

Année 2024-2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Marie-Charlotte BEVILACQUA

Née le 30 novembre 1995 à Ajaccio (2A)

Pertinence clinique de l'échographie thoracique pour le diagnostic
précoce de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la
sclérodermie systémique 2 - étude rétrospective monocentrique – PRECOSS2

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 31 octobre 2025 devant un jury
composé de :

Président du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, PU, Faculté de
Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent Plantier, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Thomas FLAMENT, Pneumologie – Tours

Docteur Benjamin THOREAU, Médecine interne et immunologie clinique, MCU-PH, Faculté de
Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Thomas FLAMENT, Pneumologie – Tours

Pertinence clinique de l'échographie thoracique pour le diagnostic précoce de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique - 2

Résumé

Introduction :

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) liée à la sclérodermie systémique (SSc-PID) est une complication fréquente et grave de la sclérodermie systémique (SSc) et est la principale cause de décès. La SSc-PID nécessite un diagnostic précoce qui actuellement repose sur la tomodensitométrie thoracique à haute résolution (TDM-Tx) qui est l'examen de référence et également les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) (1). En 2022, l'étude pilote PRECOSS (2) a émis l'hypothèse que l'échographie thoracique (ET) permettrait d'identifier les patients avec une SSc-PID précoce, en dessous du seuil de détection par la TDM-Tx. Les résultats ont mis en évidence qu'il existait des signes échographiques interstitiels (INT+) chez plus d'un tiers des patients atteints de SSc avec des TDM-Tx et EFR normales. Chez ces patients INT+ on observait aussi une réduction des volumes pulmonaires (CVF, VEMS, CPT).

L'objectif de notre travail était de comparer ces 2 sous-groupes de patients au cours du suivi en termes de signes cliniques, d'EFR, de TDM et d'ETT à 1, 2, 3 et 4 ans.

Matériel et méthodes :

Dans une étude rétrospective monocentrique réalisée au CHU de Tours, nous avons récupéré les données cliniques, EFR, TDM-Tx et ETT des 30 patients de la cohorte PRECOSS. Les données cliniques et EFR ont été comparées à M12, M24, M36 et M48 entre les deux groupes INT+ et INT-. Nous avons également décrit l'évolution des TDM-Tx et ETT sur les 4 années de suivi.

Résultats :

Contrairement aux résultats à M0 (PRECOSS), il n'y avait pas de différences significatives entre les deux sous-groupes en termes de CVF, VEMS et DLCO au cours du suivi. On notait une tendance non significative à M36, au sein d'une évaluation contenant le plus de données (n=20/30) avec dans les sous-groupes INT-/INT+ respectivement une CVF à 114 % contre 104 % (p=0,059) et un VEMS de 108 % contre 102% (p=0,082). Aucun déclin significatif de la CVF ou de la DLCOc n'a été observé dans les deux sous-groupes, quel que soit le recul. Concernant les données TDM-Tx, aucun patient n'avait de critères de PID.

Conclusion :

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les sous-groupes au cours des 4 années de suivi. Il existe une tendance à des résultats d'EFR avec de meilleures valeurs chez patients INT-. Cela suggère une persistance de l'existence de deux sous-groupes de patients différents, la question de l'existence d'une PID débutante chez les patients INT+ restant posée. Pour répondre à cette question, la réalisation d'une TDM-Tx dédiée à la recherche de PID et d'une nouvelle ET pour reclasser les patients dans les sous-groupes est nécessaire.

Abstract

Introduction:

Systemic sclerosis–associated interstitial lung disease (SSc-ILD) is a frequent and severe complication of systemic sclerosis (SSc) and remains its leading cause of mortality. Early diagnosis is crucial and currently remains on high-resolution computed tomography (HRCT), the gold-standard exam, in conjunction with pulmonary function tests (PFTs) (1). In 2022, the pilot PRECOSS (2) study hypothesized that lung ultrasound (LUS) could identify patients with early SSc-ILD, below the detection threshold of HRCT. The study demonstrated the presence of interstitial ultrasound signs (INT+) in more than one-third of SSc patients with normal HRCT and PFT results, who also showed lower lung volumes (FVC, FEV1, TLC). The objective of the present study was to compare these two subgroups (INT+ and INT–) during longitudinal follow-up in terms of clinical findings, PFTs, HRCT, and echocardiography at 1, 2, 3, and 4 years.

Materials and methods:

In this retrospective, single-center study conducted at the University Hospital of Tours, we collected clinical, PFT, HRCT, and echocardiographic data from the 30 patients included in the PRECOSS cohort. Clinical and functional parameters were compared between the INT+ and INT– groups at M12, M24, M36, and M48. The evolution of HRCT and echocardiographic findings over the 4-year follow-up period was also described.

Results:

Unlike baseline PRECOSS results, no statistically significant differences were observed between the two subgroups regarding FVC, FEV1, or DLCO during follow-up. Thus, a non-significant trend was observed at M36, the time point with the most complete data (n=20/30), with median FVC values of 114% vs. 104% (p=0.059) and FEV1 values of 108% vs. 102% (p=0.082) in INT– and INT+ patients, respectively. No significant decline in FVC or DLCO was detected in either group at any time point. HRCT scans showed no evidence of interstitial lung disease in any patient throughout the 4-year period.

Conclusion:

Over four years of follow-up, no significant differences were found between INT+ and INT– patients. However, PFT results tended to be higher in INT– patients, suggesting persistent functional differences between these two subgroups. The hypothesis of subclinical or early ILD in INT+ patients therefore remains open. To clarify this, dedicated HRCT and repeat LUS assessments are warranted to reclassify patients and better define the prognostic value of interstitial ultrasound findings in SSc.

Mots clefs :

Sclérodermie systémique
Pneumopathie interstitielle diffuse
Échographie thoracique
Épreuves fonctionnelles respiratoires
Tomodensitométrie thoracique

Keywords:

Systemic sclerosis
Interstitial lung disease
Lung ultrasound
Pulmonary function tests
High-resolution computed tomography

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, Pédagogie
Pr Alexandra AUDEMARD-VERGER, Relations internationales
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, Formation Médicale Continue
Pr Hélène BLASCO, Recherche
Pr Pauline SAINT-MARTIN, Vie étudiante

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
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gilles PAINAUD
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

D.ALISON – P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – M. AUPART – A. AUTRET – D. BABUTY – C.
BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P.

BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – G. CALAIS – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – 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 – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT –
R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric Neurochirurgie
ANDRES Christian Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis Cardiologie
APETOH Lionel Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BACLE Guillaume..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARDAnne.....
Cardiologie BISSON
Arnaud.....Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène..... Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
BOULOUIS Grégoire Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck Urologie
BUCHLER Matthias Néphrologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de
communication CAMUS Vincent Psychiatrie d'adultes
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie
CHAUMIER François Médecine palliative
CORCIA Philippe..... Neurologie
COTTIER Jean-Philippe Radiologie et imagerie médicale
DE LUCA Arnaud Nutrition
DEQUIN Pierre-François Thérapeutique
DESMIDT Thomas Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe Anatomie
DI GUISTO Caroline Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien Anesthésiologie et réanimation, médecine
d'urgence

FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie et biologie du vieillissement
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
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
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
JOUAN Youenn	Médecine intensive-réanimation
KERVARREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
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
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
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
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
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
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
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
PAUTRAT Maxime

PROFESSEURS ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
LIMA MALDONADO Igor	Anatomie
MALLET Donatien	Soins palliatifs
SAMKO Boris	Médecine générale
RUIZ Christophe	Médecine générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine

Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Médecine Vasculaire
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
EYMIEUX Sébastien	Biologie cellulaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LE TILLY Olivier	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEROY Victoire	Médecine interne
MORICE Anne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence

PASTUSZKA Adeline	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VALLET Nicolas	Hématologie, transfusion
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
AUBRY Jean-Denis	Sciences infirmières
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BALAND Thierry	Médecine Générale
CHALEIX Lysiane	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
DUMAS Adrien	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BLOCH Solal	Chargé de Recherche Inserm – UMR
Inserm 1253 BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche
Inserm – UMR Inserm 1253 BOUTIN Hervé	Directeur
de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253 BRIARD Benoit	Chargé de
Recherche Inserm – UMR Inserm 1100	
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	
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
 GUEGUINOU Maxime Chargé de Recherche Inserm – UMR
 Inserm 1069 HAASE Georg Chargé de Recherche Inserm
 – UMR Inserm 1253
 HENRI Sandrine Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm
 1100
 HEUZE-VOURCH Nathalie Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm
 1100
 KORKMAZ Brice Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
 LABOUTE Thibaut Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
 LATINUS Marianne Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm
 1253
 LAUMONNIER Frédéric Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm
 1253
 LE MERRER Julie Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm
 1253
 MAMMANO Fabrizio Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm
 1259
 PAGET Christophe Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm
 1100
 RAOUL William Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
 SECHER Thomas Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
 SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm
 1100
 SUREAU Camille Directeur de Recherche émérite CNRS – UMR
 Inserm 1259 TANTI Arnaud Chargé de Recherche Inserm –
 UMR Inserm 1253
 WARDAK Claire Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm
 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier
 LEONARD Thomas Praticien
 Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc Praticien
 Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie Orthophoniste
 CABANNE-Hardy Marie-Charlotte ...Orthophoniste
 CLOUTOUR Nathalie..... Orthophoniste
 CORBINEAU Mathilde Orthophoniste
 GLAIE Axelle Orthophoniste
 HARIVEL OUALLI Ingrid..Orthophoniste
 IMBERT MélanieOrthophoniste
 MORIN Eléonore..... Orthophoniste
 NAL Emmanuel Praticien Hospitalier
 PILLER Anne-Gaëlle Orthophoniste
 PUJOLE Dorine Orthophoniste
 ROUVRE Olivier Orthophoniste
 SIZARET Eva Orthophoniste
 TAMIATTO Zinaida Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine Orthoptiste

SALAME Najwa Orthoptiste

Pour la santé au travail

MONMOUSSEAU Fanny Praticien Hospitalier

NGUYEN Duc Qui Dirigeant d'entreprise

Pour la Médecine Générale

LOISON Clotilde Médecin Généraliste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
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 aux indigents, et
n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
Admise 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.
Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je
rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.
Que les hommes et les femmes m'accordent leur
estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre et
méprisée de mes confrères et
consœurs si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du Jury

Merci au Professeur Marchand Adam d'avoir accepté de présider ce jury et pour votre enseignement ces dernières années.

Merci au Docteur Thomas Flament d'avoir accepté d'encadrer ce travail, pour ton investissement, ton temps et ta disponibilité. Merci pour tout ce que tu m'as appris pendant mon internat.

Merci au Professeur Plantier d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour votre enseignement ces dernières années.

Merci au Docteur Thoreau d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.

Aux Médecins et Professeurs qui m'ont accompagnée ces dernières années

Merci à l'ensemble des médecins du service de pneumologie du CHU de Tours pour leur accueil, et leur enseignement.

Merci au Dr Hoarau, au Dre Blin, au Dr Guan Zhide pour cette année en allergologie à vos côtés, pour votre bienveillance, votre patience et votre pédagogie. Merci également à toutes les infirmières et secrétaires du service d'allergologie, adulte et pédiatrique, ce fut un vrai plaisir de travailler avec vous.

Merci à toutes les infirmières, secrétaires et AS de l'HDJ du CHU pour ces 18 mois de travail avec vous. J'ai toujours espoir de vous emmener en Corse avec moi.

Merci au Dr Bleinc, au Dr Khanjari et au Dr Azzouz pour ce semestre à Blois à vos côtés ainsi qu'à toute l'équipe. J'en garde un merveilleux souvenir, d'aventure, d'apprentissage et d'humanité. Je suis très heureuse d'avoir l'opportunité de revenir travailler à vos côtés.

Merci à tous les médecins du service de réanimation médicale du CHU de Tours pour mon semestre effectué à vos côtés, et les gardes qui ont pu suivre. Mention particulière au Dr Dréant, la meilleure des réanimatrices.

Merci au Dre Gibertini pour votre gentillesse, votre écoute, et pour tout ce que vous m'avez appris ces 6 derniers mois. Je vous en suis extrêmement reconnaissante, et également de m'avoir fait confiance avec les petits patients. Merci également au Dr Picard.

