

# Traitement de la fibrose pulmonaire associée à la sclérodermie

*Treatment of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis*

R. Borie\*, P. Le Guen\*, M. Ghanem\*, M.C. Dombret\*, C. Taillé\*, B. Crestani\*

La sclérodermie est une maladie systémique rare, dont la prévalence est estimée se situer entre 50 et 300 cas par million d'habitants, avec une prédominance féminine qui prédomine entre 35 et 55 ans. La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie fibrosante auto-immune au cours de laquelle une atteinte cutanée est quasi constante, tandis que celle d'autres organes, comme le poumon, est non seulement fréquente mais conditionne le pronostic (1). L'atteinte pulmonaire – hypertension pulmonaire ou pneumopathie interstitielle diffuse (PID) – constitue un critère pour la classification diagnostique de la ScS (1), à côté de l'épaississement de la peau des doigts, des lésions des extrémités digitales (ulcérations, cicatrices), des télangiectasies, des anomalies vasculaires à la capillaroscopie, du phénomène de Raynaud, et des autoanticorps associés à la ScS (anticentromère, anti-topo-isomérase de type I [également dénommés anti-Scl-70] et anti-RNA polymérase III).

## Diagnostic et classification des PID au cours de la ScS

Le poumon est fréquemment atteint dans la sclérodermie, et les PID en sont la manifestation la plus fréquente. Une PID infraclinique peut être observée chez 90 % des patients atteints de ScS (2). La PID peut survenir au cours du suivi d'une ScS ou révéler une ScS. Les facteurs de risque de PID au cours d'une ScS sont l'atteinte cutanée diffuse, le sexe masculin, l'origine ethnique noire-africaine, un âge avancé au diagnostic de ScS, la présence d'anticorps anti-topo-isomérase de type I, d'anti-RNA polymérase III, d'anti-Th/To et l'absence d'anticentromère (2). Cependant, une PID peut se développer quelle que soit la forme de ScS. Une exposition professionnelle à la silice peut favoriser le développement d'une fibrose pulmonaire chez les patients atteints de ScS. Le risque de développer une PID étant plus important dans les premières années

de la maladie, des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent être réalisées tous les 6 mois au cours des 3 premières années après le diagnostic de ScS afin de détecter le plus tôt possible la PID (3). La reconnaissance de la PID au cours de la ScS repose sur la réalisation d'un scanner thoracique en coupes fines et en haute résolution, en inspiration profonde. Les EFR apprécient le retentissement de la maladie. L'échographie cardiaque avec doppler est indispensable, à la recherche d'une hypertension pulmonaire associée. Les patients atteints de ScS présentent une augmentation spécifique du risque de développer une hypertension pulmonaire; les résultats de la DLCO doivent donc être interprétés dans ce contexte. L'aspect tomodynamométrique le plus fréquent est celui d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (figure 1) [4]. Un profil de pneumopathie interstitielle commune (PIC), de fibroélastose pleuroparenchymateuse (PPFE), ou l'association emphysème-fibrose sont possibles. Une biopsie pulmonaire chirurgicale ou une biopsie transbronchique par cryobiopsie n'est pas indiquée pour le diagnostic de la PID lorsque le diagnostic de sclérodermie est connu, sauf en cas de présentation atypique. En effet, les données disponibles indiquent que la corrélation anatomoradiologique est excellente dans ce contexte.

L'existence d'une PID augmente la mortalité des patients atteints de sclérodermie. De 17 à 35 % des patients atteints de ScS décèdent directement de l'évolution vers une insuffisance respiratoire en rapport avec une fibrose pulmonaire (5). L'évolution de la PID est variable, le plus souvent marquée par une dégradation progressive des EFR, mais une progression rapide et des exacerbations sont possibles. Ainsi, dans une série récente de 75 patients atteints de ScS-PID, dont 23 ont été traités et suivis en moyenne 6,4 ans, il n'y avait globalement pas de variation de la moyenne de la capacité vitale forcée (CVF) [ $-0,1 \pm 0,3 \%$ /an], mais l'analyse individuelle montrait que 29 % des patients présentaient un déclin de plus de 10 % de la CVF

\* Service de pneumologie A, centre de référence des maladies pulmonaires rares (site constitutif), hôpital Bichat, AP-HP, Paris.

