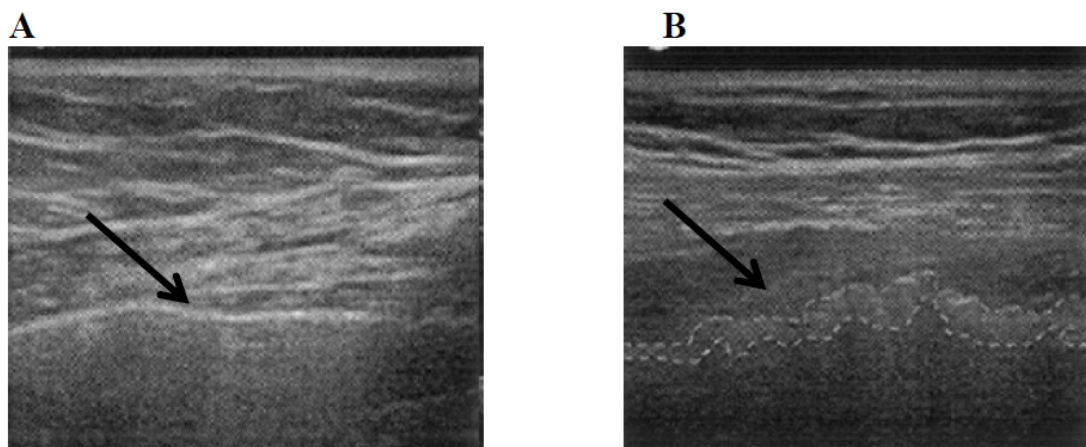
Liste des 14 espaces inter-costaux explorés par le protocole

	Lignes	Droite	Gauche
Antérieur	Para-sternale	2 ^{ème} EIC	2 ^{ème} EIC
	Médio claviculaire	4 ^{ème} EIC	4 ^{ème} EIC
Axillaire	Axillaire antérieure	4 ^{ème} EIC	4 ^{ème} EIC
	Médio axillaire	4 ^{ème} EIC	4 ^{ème} EIC
	Axillaire postérieure	8 ^{ème} EIC	8 ^{ème} EIC
Postérieur	Sous scapulaire	8 ^{ème} EIC	8 ^{ème} EIC
	Para vertébrale	8 ^{ème} EIC	8 ^{ème} EIC

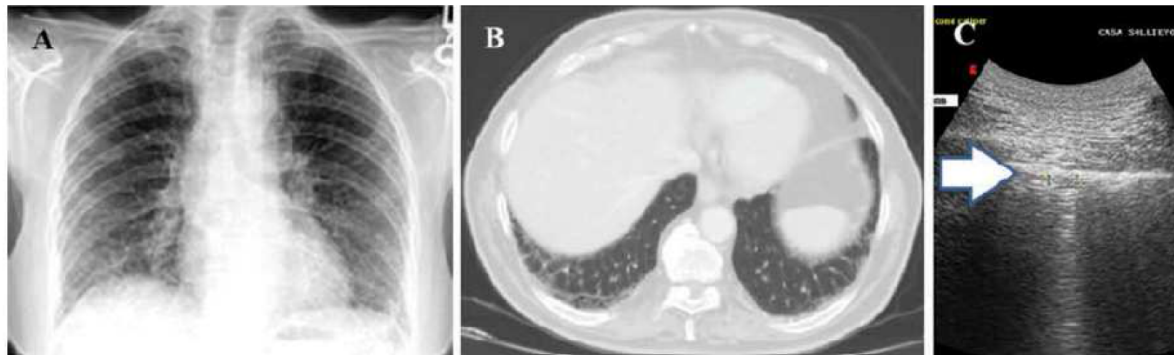
Annex 8: Pictures of HRCT and LUS images of different stages of fibrotic lung disease in SSc: no fibrosis, intermediate, severe stage of fibrotic disease. The worsening of the Warrick score, which reflects the severity and extent of pulmonary fibrosis on CT, correlates with an increase in the number of B-lines on chest ultrasound. From the article Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. Gargani et al. Rheumatology 2009.



Annex 9: Pictures showing the pleural line: normal appearance of the pleural line (A) and irregularity of the pleural line (B). From the article Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. Pinal-Fernandez et al. Clin Exp Rheumatol 2015.