Merci aux médecins et à l'équipe du CH d'Orléans de m'avoir accueillie pour mon premier semestre.

Merci à Betsega, Axelle, Pauline, Marion et Marie Chevereau d'avoir été les cheffes de clinique et Dre Junior les plus incroyables que l'on puisse avoir.

Merci à mes Professeurs de PACES de l'Université de Corse d'avoir accepté mon dossier en dernière minute dans le cursus et qui ont su me donner confiance en moi au tout début de ce long chemin.

Merci aux médecins du service de neurologie du Royal Bradford Infirmary pour ce merveilleux été dans votre pays et votre service. Mention spéciale au Dr James McDonald et Deborah, pour votre gentillesse, votre accueil, et votre philosophie so scottish.

Merci au Dr Couderc. Merci au Dre Coinde et à toute l'équipe de pédiatrie du CH d'Ajaccio qui m'ont accueillie comme FFI pour d'abord 6 semaines, qui sont devenues 4 mois. Merci de m'avoir encouragée dans ce nouveau rôle d'interne, et de m'avoir conseillée dans mes choix.

Merci à mes amis

Merci à Noémie, Louis, Cyriaque, Nicolas pour ces semestres à vos côtés. Merci pour les blagues, les potins (via le 71005 de Louis) et d'être devenus mes amis.

Merci à mes allergologues préférés : Alexandra, Marvin, Juliette. Merci de m'avoir appris plein de choses et d'être entrés dans ma vie.

Merci à Julia, toujours là depuis Corte, puis Paris, puis Tours. Mais surtout Bradford et ces deux mois merveilleux avec toi. Merci d'être la personne et l'amie que tu es. Je vous souhaite tout le meilleur à toi et Valentin.

Merci à mes stars pour toujours : Camille, Mathieu, Faustine, Diane, Laura, Clara, Gui et Valentine.

15 ans ? 20 ans ? 25 ans ? Bref, beaucoup trop d'années à vos côtés, et encore tellement à venir, car c'est pour toute la vie. Vous êtes mes frères et mes sœurs pour toujours. Merci de m'avoir soutenue, de m'avoir aidée, de m'avoir encouragée pendant toutes ces années, y compris les plus difficiles. Merci d'être toujours là, pour la macagna, les blagues, les aventures mais aussi pour les vraies choses. J'adore cette vie où l'on finit toujours par se retrouver, à Paris ou à Ajaccio. J'adore cette vie parce que vous en faites partie.

Petite mention spéciale tout d'abord à Mathieu, amore mio. Merci pour ces derniers mois pour ta casa qui était beaucoup trop mi casa. Merci pour les tisanes, le tarot, l'avion, me rassurer dans ce monde qui est beaucoup trop dangereux et le bisou du matin avant le train. Ta présence (et ton double de clefs) m'a sauvée ces derniers mois et je t'en serai à jamais reconnaissante.

Puis à Camille, u me sole de la moitié de la semaine. Les autres jours sont toujours gris. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi depuis toujours, mais surtout ces derniers mois. Merci de m'avoir écoutée, hébergée, rassurée, faite rire, merci pour les soirées, les après-midis, les journées, les fleurs, les folles aventures et j'en passe.

Merci à ma famille

A mes cousins et mes cousines, petits et grands, en Corse et ailleurs. Merci à tous d'avoir répondu présent, physiquement ou par la pensée pour cette journée.

Merci à mes tantes Bevilacqua pour leur amour et leur bienveillance.

Merci aux iconiques Paul et Marie-Paule. Vous êtes les parents les plus merveilleux que l'on puisse avoir. Merci de nous avoir transmis vos valeurs, votre ouverture d'esprit, votre originalité, votre curiosité et votre goût pour la liberté. Merci de m'avoir toujours fait confiance, de ne jamais m'avoir dit non, et de m'avoir tellement soutenue d'autant plus dans les périodes compliquées.

Et enfin, ringraziu a u mo fratellu è a me surella, les futurs Duttori Bevilacqua.

A Dumè, la star des Bevilacqua. Merci d'être le soleil que tu es. Merci d'être aussi inspirant, curieux, et surtout hilarant au quotidien. Merci pour les blagues, les refs, les aventures beaucoup trop drôles, Michel Legrand et les opéras (dans l'espace également), et porte ou place. Être ta sœur est une immense fierté, et un réel privilège puisque ton destin est d'être Président de la Corse, n'oublie pas.

A Mélanie, ma vie toute entière. Merci d'être toujours là, d'être mon pilier, mon assistante de vie, mon binôme, ma personne. Tu seras la meilleure des pneumologues, j'en ai aucun doute. Mais avant ça tu es surtout la meilleure des personnes que l'on puisse avoir à ses côtés. Merci pour ta patience envers moi, merci de toujours t'insurger avec moi, merci de m'écouter et surtout de ne pas trop me faire confiance, merci pour tout ce que tu m'apprends tous les jours. Tu es mon exemple au quotidien.

A me mammone

Tables des matières

Introduction.....	18
Matériel et Méthodes	20
Résultats	23
Discussion	38
Conclusion	41
Bibliographie	42
Annexes	44

Les parties en italique sont issues de l'étude PRECOSS (2), que nous avons souhaité poursuivre.

Introduction

La sclérodermie systémique (SSc) est une maladie systémique auto-immune entraînant le développement de fibrose et de l'oblitération des vaisseaux dans les organes touchés, dont les poumons (3). La SSc est classée en formes limitées ou diffuses selon l'extension des modifications cutanées (4).

Les atteintes respiratoires liées à la SSc comprennent la pneumopathie interstitielle diffuse (SSc-PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

La SSc-PID est une complication fréquente et grave de la SSc (5),(6) et est la principale cause de décès (5),(7). La survie à 5 ans des patients atteints de SSc est de 85 % pour toutes les formes combinées(8), elle chute à 38 % chez les patients présentant une SSc cutanée diffuse (dcSSc) associée à une PID (9).

La SSc-PID se développe le plus souvent au cours des 5 premières années de la maladie mais elle peut apparaître plus tardivement dans le suivi (9). Elle se manifeste classiquement par une dyspnée à l'effort et une toux chronique. La SSc-PID peut évoluer vers une fibrose pulmonaire pouvant conduire à une insuffisance respiratoire chronique.

L'objectif principal du traitement de la SSc-PID est de minimiser le risque de développement des lésions de fibrose et/ou le ralentir. *La SSc-PID nécessite un diagnostic précoce, soutenu par les récentes avancées dans le traitement dont les anti-fibrosants qui représentent une source d'espoir pour les patients atteints de SSc-PID fibrosante (10),(11).* Un dépistage systématique de la SSc-PID est nécessaire au diagnostic pour tous les patients atteints de SSc, par la réalisation d'une tomodensitométrie thoracique (TDM-Tx) et d'une EFR (12).

Le diagnostic de SSc-PID repose sur la TDM-Tx. *Celle-ci est l'examen de référence pour détecter et quantifier les lésions de PID (opacités en verre dépoli, réticulations, bronchectasies de traction, rayon de miel) (13).* Les recommandations (12) de 2023 de l'American College of Rheumatology (ACR) et l'American College of Chest Physician (CHEST) ne proposent pas de fréquence pour la répétition des TDM-Tx de dépistage de la SSc-PID. Elles préconisent de répéter la TDM-Tx dès qu'un symptôme ou une anomalie clinique ou une aggravation des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) suggèrent une atteinte pulmonaire.

La répétition de cet examen irradiant chez une population majoritairement féminine et âgée en moyenne de 56 ans (1) pose la question de l'exposition aux rayonnements ionisants et celle de la disponibilité des appareils tomodensitométriques. Il est donc pertinent de développer de nouvelles techniques non irradiantes, plus rapides et facilement disponibles pour le dépistage de la SSc-PID (14).

Les EFR permettent de mettre en évidence une diminution des volumes pulmonaires (spirométrie) et une altération des échanges gazeux (DLCO). Toutefois elles ont une faible sensibilité pour le diagnostic de SSc-PID, estimée à 47,5% (12), en particulier dans les atteintes débutantes (12), (15).

L'échographie thoracique (ET) est une imagerie récente pour les PID. Le syndrome interstitiel à l'échographie thoracique comprend trois signes : les lignes B, l'irrégularité de la ligne pleuropulmonaire et l'épaississement de la ligne pleuropulmonaire. Chacun de ces signes est corrélé à la gravité de la SSc-PID sur la TDM-Tx et à la gravité de l'altération de la fonction respiratoire évaluée par les EFR (16), (17), (18). L'utilisation de l'échographie thoracique pour le diagnostic précoce de la SSc-PID a été évoqué : parmi 20 patients atteints de SSc, 9 avaient une SSc-PID diagnostiquée par TDM-Tx et l'ET, et 2 patients présentaient un syndrome interstitiel échographique mais une TDM-Tx normale (19).

En 2022, l'étude pilote PRECOSS a émis l'hypothèse que l'ET permettrait d'identifier les patients avec une SSc-PID précoce, en dessous du seuil de détection par TDM-Tx. L'objectif principal de cette étude était de décrire la prévalence d'un syndrome interstitiel échographique (INT+) chez les patients atteints de SSc avec une TDM-Tx et une fonction pulmonaire normales. Les objectifs secondaires étaient de déterminer si le statut INT était associé à des symptômes respiratoires, des altérations des propriétés mécaniques du poumon et des altérations des échanges gazeux pulmonaires au repos et à l'exercice.

Les résultats ont mis en évidence qu'il existait des signes échographiques de syndrome interstitiel lors de la réalisation d'une ET chez plus d'un tiers des patients atteints de SSc qui pourtant n'avaient pas de PID connue selon les examens de référence (TDM-Tx et EFR) réalisés au même moment que l'ET.

L'étude PRECOSS a également mis en évidence que les patients INT+ à l'ET étaient plus jeunes et avaient une maladie d'apparition plus récente. Ils présentaient également plus fréquemment des pitting scars (cicatrices pulpaire). Ce résultat concorde avec la prévalence plus élevée de PID chez les patients présentant des pitting scars dans la cohorte EUSTAR (1). Chez ces patients INT+ on observait aussi une réduction des volumes pulmonaires (CVF, VEMS, CPT) et des altérations ou des tendances à l'altération de la réactance du système respiratoire à basse fréquence (Xrs5, AX, Fres) par rapport aux patients INT-. Ces résultats concordent avec des volumes pulmonaires et une compliance pulmonaire réduits et suggèrent que les anomalies pulmonaires échographiques pourraient être liées à de la PID débutante non détectable par TDM et/ou EFR. En revanche, il n'y avait pas de différence sur les échanges gazeux (DLCO) entre les sous-groupes INT+ et INT-.

L'objectif de notre travail est de comparer les 2 sous-groupes de patients identifiés lors de l'étude PRECOSS en termes de signes cliniques, d'EFR, de TDM et d'ETT à 1, 2, 3 et 4 ans.

Matériel et méthodes

1. Population

Nous avons mené une étude monocentrique rétrospective au CHU de Tours. Les patients inclus étaient ceux de la cohorte de l'étude PRECOSS.

30 patients avaient participé à cette étude, avec un diagnostic de SSc sans atteinte pulmonaire connue, et ont été inclus entre le 1^{er} mars 2021 et le 30 juin 2022. Les critères d'inclusion de PRECOSS étaient :

- avoir un diagnostic de SSc selon les critères de l'ACR de 2013 (2),
 - être âgé de 18 ans ou plus, la réalisation d'au moins une TDM-Tx au cours des 12 derniers mois qui revenait indemne de lésion de PID
 - avoir des dernières EFR qui montraient une $CVF \geq 80\%$ de la valeur prédite, une $DLCO \geq 70\%$ de la valeur prédite
 - avoir la capacité d'effectuer une exploration fonctionnelle à l'exercice (EFX).
- Les critères de non-inclusion étaient :*
- l'existence d'une autre connectivite associée
 - l'existence d'une maladie chronique ou d'antécédents susceptibles d'influencer les résultats de l'EFX
 - l'existence d'une pathologie respiratoire restrictive et/ou obstructive
 - l'existence de signe d'hypertension pulmonaire sur l'ETT (vitesse maximale du flux tricuspide supérieure à 2,8 m/s ou vitesse du flux inférieure à 2,8 m/s mais associée à des signes indirects d'HTAP) (20) ou d'une cardiopathie gauche
 - un antécédent de tabagisme > 10 paquets-années
 - un antécédent d'infection pulmonaire dans les 90 jours précédant l'inclusion
 - un antécédent de pathologie respiratoire aiguë ayant nécessité une hospitalisation dans l'année précédant l'inclusion
 - la grossesse ou l'allaitement
 - un antécédent de TDM-tx présentant des signes de PID.