## Points forts<sup>++</sup>

- » La fibrose pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique est fréquente et responsable de 18 à 35 % des décès.
- » L'aspect tomodynamométrique le plus fréquent est celui d'une pneumopathie interstitielle non spécifique.
- » Les traitements immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou mycophénolate mofétil) et le nintédanib ont une efficacité démontrée sur l'évolution de la fonction respiratoire.
- » Une transplantation pulmonaire doit être proposée chez des patients sélectionnés présentant une insuffisance respiratoire sévère.
- » Une prise en charge multidisciplinaire est primordiale.

## Mots-clés

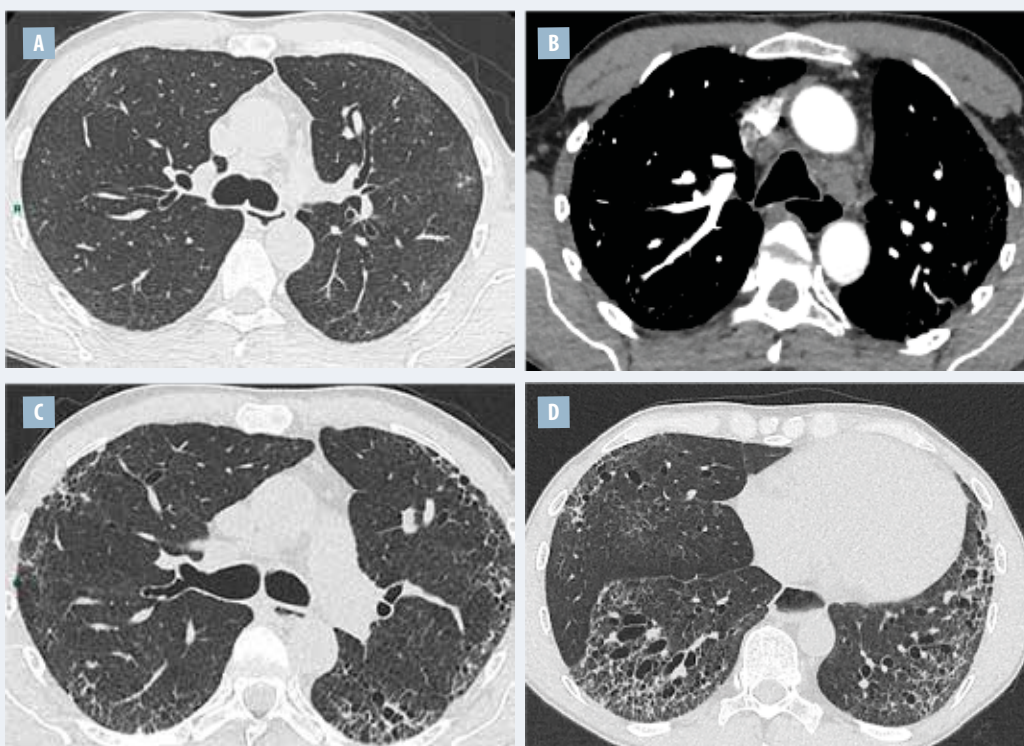
Cyclophosphamide  
Transplantation pulmonaire  
Mycophénolate mofétil  
Nintédanib

## Highlights

- » Pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis is frequent and responsible for 18 to 35% of deaths.
- » The most common CT pattern is nonspecific interstitial pneumonia.
- » Immunosuppressive therapy (cyclophosphamide or mycophenolate mofetil) are the first-line therapies. Nintedanib slows the decline of lung function.
- » Pulmonary transplantation should be proposed in selected patients with severe respiratory insufficiency.
- » Multidisciplinary assessment is mandatory.

## Keywords

Cyclophosphamide  
Pulmonary transplantation  
Mycophenolate mofetil  
Nintedanib



**Figure 1.** Aspect scanographique thoracique évocateur d'une pneumopathie interstitielle spécifique (PINS) associée à une sclérodémie systémique (ScS) avec dilatation œsophagienne (A), plus visible en fenêtre médiastinale (B), s'aggravant malgré un traitement par mycophénolate mofétil (C et D) et actuellement inscrite sur liste de transplantation pulmonaire.

(figure 2, p. 162). Cependant, la DLCO diminuait significativement globalement de  $1,5 \pm 0,3 \%$ /an ( $p < 0,0001$ ), et 53 % des patients présentaient une diminution de la DLCO de plus de 15 %.