Annex 10: Picture of a 42-year-old female patient with SSc and moderate interstitial lung involvement. Chest X-ray showing pulmonary fibrosis (A). HRCT showing sub pleural reticulation with traction bronchiectasis (B). Ultrasound scan of the lung showing an increase in the thickness of the pleural line to 8 mm (C). From the article Ultrasound signs of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis as timely indicators for chest computed tomography. Sperandeo et al. Scand J Rheumatol. 2015



Vu, les Directeurs de Thèse

Three handwritten signatures in black ink. The first signature on the left is 'C. Bér'. The middle signature is 'Cey'. The third signature on the right is 'C. Mouton'.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat

D.E.S. de Médecine Interne et Immunologie Clinique

Présentée et Soutenue le vendredi 30 septembre 2022

Dépôt de sujet de thèse, proposition de jury,

NOM : MERCIER

Prénoms : Camille, Laurence, Sophie

Date de naissance : 08/09/1994

Nationalité : Française

Lieu de naissance : Compiègne (60)

Domicile : 27 rue nationale, 37000 TOURS

Téléphone : 07 85 92 82 26

Directeurs de Thèse :

Professeur Laurent PLANTIER

Docteur Elisabeth DIOT

Titre de la Thèse : Pertinence clinique de l'Echographie thoracique pour le diagnostic précoce de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la Sclérodémie Systémique – Étude pilote - PRECOSS

JURY

Président : Professeur François MAILLOT, Médecine Interne et Immunologie Clinique, Faculté de médecine – Tours

Membres :

Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de médecine – Tours

Docteur Benjamin THOREAU, Médecine Interne et Immunologie Clinique, PHC, Hôpital Cochin – AP-HP

Docteur Anne-Laure PITON, Médecine Interne et Immunologie Clinique, CCA, Faculté de Médecine – Bordeaux

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de médecine – Tours

Docteur Elisabeth DIOT, Médecine Interne et Immunologie Clinique, PH. CHU – Tours

**Avis des Directeurs de Thèse
à Tours, le**

Signature

28/07/2022
L. Plantier
E. Diot

28 07 2022
L. Plantier

**Avis du Directeur de l'U.F.R. Tours
à Tours, le**

Signature

8-5-16
Signature

MERCIER Camille

51 pages – 5 tableaux – 2 figures – 10 annexes

Résumé :

Objectif : La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est la principale cause de mortalité dans la Sclérodémie Systémique (ScS). Dans les séries autopsiques, sa prévalence est très élevée. Le scanner pulmonaire (TDM-Tx), examen de référence pour son diagnostic, pourrait manquer de sensibilité. L'échographie thoracique (ET) est une technique émergente pour le diagnostic de PID. L'objectif principal était de décrire la prévalence d'un syndrome interstitiel échographique chez des patients atteints de ScS ayant un TDM-Tx et des EFR normaux.

Méthodes : Dans une étude transversale, monocentrique, 30 patients atteints de ScS et ayant un TDM-Tx normal, une CVF > 80% et une DLCO > 70% ont été inclus. Des auto-questionnaires, une échocardiographie, des EFR (spirométrie, pléthysmographie, mesure de DLCO, oscillométrie) et une épreuve fonctionnelle à l'exercice étaient réalisés. Une ET était effectuée par deux opérateurs, en aveugle. Les patients étaient classés en deux groupes en fonction de la présence (INT+) ou non (INT-) d'un syndrome interstitiel échographique défini par une somme des lignes B $\geq$ 10 dans l'ensemble des aires thoraciques et/ou une épaisseur de la ligne pleurale > 3mm sur au moins une aire thoracique et/ou un score d'irrégularité de la ligne pleurale > 16%.

Résultats : Douze patients sur 30 (40%) étaient INT+. Il existait une très bonne concordance inter-observateurs de l'ET (Coefficient de Kappa = 0,93 [IC à 95% 0,79-1,00]) pour le diagnostic du syndrome interstitiel. Les patients INT+ étaient plus jeunes (37 ans vs 53 ans, $p=0,009$), avaient un délai d'évolution plus court (9 mois vs 114 mois, $p=0,016$) et plus souvent des pittings scars ($n=7/12$ (58,3%) vs $3/18$ (16,7%), $p=0,045$). Ils avaient une CVF (102 - 110%, $p=0,009$), un VEMS (99 - 108%, $p=0,010$), une CPT (114 - 122%, $p=0,042$) et une réactance du système respiratoire plus bas (-0,13 vs -0,10 kPa.s.L⁻¹, $p=0,046$), alors que la DLCO ainsi que la ventilation d'espace mort et la SPO₂ à l'exercice étaient similaires.

Conclusion : L'ET a mis en évidence un syndrome interstitiel pulmonaire chez 12/30 patients atteints de ScS sans PID avérée. Les patients INT+ présentaient des anomalies fonctionnelles compatibles avec une PID débutante ou minime. Une étude longitudinale pourra définir si ces patients développent ultérieurement des lésions de PID détectables par la TDM-Tx.

Mots clés : Sclérodémie systémique, Pneumopathie interstitielle diffuse, Échographie thoracique, Exploration fonctionnelle à l'exercice

Jury :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT

Directeurs de thèse : Professeur Laurent PLANTIER
Docteur Elisabeth DIOT

Membres du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Docteur Benjamin THOREAU
Docteur Anne-Laure PITON

Date de soutenance : le 30 septembre 2022