Les patients étaient exclus s'ils présentaient des anomalies TDM ou EFR lors de la réalisation des examens fait dans le cadre l'étude PRECOSS. Tous les examens (TDM, EFR, EFX, ETT et ET) étaient réalisés le même jour.

2. Méthodes

Recueil des données

Nous avons recueilli les données des patients de la cohorte de l'étude PRECOSS à partir des dossiers patients informatisés (DPI). Pour chaque année de 2022 (M12), 2023 (M24), 2024 (36), à juin 2025 (M48) les éléments suivants ont été récupérés :

- L'évolution clinique (symptômes cardio-respiratoires, examen clinique). Nous avons défini la modification des signes cliniques respiratoires comme étant l'augmentation, la diminution ou la stabilité du nombre de signes. Par exemple un patient qui présentait à M0 2 signes respiratoires puis à M12 à nouveau 2 signes respiratoires était considéré comme stable. Un patient qui présentait à M0 un signe respiratoire puis à M24 deux signes était considéré en augmentation.
- Les EFR (VEMS, CVF, DLCO). Les valeurs absolues et les % ont été relevés. De plus pour chaque patient chaque année, nous avons calculé le pourcentage de variation de la CVF et de la DLCO par rapport à l'année de référence PRECOSS (M0).
- La TDM-Tx réalisée au moins 1 an après l'inclusion dans PRECOSS ainsi que les conditions de réalisation (indication de l'imagerie, coupes fines, injection, apnée tenue, procubitus, coupes expiratoires). Chaque TDM a été relue par un médecin du centre de référence des maladies pulmonaires rares de Tours. La TDM-Tx était considérée comme pathologique si on observait la présence d'au moins un de ces signes de PID : réticulations, verre dépoli, rayon de miel, bronchectasies. Sinon, la TDM-Tx était considérée comme normale.
- L'échographie cardiaque transthoracique (ETT) (signes d'insuffisance cardiaque droite, signe d'insuffisance cardiaque gauche, PAPS, Vmax IT). L'ETT était considérée comme pathologique en cas d'apparition d'une anomalie sur un de ces paramètres, sinon elle était considérée comme normale.
- Les traitements en cours des patients lors des visites de suivi
- La prescription ou non d'un traitement immunosuppresseur
- L'activité de la maladie évaluée par le clinicien dans le cadre du suivi habituel, noté en active ou inactive.

Nous avons également récupéré les données EFR (CVF, VEMS, DLCOc) les plus anciennes connues dans le DPI de chaque patient.

Du fait du caractère non interventionnel et rétrospectif, l'échographie thoracique et l'EFX n'ont pas été réitérées.

Les données ont été inscrites dans un tableau Excel anonymisés, où le statut INT+ ou INT- des patients était connu.

Comparaison des sous-groupes INT+ et INT- de l'étude PRECOSS

Nous avons ensuite conservé et comparé les deux groupes de patients identifiés dans PRECOSS :

- Les patients INT+ identifiés comme présentant des signes interstitiels (lignes B, irrégularité de la ligne pleuropulmonaire et épaississement de la ligne pleuropulmonaire) à l'ET réalisée dans le cadre de PRECOSS
- Les patients INT- identifiés comme ne présentant pas de signe interstitiel à l'ET réalisée dans le cadre de PRECOSS.

Nous avons comparé les 2 sous-groupes à M12, M24, M36 et M48 pour :

- L'augmentation, la stabilité ou l'aggravation de signes cliniques respiratoires.
- L'activité de la maladie évaluée par le médecin référent
- La CVF, VEMS et DLCO en %
- La variation de la CVF et de la DLCO par rapport à M0

Nous avons comparé les examens fait au cours des 4 années de suivi pour les 2 sous-groupes :

- L'ETT
- La TDM-Tx

Nous avons décrit les conditions de réalisation de la TDM-Tx : apnée tenue, coupes fines, procubitus, présence de coupes expiratoires, indication de la TDM-Tx.

Nous avons comparé dans les deux sous-groupes INT+ et INT- : la CVF initiale soit la plus ancienne connue, le pourcentage de variation de la CVF à M0 et à M36 par rapport à la valeur initiale.

Comparaison des sous-groupes INT+ et INT- au sein d'un échantillon de patients

Pour limiter les biais liés au manque de données certaines années, nous avons ensuite sélectionné un échantillon de 20 patients de la population de PRECOSS. Il s'agit des 20 patients pour lesquels nous avons le plus de données EFR dans le cadre du suivi, soit à M36.

Cet échantillon a été comparé à la cohorte PRECOSS (N=30) en termes de caractéristiques de la population, d'EFR et d'EFX à M0.

Au sein de cet échantillon (n=20), nous avons comparé les 2 sous-groupes INT+ et INT- en termes de caractéristiques de la population, d'EFR et d'EFX à M0.

3. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (IQR1-IQR3). Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (pourcentage).

Concernant les analyses univariées, les comparaisons de moyennes ont été réalisées à l'aide d'un test de Welch pour les variables paramétriques et d'un test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables non paramétriques.

Les comparaisons de pourcentages ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-2 pour les variables paramétriques et d'un test de Fisher pour les variables non paramétriques.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Résultats

1. Population totale (n=30)

A. Caractéristiques de la population à M0 (données issues de l'étude PRECOSS)

Trente patients atteints de sclérodémie systémique ont été inclus dans l'étude PRECOSS, dont 27 femmes (90 %). L'âge médian à l'inclusion était de 58 ans (46-64) et la durée médiane de la maladie de 8 ans (1-12). La quasi-totalité des patients présentait une forme cutanée limitée (96,7 %). Une dyspnée légère (mMRC I) concernait 40 % des patients. Les paramètres respiratoires retrouvaient une CVF médiane à 108 % (101-116), un VEMS à 106 % (99-111,5) et une DLCOc à 84 % (78-92). Du fait des critères d'inclusion de PRECOSS, les TDM, EFR et ETT étaient normaux. Les résultats détaillés sont présentés dans l'Annexe 1.

B. Caractéristiques de la population lors du suivi

Les résultats détaillés sont présentés dans le Tableau 1.

1) Caractéristiques de la population à M12 (n=18)

À M12, les patients présentaient une CVF médiane à 110 % [102-117], un VEMS médian à 107 % [99,8-113] et une DLCOc médiane de 84,5 % [80,5-92,2]. La variation de la CVF par rapport à M0 était nulle (0 % [0-0]). Sur le plan clinique, la majorité des patients étaient stables (69 %), tandis que 25 % montraient une amélioration et seulement 6 % une aggravation. La SSc était décrite comme active chez 6 patients.

2) Caractéristiques de la population à M24 (n=13)

À M24, la CVF médiane était à 110 % [105-118] et le VEMS médian de 107 % [99,8-113]. La DLCOc médiane était de 88 % [77,0-96,0]. La variation de la CVF par rapport à M0 était de -3,41 % [-6,07-1,10]. Sur le plan clinique, 62 % des patients étaient stables et 38 % montraient une amélioration des signes cliniques. La SSc était décrite comme active chez 9 patients.

3) Caractéristiques de la population à M36 (n=20)

À M36, la CVF médiane était de 110 % [103-118], le VEMS médian à 108 % [100-115] et une DLCOc médiane à 83,5 % [80,0-97,2]. La variation de la CVF par rapport à M0 était de -1,49 % [-4,58 ; 0,79]. Sur le plan clinique, 47 % des patients étaient stables, 35 % montraient une amélioration et 18 % une aggravation des signes cliniques. La SSc était décrite comme active chez 11 patients.

4) Caractéristiques de la population à M48 (n=13)

À M48, la CVF médiane était de 114 % [107-118], le VEMS médian de 107 % [105-110] et la DLCOc médiane de 88 % [85,0-103]. La variation de la CVF par rapport à M0 montrait une médiane de 1,14 % [-1,98-4,85]. Sur le plan clinique, 43 % des patients étaient stables, 36 % montraient une amélioration et 21 % une aggravation. La SSc était décrite comme active chez 6 patients.

Paramètres	M12	M24	M36	M48
	<u>n</u>	<u>n</u>	<u>n</u>	<u>n</u>
CVF (%)*	18	13	20	13
	110 [102; 117]	110 [105; 118]	110 [103; 118]	114 [107; 118]
VEMS (%)*	18	13	20	13
	107 [99,8; 113]	107 [99,8; 113]	108 [100; 115]	107 [105; 110]
DLCOc (%)*	18	13	20	13
	84,5 [80,5; 92,2]	88,0 [77,0; 96,0]	83,5 [80,0; 97,2]	88,0 [85,0; 103]
Variation CVF (%)	18	13	20	13
	0 [0; 0]	-3,41 [-6,07; -1,10]	-1,49 [-4,58; 0,79]	1,14 [-1,98; 4,85]
Evolution clinique				
Stabilité	16	13	17	14
	11 (69%)	8 (62%)	8 (47%)	6 (43%)
Amélioration	16	13	17	14
	4 (25%)	5 (38%)	6 (35%)	5 (36%)
Aggravation	16	13	17	14
	1 (6,2%)	0	3 (18%)	3 (21%)
SSc active	18	18	22	21
	6 (30%)	9 (50%)	11 (50%)	6 (29%)

* : résultat exprimé en médiane.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et EFR de la population au cours du suivi à M12, M24, M36 et M48

C. Comparaison des deux sous-groupes INT+ et INT- de la cohorte PRECOSS

1) M0, données issues de PRECOSS

Concernant les groupes INT + et INT-, l'âge médian à l'inclusion était de 60,5 ans (58,8-67) pour le groupe INT- contre 47 ans (35,8-54) pour le groupe INT+ ($p < 0.01$). La durée médiane de suivi était de 11 ans dans les 2 groupes. Dans le groupe INT-, 89% des patients étaient des femmes, contre 92% dans le groupe INT+. Dans le groupe INT-, 13% des patients avaient reçu entre M0 et M48 un traitement spécifique de la sclérodermie, contre 25% dans le groupe INT+. Les caractéristiques des groupes INT- et INT+ sont présentées dans le Tableau 2.

	<i>INT - (n=18)</i>	<i>INT + (n=12)</i>	<i>p</i>
<i>Age à l'inclusion (ans)</i>	<i>60,5 [58; 67]</i>	<i>47 [35,8; 54]</i>	<i><0,01</i>
<i>Durée de la maladie en 2025 (ans)</i>	<i>11 [5; 16]</i>	<i>11 [6,25; 17]</i>	<i>0,92</i>
<i>IMC (Kg/m²)</i>	<i>23,1 [22,5; 27,4]</i>	<i>25,2 [23,7; 29,5]</i>	<i>0,39</i>
<i>Poids (Kg)</i>	<i>64,7 (10,2)</i>	<i>71,5 (14,2)</i>	<i>0,17</i>
<i>Rodnan</i>	<i>5 [3; 5]</i>	<i>5 [3,75; 7]</i>	<i>0,62</i>
<i>Tabac (PA)</i>	<i>0 [0; 0]</i>	<i>0 [0; 3]</i>	<i>0,034</i>
<i>Cicatrice pulpaire</i>	<i>3 (17%)</i>	<i>7 (58%)</i>	<i>0,045</i>
<i>Doigts boudinés</i>	<i>13 (72%)</i>	<i>6 (50%)</i>	<i>0,27</i>
<i>RGO</i>	<i>8 (44%)</i>	<i>5 (42%)</i>	<i>0,88</i>
<i>Sclérodactylie</i>	<i>3 (17%)</i>	<i>6 (50%)</i>	<i>0,1</i>
<i>Sexe féminin</i>	<i>16 (89%)</i>	<i>11 (92%)</i>	<i>1</i>
<i>Signes digestifs bas</i>	<i>2 (11%)</i>	<i>2 (17%)</i>	<i>1</i>
<i>Signes digestifs haut</i>	<i>12 (67%)</i>	<i>5 (42%)</i>	<i>0,18</i>
<i>Télangiectasies</i>	<i>14 (78%)</i>	<i>9 (75%)</i>	<i>1</i>
<i>Traitement spécifique sclérodermie</i>	<i>2 (13%)</i>	<i>3 (25%)</i>	<i>0,63</i>
<i>SSc active M0</i>	<i>6 (33%)</i>	<i>3 (25%)</i>	<i>0,7</i>

Tableau 2. Caractéristiques des groupes INT + et INT- à M0.