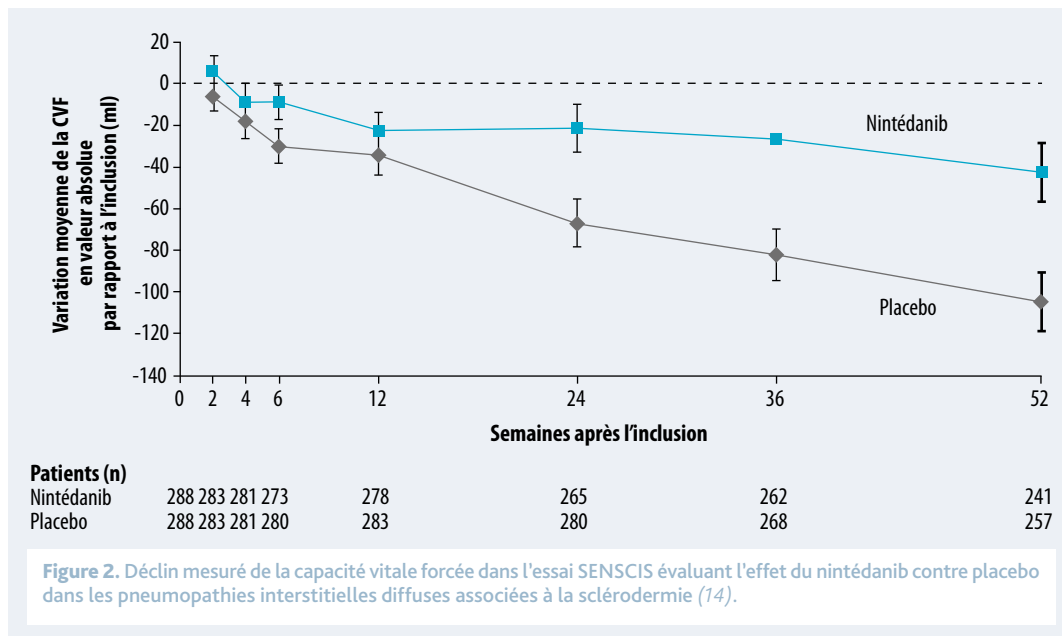
## Traitements immunosuppresseurs

Aucun traitement ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans la PID-ScS, malgré la réalisation de 19 essais cliniques randomisés contrôlés au cours des 10 dernières années sur ce sujet (tableau, p. 162). Les recommandations thérapeutiques les plus récentes proposent, avec un niveau de recommandation A, de traiter par cyclophosphamide les formes progressives de ScS-PID et d'envisager une autogreffe de moelle dans les formes agressives de la maladie (6).

Ces recommandations ont été réalisées avant la publication de l'essai SLS II, qui a démontré que le mycophénolate mofétil (MMF) était aussi efficace et moins toxique que le cyclophosphamide oral (cf. infra).

## Cyclophosphamide

L'utilisation du cyclophosphamide est justifiée par 2 études randomisées contre placebo (7, 8). Dans une étude anglaise, 45 patients ont reçu une faible dose de corticoïdes (prednisone, 20 mg, 1 jour sur 2) associés à 6 injections mensuelles intraveineuses (i.v.) de cyclophosphamide ( $600 \text{ mg/m}^2$ ), puis un traitement par azathioprine ( $2,5 \text{ mg/kg/j}$ ) pour une durée totale de 1 an. Par rapport à un groupe qui n'a reçu que le placebo, il y avait une tendance non significative à l'amélioration de la CVF dans le groupe traité



**Tableau.** Principaux traitements de la sclérodermie-pneumopathie interstitielle diffuse.

Traitements ayant fait l'objet d'une étude clinique contrôlée randomisée positive	Traitement ayant fait l'objet d'une étude clinique randomisée ouverte	Principaux traitements ayant fait l'objet d'études rétrospectives positives	Principaux traitements en cours d'évaluation
Cyclophosphamide	Autogreffe de moelle	Rituximab	Pirfénidone
Mycophénolate mofétile		Transplantation pulmonaire	Nintédanib
Nintédanib		Azathioprine	Rituximab
		Corticoïdes	Tocilizumab
		Méthotrexate	Abatacept
		Ciclosporine	Riociguat
			Lanifibranor
			Ifétroban

(+ 2,4 versus -3,5% ; p = 0,08), mais seuls 68 % des patients du groupe traité et 57 % des patients du groupe placebo sont allés au bout des 12 mois de l'étude (8).