2) Données cliniques au cours du suivi

Au cours du suivi, la majorité des patients sont restés cliniquement stables dans les deux groupes. L'activité de la sclérodermie est restée globalement stable dans les deux groupes, la proportion de formes inactives augmentant légèrement au fil du temps. Aucune différence significative entre les groupes n'a été relevée.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.

Année	n	Variables	INT-	INT+	p	Test
M12	16	Clinique				
		Stabilité	4 (57%)	7 (78%)	0,26	Fisher
		Amélioration	3 (43%)	1 (11%)	–	–
		Aggravation	0 (0%)	1 (11%)	–	–
	14	Activité SSc				
		Active	4 (50%)	1 (17%)	0,30	Fisher
M24	13	Clinique				
		Stabilité	4 (57%)	4 (67%)	1	Fisher
		Amélioration	3 (43%)	2 (33%)	–	–
	13	Activité SSc				
		Active	3 (50%)	2 (33%)	1	Fisher
M36	17	Clinique				
		Stabilité	6 (55%)	2 (33%)	0,66	Fisher
		Amélioration	4 (36%)	2 (33%)	–	–
		Aggravation	1 (9,1%)	2 (33%)	–	–
	18	Activité SSc				
		Active	6 (55%)	4 (57%)	1	Fisher
M48	11	Clinique				
		Stabilité	3 (33%)	3 (60%)	0,51	Fisher
		Amélioration	3 (33%)	2 (40%)	–	–
	12	Activité SSc				
		Active	2 (22%)	2 (29%)	1	Fisher

Tableau 3. Évolution clinique et activité de la SSc au cours du suivi dans les groupes INT+ et INT-.

3) Résultats des EFR

i. Comparaison des 2 sous-groupes à M0

Les résultats de PRECOSS ont montré que les patients du groupe INT- présentaient des valeurs significativement plus élevées de CVF (110 % vs 102 %, $p < 0,01$) et de VEMS (108 % vs 99 %, $p < 0,01$) par rapport au groupe INT+. La DLCOc était également plus élevée dans le groupe INT- (88 % vs 80 %), mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,16$).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 4 et dans la Figure 1.

	n	Statut INT - (n = 18) 60%	Statut INT+ (n = 12) 40%	p	test
CVF (%), médiane [Q25-75]	30	110 [105; 122]	102 [93,2; 109]	<0,01	Welch
VEMS (%), médiane [Q25-75]	30	108 [104; 122]	99 [91,8; 106]	<0,01	Mann-Whitney
DLCOc (%), médiane [Q25-75]	30	88 [80,5; 94,5]	80 [76,8; 86,2]	0,16	Mann-Whitney

Tableau 4. Analyse comparative des EFR dans les groupes INT+ et INT- à l'inclusion dans PRECOSS (M0)

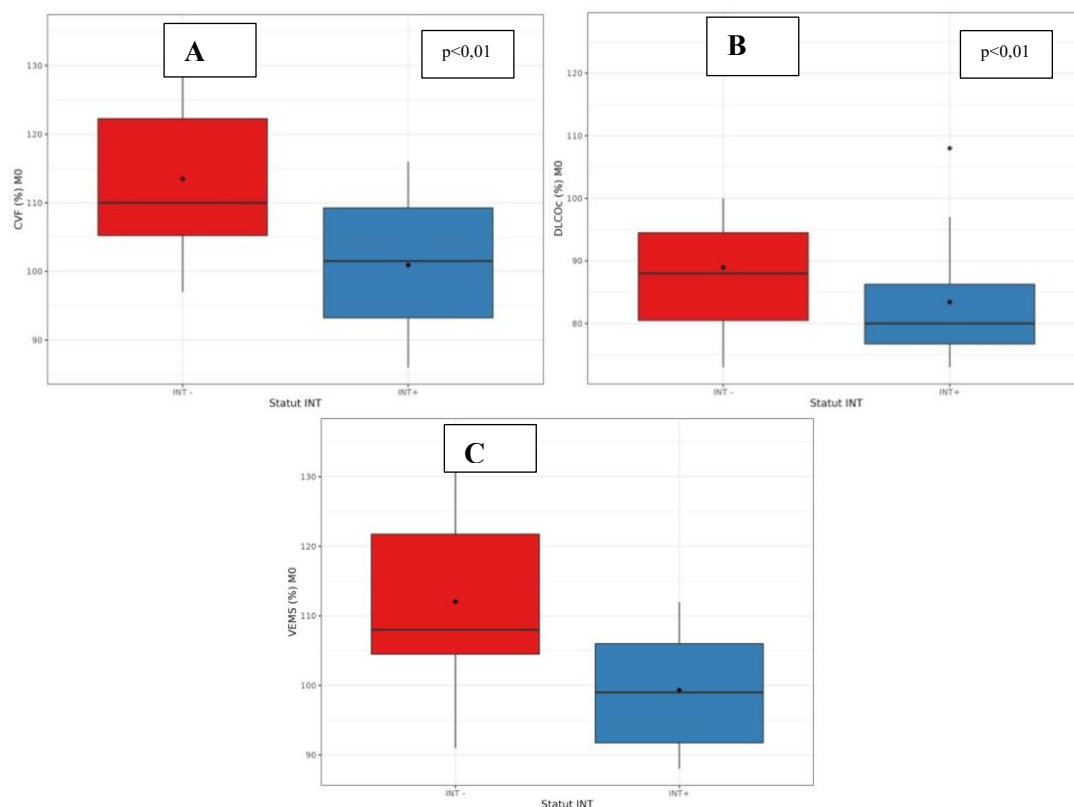


Figure 1. Comparaison de la CVF (A), VEMS (B) et DLCOc (C) entre les groupes INT+ et INT- à M0

ii. Comparaison des 2 sous-groupes à M12

A M12, aucune différence significative n'a été observée sur la valeur en pourcentage de la CVF, du VEMS et de la DLCOc entre le groupe INT+ et INT-. La CVF médiane à M12 était de 112% (104 - 123) dans le groupe INT- et de 109% (95,5 - 114) dans le groupe INT+ ($p=0,17$). Le VEMS médian à M12 était de 110% (100 - 124) dans le groupe INT- et de 106% (100 - 108) dans le groupe INT+ ($p=0,2$). La DLCOc médiane à M12 était de 85% (83 - 89,5) dans le groupe INT- et de 83% (77 - 92,5) dans le groupe INT+ ($p=0,53$).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 5 et dans la Figure 2.

	n	Statut INT - (n = 18) 60%	Statut INT+ (n = 12) 40%	p	test
CVF (%), médiane [Q25-75]	18	112 [104; 123]	109 [95,5; 114]	0,17	Welch
VEMS (%), médiane [Q25-75]	18	110 [100; 124]	106 [100; 108]	0,2	Mann-Whitney
DLCOc médiane [Q25-75]	18	85 [83; 89,5]	83 [77; 92,5]	0,53	Mann-Whitney
Variation CVF (%), médiane [Q25-75]	18	0 [-0,744; 0]	0 [0; 0]	0,26	Mann-Whitney

Tableau 5. Analyse comparative des EFR dans les groupes INT+ et INT- à M12

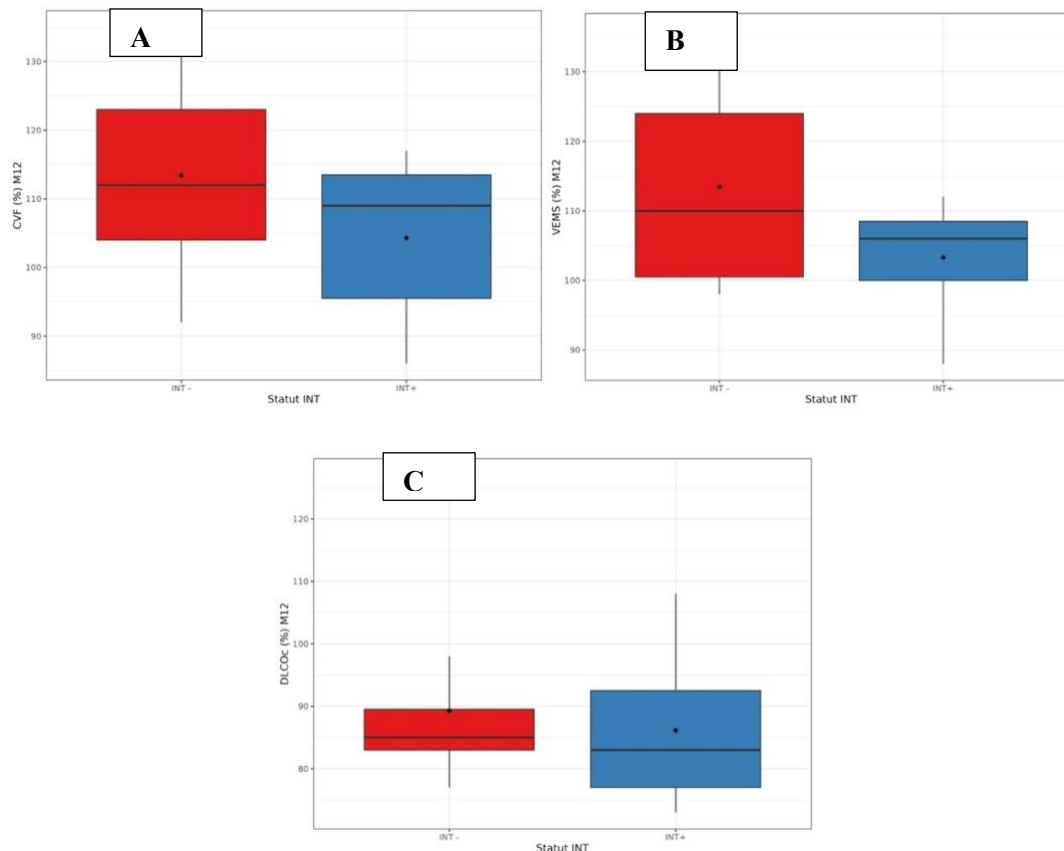


Figure 2. Comparaison de la CVF (A), VEMS (B) et DLCOc (C) entre les groupes INT+ et INT- à M12

iii. Comparaison des 2 sous-groupes à M24

A M24, aucune différence significative n'a été observée sur la valeur en pourcentage de la CVF, du VEMS et de la DLCOc entre le groupe INT + et INT-. La CVF médiane à M24 était identique : 110% (107 - 118) dans le groupe INT- et dans le groupe INT+ (98 - 110) ($p=0,6$). Le VEMS médian était de 108% (104 - 115) dans le groupe INT- et de 100% (97 - 102) dans le groupe INT+ ($p=0,14$). La DLCOc médiane était de 88,5% (76,8- 96) dans le groupe INT- et de 88% (80 - 90) dans le groupe INT+ ($p=0,94$).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 6 et dans la Figure 3.

	n	Statut INT - (n = 18) 60%	Statut INT+ (n = 12) 40%	p	test
CVF (%), médiane [Q25-75]	13	110 [107; 118]	110 [98; 110]	0,6	Mann-Whitney
VEMS (%), médiane [Q25-75]	13	108 [104; 115]	100 [97; 102]	0,14	Mann-Whitney
DLCOc (%), médiane [Q25-75]	13	88,5 [76,8; 96]	88 [80; 90]	0,94	Mann-Whitney
Variation CVF (%), médiane [Q25-75]	13	-3,97 [-6,94; -1,07]	-1,54 [-3,41; -1,21]	0,72	Mann-Whitney

Tableau 6. Analyse comparative des EFR dans les groupes INT+ et INT- à M24

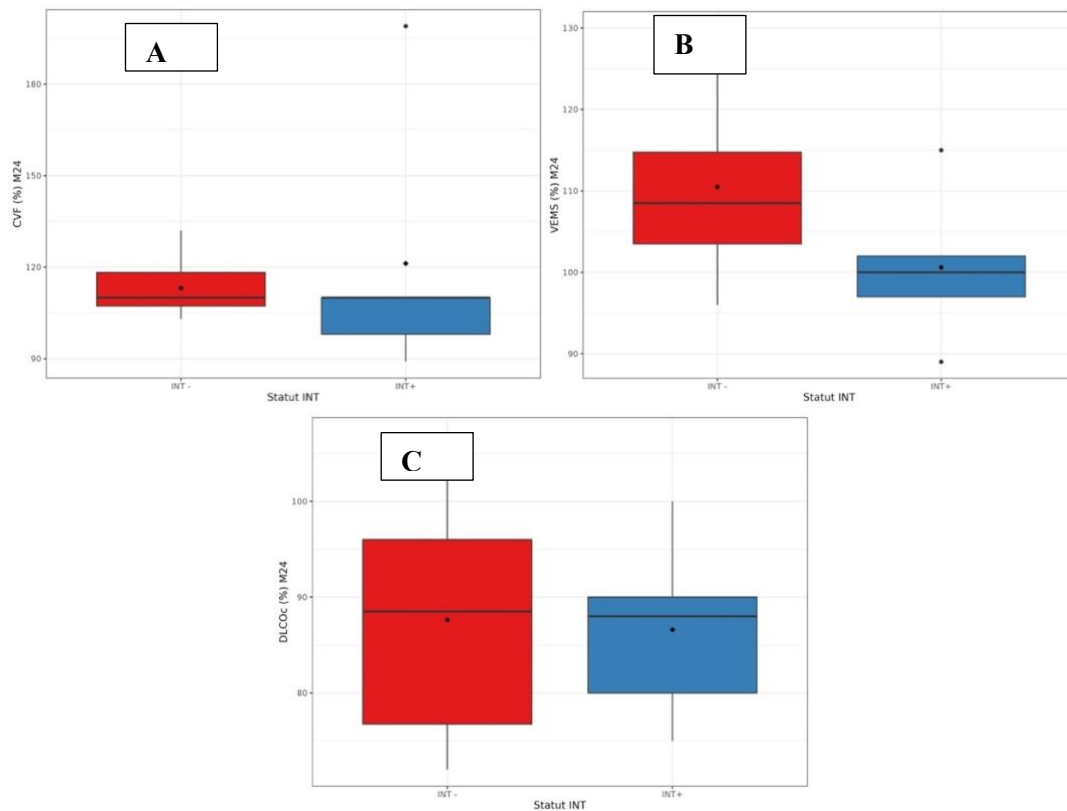


Figure 3. Comparaison de la CVF (A), VEMS (B) et DLCOc (C) entre les groupes INT+ et INT- à M24.

iv. Comparaison des 2 sous-groupes à M36

L'analyse à M36 est détaillée dans la partie 2.B.3. de ce chapitre.

v. Comparaison des 2 sous-groupes à M48

A M48, aucune différence significative n'a été observée sur la valeur en pourcentage de la CVF, du VEMS et de la DLCOc entre le groupe INT+ et INT-. La CVF médiane à M48 était de 115% (112 - 119) dans le groupe INT- et de 107% (103 - 112) dans le groupe INT+ ($p=0,11$). Le VEMS médian à M48 était de 107% (105 - 116) dans le groupe INT- et de 106% (102 - 108) dans le groupe INT+ ($p=0,49$). La DLCOc médiane était de 88% (85- 112) dans le groupe INT- et de 89% (85,5 - 94) dans le groupe INT+ ($p=0,44$).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 7 et dans la Figure 4.

	n	Statut INT- (n = 18) 60%	Statut INT+ (n = 12) 40%	p	test
CVF (%) médiane [Q25-75]	13	115 [112; 119]	107 [103; 112]	0,11	Welch
VEMS (%) médiane [Q25-75]	13	107 [105; 116]	106 [102; 108]	0,49	Mann-Whitney
DLCOc (%), médiane [Q25-75]	13	88 [85; 112]	89 [85,5; 94]	0,44	Welch
Variation CVF (%), médiane [Q25-75]	13	0 [-1,98; 3,56]	3.00 [0,00728; 5,39]	0,61	Welch

Tableau 7. Analyse comparative des EFR dans les groupes INT+ et INT- à M48

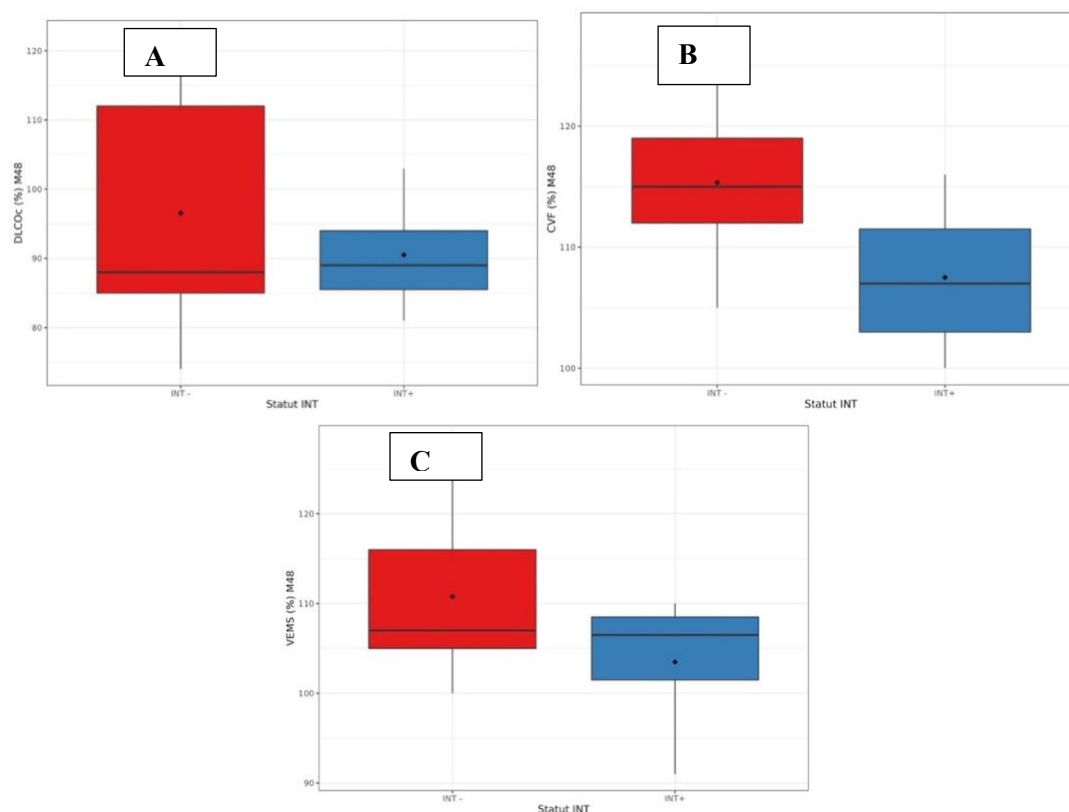


Figure 5. Comparaison de la CVF (A), VEMS (B) et DLCOc (C) entre les groupes INT+ et INT- à M48

vi. Comparaison des deux sous-groupes INT-, INT+ au diagnostic de la maladie

Concernant la CVF initiale, mesurée pour la première fois au cours du suivi de la sclérodémie, la comparaison montrait l'absence de différence significative deux sous-groupes INT- et INT+, respectivement 112% [108 ; 123] et 106% [101 ; 115] (p=0,13).

vii. Comparaison du pourcentage de variation de la CVF par rapport à la CVF initiale entre les 2 sous-groupes.

Le pourcentage de variation de CVF initiale et M0 puis M36 montrait une tendance non significative à une diminution plus importante dans le groupe INT+.

A M0 le groupe INT- retrouvait une variation de 0 [-3,55 ; 2,08] contre -3,16 [-7,55 ; 0,976] dans le groupe INT+ (p=0,2). A M36, le groupe INT- retrouvait une variation de -1,05 [-7,48 ; -0,234] contre -3,89 [-7,97 ; 0,910] dans le groupe INT+ (p=0,72).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 8 et dans la Figure 6.

	n	Statut INT - (n = 18)	Statut INT+ (n = 12)	p	test
CVF (%) initiale, médiane [Q25-75]	30	112 [108 ; 123]	106 [101 ; 115]	0,13	Mann-Whitney
%variation CVF initiale-M0, médiane [Q25-75]	25	0 [-3,55; 2,08]	-3,16 [-7,55; 0,976]	0,2	Mann-Whitney
%variation CVF initiale - M36, médiane [Q25-75]	16	-1,05 [-7,48; -0,234]	-3,89 [-7,97; 0,910]	0,72	Mann-Whitney

Tableau 8. Comparaison de la variation de la CVF entre les groupes INT+ et INT- entre le diagnostic et M0, et le diagnostic et M36.

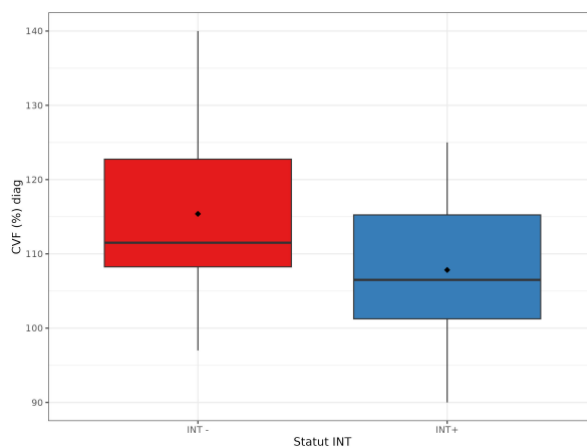


Figure 6. Comparaison de la variation de la CVF entre les groupes INT+ et INT- entre le diagnostic et M0, et le diagnostic et M36.

4) Données des TDM-Tx au cours du suivi

17 TDM-Tx ont été réalisées au cours du suivi des patients à plus d'un an de l'inclusion dans PRECOSS, 7 dans le groupe INT+ et 10 dans le groupe INT-. Toutes les TDM-Tx étaient interprétées comme normales.

Concernant les critères de qualité et les modalités de réalisation de ces TDM-Tx, la plupart des patients présentaient une apnée tenue et une imagerie en coupes fines. La position en procubitus était plus fréquente dans le groupe INT- que dans le groupe INT+ (60 % vs 0 %, $p = 0,035$), tandis que les autres paramètres ne différaient pas significativement entre les groupes.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 9.

Variables	n	INT- n=10	INT+ n=7	p	Test
Apnée tenue	17	10 (100%)	6 (86%)	0,41	Fisher
Coupes fines	17	10 (100%)	5 (71%)	0,15	Fisher
Indication TDM (recherche PID)	17	8 (80%)	5 (71%)	0,73	Fisher
Procubitus	17	6 (60%)	0 (0%)	0,035	Fisher
Coupes expiratoires	17	0 (0%)	0 (0%)	NS	Fisher

Tableau 9. Comparaison des critères de qualité de la TDM-Tx entre le groupe INT+ et INT- au cours des TDM-Tx réalisées entre M12 et M48 dans la population PRECOSS

5) Données des ETT au cours du suivi

Concernant les ETT effectuées dans le cadre du suivi habituel entre M12 et M48, 26 patients avaient eu au moins une ETT. Les examens n'ont pas montré de PAPs augmentées. Il n'y a pas de différence significative des PAPs entre les groupes INT+ et INT-. Les résultats sont détaillés dans le Tableau 10.

Temps	n	INT-	INT+	p	Test
M0	26	27 [24 ; 31,2]	26 [22,2 ; 27]	0,22	Mann-Whitney
M12	8	23,5 [22,2 ; 24,8]	26 [25,5 ; 26,5]	0,13	Welch
M24	9	25 [22 ; 27]	26 [25,2 ; 27]	0,54	Mann-Whitney
M36	12	25 [22 ; 26,5]	23 [18,2 ; 26,2]	0,63	Mann-Whitney
M48	12	25 [21 ; 28]	21 [19 ; 26]	0,57	Mann-Whitney

Tableau 10. Comparaison des valeurs des PAPs (mmHg) dans les groupes INT+ et INT- en fonction des dates de suivi

2. Échantillon au sein de la population (n=20)

Afin de limiter les biais liés au manque de données de cette étude rétrospective, nous avons isolé un échantillon au sein de la population totale constitué des 20 patients pour lesquels nous avons le plus de données dans le cadre du suivi habituel, soit à M36.