Dans la *Scleroderma Lung Study I* (SLS I), 158 patients ont été randomisés pour recevoir soit du cyclophosphamide par voie orale (2 mg/kg/j), soit un placebo, pendant 1 an, mais seuls 54 patients du groupe cyclophosphamide (68,4 %) et 55 (69,6 %) du groupe placebo sont allés au bout des 12 mois de l'étude (7). À 1 an, le déclin de la CVF était plus faible dans le groupe cyclophosphamide (-1,0 versus -2,6 % ; p = 0,03). Les patients du groupe cyclophosphamide présentaient un plus faible déclin de la capacité pulmonaire totale (-0,3 versus -2,8 % ; p < 0,05), une plus faible aggravation de l'épaisseur de la peau et de la dyspnée. Les patients du groupe cyclophosphamide ont présenté plus d'effets indésirables graves : leucopénie (26,0 versus 0,0 %), hématurie (12,3 versus 4,2 %), anémie (2,7 versus 0,0 %)

et pneumonie (9,6 versus 1,4 %). Aucun des patients de cette étude n'a ensuite reçu d'azathioprine, et l'effet bénéfique du cyclophosphamide avait disparu à 2 ans, soit après 1 an sans traitement d'entretien (9). Les patients dont l'atteinte pulmonaire était la plus sévère lors de l'inclusion avaient le plus de chances de répondre au cyclophosphamide.

### Mycophénolate mofétile

La *Scleroderma Lung Study II* (SLS II) a comparé un traitement par MMF, 3 g/j pendant 2 ans, au cyclophosphamide per os (2 mg/kg) pendant 1 an suivi d'un placebo pendant 1 an (10). 142 patients ont été inclus. Les 2 groupes présentaient une amélioration de la CVF à 2 ans, sans différence entre les 2 groupes (2,19 versus 2,88 % ; p = 0,24). Au niveau individuel, la CVF était stable ou améliorée chez près de 65 % des patients, tandis que la CVF diminuait chez



►►► environ 35 % des patients au terme des 2 années de suivi. Seize patients (11 %) sont décédés (7 % dans le groupe MMF et 15 % dans le groupe cyclophosphamide), le plus souvent en rapport avec une progression de la PID. Les effets indésirables graves hématologiques étaient plus fréquents dans le groupe cyclophosphamide : leucopénie (4 versus 30) ou thrombopénie (0 versus 4). Il y avait moins d'arrêts de traitement dans le groupe MMF que dans le groupe cyclophosphamide (35 versus 42 %). Ces résultats ont contribué à établir le MMF comme le traitement de référence de la fibrose pulmonaire chez les patients atteints de ScS.

### Autogreffe de moelle osseuse

L'efficacité et la tolérance de l'autogreffe de moelle osseuse (HSCT) ont été comparées à celles du cyclophosphamide dans 3 études.

Dans la première, une étude de phase II ouverte, 19 patients ont reçu soit une HSCT avec un conditionnement par cyclophosphamide (6,5 mg/kg) et sérum antilymphocytaire, soit du cyclophosphamide i.v. 1 g/m<sup>2</sup>/mois pendant 6 mois. Les 10 patients du groupe HSCT présentaient une amélioration de la CVF à 1 an, contre aucun du groupe cyclophosphamide.

Dans la deuxième étude ouverte randomisée, 156 patients ont reçu soit une HSCT avec un conditionnement par cyclophosphamide (200 mg/kg) et sérum antilymphocytaire, soit 12 cures de cyclophosphamide i.v. (750 mg/m<sup>2</sup>/mois). Pendant la première année, 8 patients du groupe HSCT sont décédés et aucun du groupe contrôle. Cependant, la survie sans progression était en faveur du groupe HSCT à 2 ans (HR = 0,35; IC<sub>95</sub> : 0,16-0,74) et à 4 ans (0,34; IC<sub>95</sub> : 0,16-0,74).

Dans la troisième étude ouverte randomisée, 75 patients atteints de sclérodermie ont reçu soit une HSCT avec un conditionnement associant irradiation corporelle totale, cyclophosphamide (120 mg/kg) et sérum antilymphocytaire, soit du cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>/mois pendant 1 an) [11]. En analyse en intention de traiter, les patients du groupe HSCT avaient une meilleure évolution d'un score composite, incluant le décès, à 54 mois (p = 0,01) et à 48 mois (p = 0,008). Un plus grand nombre de patients du groupe cyclophosphamide ont présenté une insuffisance respiratoire terminale (13 versus 5). En analyse per protocole, la courbe de survie de Kaplan-Meier commençait à se séparer à 2 ans en faveur du groupe HSCT. À 6 ans, la survie sans événement était de 74 % dans le groupe HSCT, contre 47 % dans le groupe cyclophosphamide (p = 0,03), et la

survie globale était respectivement de 86 et 51 % (p = 0,02). Les effets indésirables graves étaient plus fréquents dans le groupe HSCT (74 versus 51 %). Dans le groupe HSCT, 96 % des effets indésirables graves (dont 50 % de cytopénies) survenaient dans les 2 premières années. Le taux d'infections sévères par personne et par an était plus élevé dans le groupe HSCT (0,21 versus 0,13). Cependant, 92 % des infections sévères dans le groupe HSCT survenaient au cours des 2 premières années.