A. Caractéristiques de l'échantillon n=20

Parmi ces 20 patients, 60% étaient dans le groupe INT- et 40% dans le groupe INT+. Cette proportion reste la même que dans la cohorte de PRECOSS (n=30).

L'analyse comparant l'échantillon (n=20) et la population totale (n=30) montre que les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre ces deux groupes.

L'âge médian à l'inclusion était similaire (56,5 vs 58 ans, $p=1,00$), tout comme la durée médiane de la maladie (9,5 vs 11 ans, $p=0,83$) et l'IMC ($24,4 \text{ kg/m}^2$, $p=0,86$). La répartition par sexe était identique (90 % de femmes), de même que le recours à un traitement spécifique pour la sclérodermie. Enfin, l'activité de la maladie sur la période de suivi (M12 à M48) montrait des proportions similaires de patients actifs ou inactifs dans les deux groupes.

Il n'y avait pas de différence entre la cohorte n30 et l'échantillon n20 en termes d'EFR et d'EFX (annexe 2).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 11.

	Echantillon (n=20)	Population totale (n=30)	p	test
Age à l'inclusion (ans), médiane [Q25-75]	56,5 [50,2-65,5]	58,0 [46,5-64,2]	1,00	Mann-Whitney
Durée de la maladie en 2025, médiane [Q25-75]	9,5 [4,75-16,0]	11,0 [5,25-16,0]	0,83	Mann-Whitney
IMC (Kg/m2), médiane [Q25-75]	24,4 [22,5-27,7]	24,4 [22,5-28,0]	0,86	Mann-Whitney
Score de Rodnan, médiane [Q25-75]	5,0 [3,0-6,25]	5,0 [3,0-6,0]	0,99	Mann-Whitney
Tabac (PA), médiane [Q25-75]	0 [0-0]	0 [0-0]	0,56	Mann-Whitney
Activité sur la période de suivi, n(%)	8 (40) actives / 12 (60) inactives	13 (43) actives / 17 (57) inactives	0,82	Chi2
Cicatrice pulpaire, présence, n(%)	5 (25)	10 (33)	0,53	Chi2
Doigts boudinés, présence, n(%)	12 (60)	19 (63)	0,81	Chi2
RGO, présence, n(%)	9 (45)	13 (43)	0,91	Chi2
Sclérodactylie, présence, n(%)	6 (30)	9 (30)	1,00	Chi2
Sexe féminin, n(%)	18 (90)	27 (90)	1,00	Fisher
Signes digestifs bas, présence n(%)	2 (10)	4 (13)	1,00	Fisher
Signes digestifs hauts, présence n(%)	11 (55)	17 (57)	0,91	Chi2
Télangiectasies, présence, n(%)	13 (65)	23 (77)	0,37	Chi2
Traitement sclérodermie spécifique, présence, n(%)	3 (17)	5 (19)	1,00	Fisher
Activité de la SSc M0, n(%)	7 (35%) actives / 13 (65) inactives	9 (30) actives / 21 (70) inactives	0,71	Chi2
Activité de la SSc M12, n(%)	5 (36) actives / 9 (64) inactives	6 (30) actives / 14 (70) inactives	1,00	Fisher
Activité de la SSc 24, n(%)	5 (42) actives / 7 (58) inactives	9 (50) actives / 9 (50) inactives	0,65	Chi2
Activité de la SSc M36, n(%)	10 (56) actives / 8 (44) inactives	11 (50) actives / 11 (50) inactives	0,73	Chi2
Activité de la SSc M48, n(%)	4 (25) actives / 12 (75) inactives	6 (29) actives / 15 (71) inactives	1,00	Fisher
CVF (%), médiane [Q25-75]	109 [100 ; 117]	108 [101 ; 116]	0,8	Welch
VEMS (%), médiane [Q25-75]	108 [98,0; 114]	106 [99,0; 112]	0,61	Mann-Whitney
DLCO c (%), médiane [Q25-75]	84,0 [78,8; 94,0]	84,0 [78,2; 92,2]	0,83	Mann-Whitney

Tableau 11. Comparaison des caractéristiques entre la cohorte PRECOSS (n = 30) et l'échantillon (n= 20) à M0

B. Comparaison des sous-groupes INT- et INT+ au sein de l'échantillon

1. Caractéristiques des sous-groupes INT+ et INT- à M0

Comme dans la population totale, les patients du groupe INT- étaient significativement plus âgés que ceux du groupe INT+ (59,0 vs 49,5 ans, $p = 0,03$), tandis que la durée de la maladie, l'IMC et le score de Rodnan ne différaient pas entre les groupes. En revanche, contrairement à l'analyse faite en population totale, le tabagisme et la présence de cicatrice pulpaire n'étaient pas significativement différente entre les 2 sous-groupes, respectivement $p=0,68$ et $p=0,35$.

Les caractéristiques cliniques ainsi que l'utilisation d'un traitement spécifique de la sclérodermie étaient comparables entre les deux groupes. L'activité de la maladie évaluée de M0 à M48 ne montrait pas de différences significatives entre INT- et INT+.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 12.

Variable	n	INT- n=12	INT+ n=8	p	Test
Âge à l'inclusion (ans)	20	59.0 [57.2 ; 67.5]	49.5 [40.5 ; 54.0]	0,03	Welch
Durée de la maladie (ans)	20	10.5 [4.75 ; 16.0]	9.0 [6.25 ; 14.2]	1	Mann-Whitney
IMC (kg/m ²)	20	23.8 [22.4 ; 28.3]	24.4 [23.7 ; 26.2]	0,91	Mann-Whitney
Score de Rodnan	20	5.0 [3.0 ; 7.0]	5.0 [3.75 ; 6.25]	0,87	Mann-Whitney
Tabac (PA)	19	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0]	0.69	Mann-Whitney
Activité sur la période de suivi, actives/inactives	20	5 (42%) / 7 (58%)	3 (38%) / 5 (62%)	1	Fisher
Cicatrice pulpaire, présence	15	10 (83%)	5 (62%)	0,35	Fisher
Doigts boudinés, présence	8	4 (33%)	4 (50%)	0,65	Fisher
RGO, présence	11	6 (50%)	5 (62%)	0,67	Fisher
Sclérodactylie, présence	14	10 (83%)	4 (50%)	0,16	Fisher
Sexe féminin	18	10 (83%)	8 (100%)	0,49	Fisher
Sexe masculin	2	2 (17%)	0 (0%)		Fisher
Signes digestifs bas, présence	18	11 (92%)	7 (88%)	1	Fisher
Signes digestifs hauts, présence	9	4 (33%)	5 (62%)	0,36	Fisher
Télangiectasies, présence	7	4 (33%)	3 (38%)	1	Fisher
Traitement spécifique sclérodermie, présence	15	8 (80%)	7 (88%)	1	Fisher
Activité SSc 2021	11	7 (58%)	6 (75%)	0,64	Fisher
Activité SSc 2022	9	4 (50%)	5 (83%)	0,3	Fisher
Activité SSc 2023	7	3 (50%)	4 (67%)	1	Fisher
Activité SSc 2024	10	6 (55%)	4 (57%)	1	Fisher
Activité SSc 2025	12	7 (78%)	5 (71%)	1	Fisher

Tableau 12. Caractéristiques des sous-groupes INT+ et INT- à M0 au sein de l'échantillon.

2. Comparaison des EFR dans les sous-groupes INT+ et INT- à M0

À M0, Comme dans la population totale, le groupe INT- présentait des valeurs significativement plus élevées de CVF (114 % vs 102 %, $p = 0,02$), VEMS (110 % vs 102 %, $p = 0,012$). De plus, la mesure de DLCOc était ici significativement différente entre les 2 sous-groupes (89,5 % vs 78,5 %, $p = 0,031$).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 13 et dans la Figure 7.

Paramètres	n	INT-, n = 12	INT+, n= 8	p	Test
CVF (%)	20	114 [108 ; 126]	102 [97,8 ; 109]	0,02	Mann-Whitney
VEMS (%)	20	110 [108 ; 123]	102 [91,8 ; 107]	0,012	Welch
DLCOc (%)	20	89,5 [82,8 ; 97,5]	78,5 [76,8 ; 83,5]	0,031	Mann-Whitney

Tableau 13. Comparaison de la CVF, VEMS et DLCOc dans les sous-groupes INT+ et INT- au sein de l'échantillon n=20 à M0.

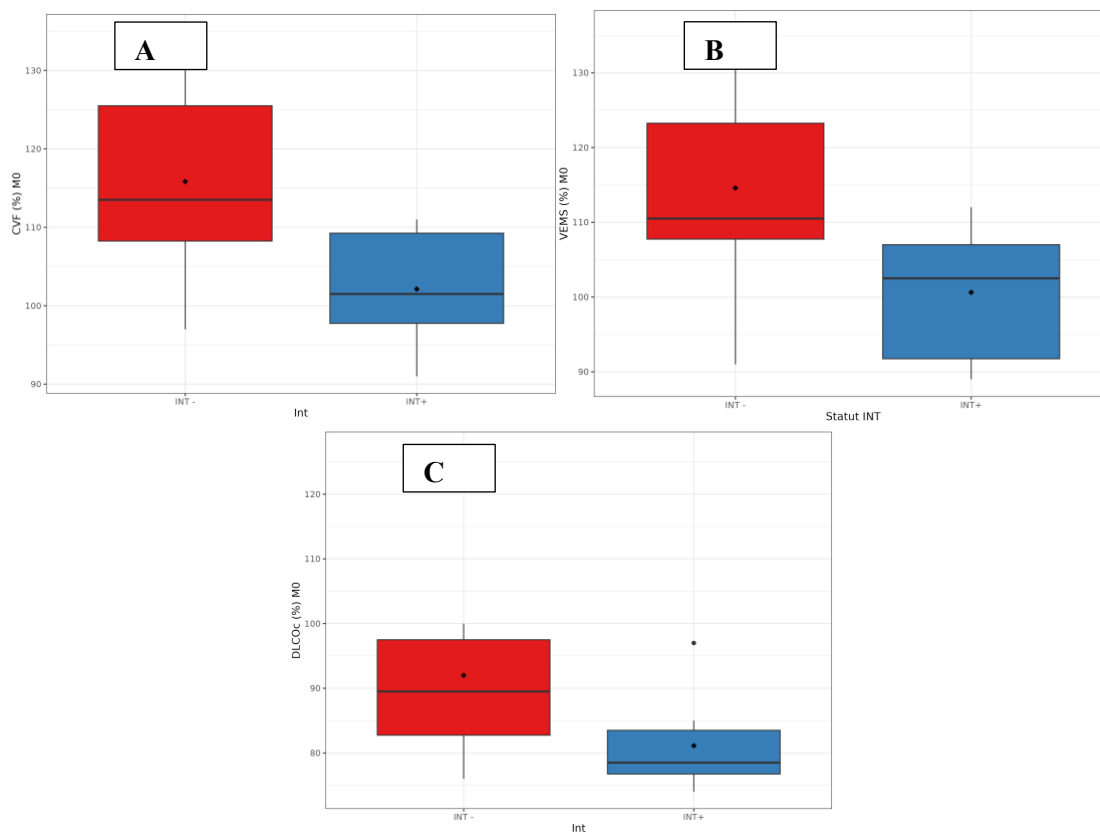


Figure 7. % de la CVF (A), VEMS (B) et DLCOc (C) dans le groupe INT+ et dans le groupe INT- à M0 au sein de l'échantillon n=20

3. Comparaison des EFR dans les sous-groupes INT+ et INT- à M36

Concernant la CVF, le VEMS à M36, la comparaison des deux sous-groupes INT+ et INT- montrait une tendance non significative à des pourcentages plus hauts dans le groupe INT- : CVF à 114% [110 ; 120] vs 104% [99,2 ; 110] ($p=0,059$), VEMS à 108% [106 ; 118] vs 102 [87 ; 110] ($p=0,082$). Pour la DLCOc, le groupe INT- avait un pourcentage médian à 92,5% [81 ; 98] vs 80,5% [77,8 ; 84,8] dans le groupe INT+ ($p=0,1$).

Les résultats sont présentés dans le Tableau 14 et dans la Figure 8.

	n	Statut INT – (n = 18) 60%	Statut INT+ (n = 12) 40%	p	test
CVF (%), médiane [Q25-75]	20	114 [110 ; 120]	104 [99,2; 110]	0,059	Mann-Whitney
VEMS (%), médiane [Q25-75]	20	108 [106 ; 118]	102 [87; 110]	0,082	Mann-Whitney
DLCOc (%), médiane [Q25-75]	20	92,5 [81 ; 98]	80,5 [77,8; 84,8]	0,1	Mann-Whitney
Variation CVF (%), médiane [Q25-75]	20	-2,16 [-7,12; -0,329]	1,13 [-3,02; 4,34]	0,24	Mann-Whitney

Tableau 14. Comparaison de la CVF, VEMS et DLCOc dans les sous-groupes INT+ et INT- au sein de l'échantillon n=20 à M36.

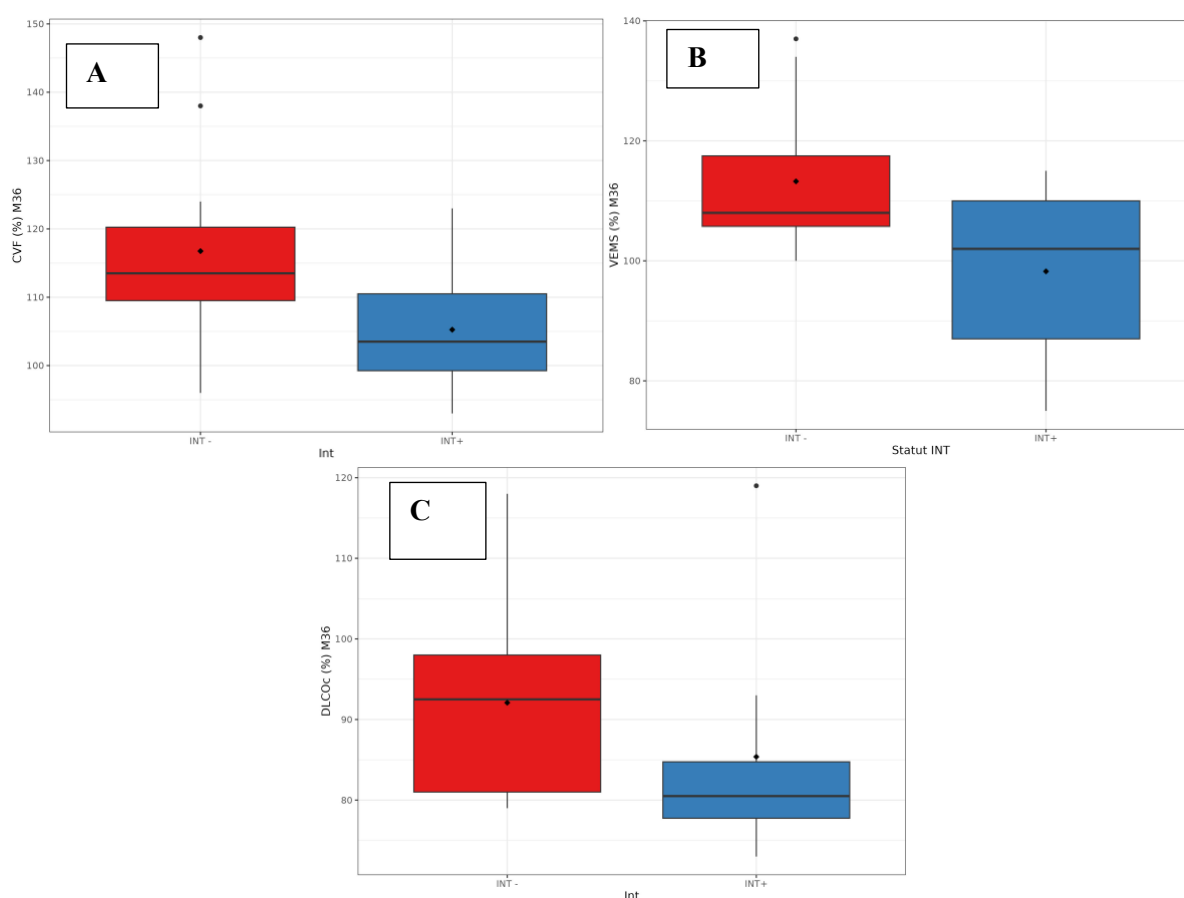


Figure 8. % de la CVF (A), VEMS (B) et DLCOc (C) dans le groupe INT+ et dans le groupe INT- à M36 au sein de l'échantillon n=20.

Discussion

L'étude que nous avons menée s'inscrit dans la continuité du travail initié par Camille Mercier dans son étude PRECOSS (2).

Au cours du suivi longitudinal de quatre ans, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux sous-groupes INT+ et INT- concernant la clinique, les EFR (CVF, VEMS, DLCOc), le scanner thoracique et l'échographie cardiaque. Toutefois, une tendance non significative à des valeurs d'EFR plus basses dans le groupe INT+ a été observée pour chaque année. Cet écart est plus marqué à M36 où nous avons l'effectif le plus important (n=20). Dans cet échantillon de 20 patients, représentatif de la population de PRECOSS, les patients INT- présentent une CVF médiane de 114 % contre 104 % chez les INT+ ($p = 0,059$) et un VEMS à 108% contre 104% ($p=0,082$).

L'absence de significativité statistique peut s'expliquer par plusieurs facteurs méthodologiques. D'une part, un manque de puissance liée à la taille réduite de la population initiale ($n = 30$) et surtout à la perte de données sur certaines années (notamment à M12, M24 et M48). Le caractère rétrospectif et la non-standardisation du suivi (EFR réalisées à intervalles irréguliers et non systématiquement) ont contribué à ces lacunes.

Toutefois, ces résultats suggèrent la persistance dans le temps de deux sous-groupes de patients (INT- et INT+) avec des paramètres fonctionnels respiratoires distincts.

Nous avons également constaté que les EFR les plus anciennes connues étaient similaires entre les 2 sous-groupes. L'apparition d'une différence significative au M0 de PRECOSS, puis la tendance au maintien de cette différence, suggère que la population de SSc était similaire au diagnostic puis s'est séparée en deux (INT- et INT+). Ainsi, le groupe INT+ pourrait correspondre aux formes d'atteintes pulmonaires survenant plus tard que dans les 5 années habituellement retenues pour l'apparition de la SSc-PID (7, 20). Chez nos patients, les EFR les plus anciennes connues remontaient à 8 ans avant M0. Par ailleurs, ces formes plus tardives sont décrites comme plus lentement évolutives (20). Cette caractéristique d'évolution lente pourrait expliquer l'absence de séparation plus nette entre les 2 sous-groupes à 4 ans de l'inclusion et l'absence de diagnostic de SSc-PID posé durant ce suivi.

Nous avons voulu voir s'il existait une différence de variation de la CVF dans le temps entre les 2 sous-groupes. Une tendance à une diminution plus rapide de la CVF dans le groupe INT+ aurait pu être un argument supplémentaire en faveur de l'apparition d'une atteinte pulmonaire. Toutefois, même si le nombre de patients présentant une diminution de la CVF $> 5\%$ était plus élevé dans le groupe INT+, aucune différence de variation significative de la CVF n'a été mise en évidence. L'absence de variation significatif n'élimine pas une atteinte pulmonaire précoce. En effet, Zheng et al ont rapporté un déclin moyen de CVF dans les formes non progressives à -2% par an, contre des chutes bien plus marquées dans les formes rapidement progressives (21). Ces données montrent que des patients atteints de SSc-ILD peuvent avoir une évolution lente ou non linéaire, ce qui concorde avec nos résultats où aucune dégradation fonctionnelle majeure n'a été observée en quatre ans.

L'absence de différence entre les deux groupes pourrait également refléter la faible sensibilité des EFR pour la détection précoce de la PID. Selon Bernstein et al. (22), la CVF seule présente une sensibilité de 63 % chez les patients SSc-ILD confirmés par TDM-Tx, portée à 85 % lorsqu'elle est associée à la DLCOc.

Nous n'avons pas retrouvé de signes de PID sur les TDM-Tx réalisées au cours du suivi. Néanmoins, la plupart des TDM-Tx que nous avons collectées étaient de mauvaise qualité, ne permettant pas de détecter correctement des lésions de PID débutante. Il nous était donc impossible de conclure formellement à l'absence de SSc-ILD, notamment dans le groupe INT+. De plus, bien que la TDM-Tx soit l'examen de référence pour le diagnostic de PID, ses performances présentent plusieurs limites. Premièrement, elle détecte des modifications morphologiques établies, alors que les premières lésions de PID sont microscopiques (23). Ensuite, l'étude de Sandmeier et al. (24) a montré que 50% des patients européens présentant une SSc présentaient des lésions histologiques de PID à l'autopsie alors que l'étude de Bergamasco et al., 2019 (25) a montré que 32 à 47 % des patients avec une SSc ont une PID détectable à la TDM-Tx en Europe. D'autre étude ont retrouvé une incidence de la SSc-PID chez les patients sclérodermiques entre 32,3% et 52,3% (25). Ces discordances entre SSc-PID anatomopathologiques et SSc-PID visibles sur la scanner font suspecter l'existence de lésions infra-scannographiques de SSc-PID. Bergamasco et al proposent de développer des nouvelles techniques pour détecter plus précocement des anomalies interstitielles (25).

L'absence de signes de PID sur les TDM-Tx réalisées dans le suivi pourrait donc suggérer que les anomalies échographiques identifiées dans PRECOSS pourraient correspondre à une forme de SSc-PID infra-scannographique, sans progression détectable à quatre ans. Il est possible que ces anomalies échographiques reflètent des altérations infra-cliniques, non évolutives à court terme et dont la signification pronostique reste à déterminer.

La stabilité des EFR et l'absence de signe de PID sur les TDM-Tx peuvent traduire la lenteur d'évolution de la pneumopathie interstitielle dans la sclérodermie. Ainsi, un suivi de quatre ans est peut-être trop court pour détecter une dégradation fonctionnelle mesurable ou l'apparition de signes TDM de PID.

Comme dit précédemment, plusieurs études longitudinales ont montré une hétérogénéité d'évolution de la SSc-ILD : dans l'étude de Scheidegger et al. (26), 40 % des patients non traités présentaient une progression à trois ans, impliquant que près de 60 % restaient stables sur cette période. Cottin et al. (27) décrivent également un grand nombre de patients suivant une trajectoire "lente", avec alternance de phases stables et de déclin modéré.

Dans notre étude, l'apparition tardive d'une différence entre les deux sous-groupes INT en terme d'EFR et d'ET (8 ans en moyenne) pourrait correspondre à la forme lentement évolutive et notre suivi de 4 ans supplémentaires pourrait ne pas être suffisant pour détecter des anomalies débutantes à la TDM-Tx.

La sémiologie échographique de syndrome interstitiel retrouvé dans PRECOSS était presque exclusivement constituée d'anomalies de la ligne pleuro-pulmonaire. Pinal-Fernandez et al. ont montré que l'atteinte pleurale peut servir au dépistage au moins autant sinon plus précocement que la présence des lignes B (18). Cela est un argument pour penser que notre sous-groupe INT+ pourrait correspondre à une atteinte précoce de SSc-PID.

Une étude menée en 2021 s'est intéressée uniquement à l'analyse de la ligne pleurale plutôt que sur les lignes B en ET pour le dépistage de la SSc-ILD (19). En comparant l'ET à la TDM-Tx chez vingt patients sclérodermiques, les auteurs ont rapporté une sensibilité de 100 % et une spécificité de 82 %, avec un excellent accord inter-observateurs. Deux faux positifs ont été observés : l'un lié à une infection pulmonaire, l'autre à des atélectasies et remaniements cicatriciels observés sur les TDM-Tx. Ces résultats montrent que les anomalies échographiques pleurales correspondent toujours à une anomalie du parenchyme sous-jacent, même lorsqu'elles ne reflètent pas une PID. En privilégiant la sensibilité pour le dépistage, cette approche souligne la capacité de l'échographie à détecter des anomalies pulmonaires infra-cliniques ou infra-radiologiques.

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé d'étude cherchant à mettre en évidence un lien entre des signes interstitiels échographiques et des caractéristiques histopathologiques issues de biopsies pulmonaires ou de pièces de transplantation dans les PID, y compris la SSc-ILD. La littérature documente surtout des corrélations ET-TDM-Tx et ET-EFR, tandis que les corrélations TDM-Tx-histologie existent indépendamment de l'échographie.

Concernant les ETT, les PAPs restaient normales dans les deux sous-groupes et aucun patient n'avait de diagnostic d'HTAP retrouvé au cours du suivi. Il est donc peu probable que les anomalies échographiques retrouvées chez 40% de nos patients correspondent au développement d'une pathologie vasculaire pulmonaire.

Limites

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'un effectif restreint de 30 patients, ce qui réduit la puissance. De plus, la présence de nombreuses données manquantes au cours du suivi, en particulier pour les EFR et la TDM-Tx, a pu masquer des différences réelles entre les sous-groupes INT+ et INT-.

Le caractère rétrospectif constitue une autre limite importante, le recueil des données cliniques et les examens de suivi n'ayant pas été réalisés de manière standardisée ni à intervalles réguliers, rendant les comparaisons longitudinales plus fragiles.

Les ET n'ont pas été réitérées, ce qui empêche de détecter d'éventuels patients initialement INT-) devenus INT+ au cours du temps et inversement. Nous avons en effet observé que chez certains patients du groupe INT-, on note une dégradation plus marquée de la CVF. Il serait intéressant de savoir s'ils sont devenus INT+.

Enfin, le manque de données et le caractère non standardisé des TDM-Tx rend difficile l'évaluation du lien entre les anomalies échographiques observées dans PRECOSS et les signes radiologiques précoces de PID.

Perspectives

Pour confirmer les différences observées entre les groupes INT+ et INT- et clarifier leur signification pronostique, il serait nécessaire de mener une étude prospective avec des examens standardisés. En particulier, il conviendrait de répéter les ET, les TDM-Tx selon un protocole homogène et en respectant les critères de qualité, ainsi que les EFR.

Il pourrait être pertinent de répéter la pléthysmographie, en cohérence avec les travaux récents montrant que la capacité pulmonaire totale est un prédicteur de la sévérité de la maladie et de la survenue de la fibrose pulmonaire dans la sclérodermie (28).

Cette approche permettrait non seulement de reclasser les patients au fil du temps (par exemple détecter des cas INT- devenant INT+ est inversement), mais aussi de mieux corrélérer les anomalies échographiques avec des modifications tomodensitométriques plus fines et des altérations fonctionnelles précoces, tout en maintenant le suivi par TDM-Tx.

Conclusion

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les sous-groupes INT au cours des 4 années de suivi. Il existe une tendance non significative à des valeurs plus hautes de CVF et de VEMS chez patients INT-. Cela suggère une persistance dans le temps des 2 sous-groupes patients. La question de l'existence d'une PID débutante infrascannographique chez les patients INT+ restent posée de même que son implication clinique et thérapeutique. Pour répondre à cette question, la réalisation d'une TDM-Tx respectant les critères de qualité en matière de détection de lésions débutantes de PID et d'une nouvelle ET pour reclasser les patients dans les deux sous-groupes est nécessaire.

Bibliographie

1. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* févr 2021;80(2):219-27.
2. Mercier C, Thoreau B, Flament T, Legué S, Pearson A, Jobard S, et al. High Prevalence of the Lung Ultrasound Interstitial Syndrome in Systemic Sclerosis Patients with Normal HRCT and Lung Function-A Pilot Study. *J Clin Med.* 14 mai 2024;13(10):2885.
3. Tamby MC, Chanseaud Y, Humbert M, Fermanian J, Guilpain P, Garcia-de-la-Peña-Lefebvre P, et al. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* sept 2005;60(9):765-72.
4. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* juill 2001;28(7):1573-6.
5. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* nov 2017;76(11):1897-905.
6. Medsger TA, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* oct 1999;26(10):2159-67.
7. 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. *Autoimmun Rev.* août 2018;17(8):816-20.
8. 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.* juin 1994;149(6):1583-90.
9. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* nov 2000;43(11):2437-44.
10. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 27 juin 2019;380(26):2518-28.
11. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* mai 2019;31(3):241-9.
12. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(8):1201-13.
13. 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.* août 2004;232(2):560-7.
14. DeMizio DJ, Bernstein EJ. Detection and classification of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a review. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2019;31(6):553-60.
15. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* déc 2015;67(12):3256-61.

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*. 18 sept 2017;19(1):206.
17. Huang Y, Liu T, Huang S, Qiu L, Luo F, Yin G, et al. Screening value of lung ultrasound in connective tissue disease related interstitial lung disease. *Heart Lung J Crit Care*. 2023;57:110-6.
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. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 91):S136-141.
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 Res*. sept 2021;73(9):1338-42.
20. Volkmann ER. Natural history of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: How to identify a progressive fibrosing phenotype. *J Scleroderma Relat Disord*. mars 2020;5(2 Suppl):31-40.
21. Zheng B, Nikpour M, Stevens W, Proudman S, Morrisroe K, Wang M, et al. Predicting trajectories of lung function decline in systemic sclerosis related interstitial lung disease. *Rheumatol Oxf Engl*. 3 juin 2025;keaf270.
22. Bernstein EJ, Jaafar S, Assassi S, Domsic RT, Frech TM, Gordon JK, et al. Performance Characteristics of Pulmonary Function Tests for the Detection of Interstitial Lung Disease in Adults With Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. nov 2020;72(11):1892-6.
23. Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan AT, Bancal C, Marchand-Adam S, Crestani B. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 31 mars 2018;27(147):170062.
24. 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(4 Suppl 91):S75-79.
25. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 18 avr 2019;11:257-73.
26. Scheidegger M, Boubaya M, Garaiman A, Barua I, Becker M, Bjørkekjær HJ, et al. Characteristics and disease course of untreated patients with interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a real-life two-centre cohort. *RMD Open*. 9 janv 2024;10(1):e003658.
27. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 18 janv 2019;20(1):13.
28. Chaigne B, Bense A, Aubourg F, Agard C, Allanore Y, Berezne A, et al. Total lung capacity is predictive of disease severity and survival in systemic sclerosis: A longitudinal analysis in 2347 patients from the French National Cohort Study. *J Autoimmun*. mars 2025;152:103391.

Annexes

Sexe : féminin	27 (90,0 %)
Âge (ans)	58 [46 - 64]
IMC (kg/m²)	24 [22 - 27]
Âge au début de la SSc (ans)	48 [38 - 58]
Durée de suivi (ans)	8 [1 - 12]
SSc (forme cutanée limitée)	29 (96,7 %)
Score de Rodnan	5 [3 - 6]
Doigts boudinés	21 (70,0 %)
Sclérodactylie	9 (30,0 %)
Ulcères digitaux	2 (6,7 %)
Cicatrices pulpaire	10 (33,3 %)
Télangiectasies	23 (76,7 %)
Reflux gastro-œsophagien	13 (43,3 %)
Dyspnée (mMRC1)	12 (40,0 %)
Toux	4 (13,3 %)
Pression artérielle systolique (mmHg)	126 [112 - 141]
Pression artérielle diastolique (mmHg)	72 [67 - 87]
Anticorps anti-centromère	24 (80,0 %)
Anticorps anti-topoisomérase I	3 (10,7 %)
SSc active	9 (30%)
CVF (%)	108 [101 - 116]
VEMS (%)	106 [99 - 111,5]
DLCOc (%)	84 [78 - 92]
PAPs (mmHg)	[24 - 29]

Annexe 1. Caractéristiques de la population (N=30) à M0, issues de PRECOSS

	(n = 20)	(N = 30)	p	test
AX (kPa/L), médiane [Q25-75]	0.210 [0.130; 0.415]	0.225 [0.130; 0.383]	0.89	Mann-Whitney
Charge (W) Pic, médiane [Q25-75]	104 [86.0; 129]	104 [85.5; 131]	0.91	Mann-Whitney
Fres (1/s), médiane [Q25-75]	9.64 [8.54; 13.3]	9.84 [8.71; 12.1]	0.97	Mann-Whitney
Pente VE/VC02, médiane [Q25-75]	33.0 [28.8; 37.0]	31.5 [28.2; 36.5]	0.99	Welch
V02 (L/min) Pic, médiane [Q25-75]	1.23 [1.04; 1.67]	1.26 [1.03; 1.73]	0.93	Mann-Whitney
Vd/Vt SV1, médiane [Q25-75]	0.170 [0.125; 0.223]	0.200 [0.135; 0.228]	0.61	Mann-Whitney
Xrs5 (kPa/(L/s)), moyenne (écart-type)	-0.0958 (0.0369)	-0.102 (0.0370)	0.59	Welch

Annexe 2. Comparaison des résultats des EFX entre n'échantillon n=20 et la population de PRECOSS à M0.

Vu, le Directeur de Thèse

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

BEVILACQUA Marie-Charlotte

48 pages – 14 tableaux – 9 figures – 2 annexes

Résumé :

Introduction :

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) liée à la sclérodémie systémique (SSc-PID) est une complication fréquente et grave de la sclérodémie systémique (SSc) et est la principale cause de décès. La SSc-PID nécessite un diagnostic précoce qui actuellement repose sur la tomodensitométrie thoracique à haute résolution (TDM-Tx) qui est l'examen de référence et également les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)(1). En 2022, l'étude pilote PRECOSS (2) a émis l'hypothèse que l'échographie thoracique (ET) permettrait d'identifier les patients avec une SSc-PID précoce, en dessous du seuil de détection par la TDM-Tx. Les résultats ont mis en évidence qu'il existait des signes échographiques interstitiels (INT+) chez plus d'un tiers des patients atteints de SSc avec des TDM-Tx et EFR normales. Chez ces patients INT+ on observait aussi une réduction des volumes pulmonaires (CVF, VEMS, CPT).

L'objectif de notre travail était de comparer ces 2 sous-groupes de patients au cours du suivi en termes de signes cliniques, d'EFR, de TDM et d'ETT à 1, 2, 3 et 4 ans.

Matériel et méthodes :

Dans une étude rétrospective monocentrique réalisée au CHU de Tours, nous avons récupéré les données cliniques, EFR, TDM-Tx et ETT des 30 patients de la cohorte PRECOSS. Les données cliniques et EFR ont été comparées à M12, M24, M36 et M48 entre les deux groupes INT+ et INT-. Nous avons également décrit l'évolution des TDM-Tx et ETT sur les 4 années de suivi.

Résultats :

Contrairement aux résultats à M0 (PRECOSS), il n'y avait pas de différences significatives entre les deux sous-groupes en termes de CVF, VEMS et DLCO au cours du suivi. On notait une tendance non significative à M36, au sein d'une évaluation contenant le plus de données (n=20/30) avec dans les sous-groupes INT-/INT+ respectivement une CVF à 114 % contre 104 % (p=0,059) et un VEMS de 108 % contre 102% (p=0,0,82). Aucun déclin significatif de la CVF ou de la DLCO n'a été observé dans les deux sous-groupes, quel que soit le recul. Concernant les données TDM-Tx, aucun patient n'avait de critères de PID.

Conclusion :

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les sous-groupes au cours des 4 années de suivi. Il existe une tendance à des résultats d'EFR avec de meilleures valeurs chez patients INT-. Cela suggère une persistance de l'existence de deux sous-groupes de patients différents, la question de l'existence d'une PID débutante chez les patients INT+ restant posée. Pour répondre à cette question, la réalisation d'une TDM-Tx dédiée à la recherche de PID et d'une nouvelle ET pour reclasser les patients dans les sous-groupes est nécessaire.

Mots clés : Sclérodémie systémique, Pneumopathie interstitielle diffuse, Échographie thoracique, Épreuves fonctionnelles respiratoires, Tomodensitométrie thoracique

Jury :

Président du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM

Directeur de thèse : Docteur Thomas FLAMENT

Membres du Jury : Professeur Laurent PLANTIER

Docteur Benjamin THOREAU

Date de soutenance : 31/10/2025