Ces résultats justifient de discuter une HSCT chez les patients atteints de ScS-PID. Les modalités de l'HSCT et le conditionnement, en particulier la place de l'irradiation corporelle totale, doivent cependant être affinés pour les patients atteints de PID. Les patients ayant une atteinte respiratoire sévère (CVF < 45 % de la valeur théorique ou DLCO < 40 % de la valeur théorique) sont exclus de cette thérapeutique.

### Rituximab

L'intérêt du rituximab (anticorps anti-CD20) dans la sclérodermie a été soulevé par plusieurs séries rétrospectives rapportant une stabilisation, voire une amélioration, de la capacité vitale chez les patients recevant ce traitement. Ainsi, dans une revue récente de la littérature incluant 53 patients atteints de ScS-PID et traités par rituximab, la CVF moyenne passait de 71 % de la valeur prédite (IC<sub>95</sub> : 66-80) avant traitement à 84 % (75-90) à 12 mois, et la DLCO, de 58 % (39-65) avant traitement à 63 % (53-78) à 12 mois [12]. Deux patients sont décédés au cours du suivi (une péricardite 3 mois après l'injection et un cancer du poumon 88 mois après l'injection). Quarante épisodes infectieux ont été observés après les perfusions de rituximab.

À notre connaissance, aucune étude randomisée n'a été rapportée dans la ScS-PID, mais plusieurs études sont en cours, dont l'étude RECITAL, qui compare l'effet du rituximab et du cyclophosphamide (NCT01862 926), et l'étude EVER-ILD, qui compare la combinaison MMF + rituximab au MMF seul chez des patients présentant une pneumopathie interstitielle non spécifique.

## Autres traitements

### Transplantation pulmonaire

En raison des comorbidités extrathoraciques, en particulier de l'atteinte œsophagienne, les équipes de

transplantation pulmonaire pouvaient être réticentes à proposer une transplantation aux patients atteints de ScS-PID. De nombreuses données rétrospectives justifient maintenant l'inclusion sur liste de transplantation de ces patients après une évaluation adéquate. Dans une série rétrospective internationale multicentrique de 70 patients atteints de ScS-PID, associées dans 20 cas à une hypertension pulmonaire, la survie à 1, 3 et 5 ans était de 93, 76 et 60 % dans le groupe ScS-PID en l'absence d'hypertension pulmonaire et de 79, 75 et 71 % en présence d'une hypertension pulmonaire (13).

Cette survie est comparable à celle observée dans la fibrose pulmonaire idiopathique après transplantation. Une transplantation pulmonaire peut donc être proposée aux patients atteints de ScS-PID après une évaluation minutieuse des comorbidités.

### Molécules antifibrosantes

Deux traitements antifibrosants, le nintédanib et la pirféridone, ont une autorisation de mise sur le marché dans la fibrose pulmonaire idiopathique. Les 2 molécules ont démontré leur capacité à ralentir le déclin de la CVF, et leur efficacité semble se maintenir sur le long terme.

L'essai thérapeutique SENSCIS a évalué le bénéfice du traitement par nintédanib chez des patients atteints de ScS avec une PID touchant plus de 10 % du volume pulmonaire (évaluée sur le scanner) [14]. Les 576 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir du nintédanib ou un placebo pendant 12 mois. Environ la moitié des patients recevaient du MMF à l'entrée dans l'essai. La CVF a décliné de 52,4 ml dans le groupe nintédanib, contre 93,3 ml dans le groupe placebo, soit une différence de déclin de 41 ml par an (IC<sub>95</sub>: 2,9-79,0; p = 0,04). Il n'y avait pas de bénéfice sur le déclin de la DLCO. L'atteinte cutanée évaluée par le score de Rodnan et la qualité de vie mesurée par St-George's Respiratory Questionnaire n'étaient pas modifiées par le nintédanib. Environ trois quarts des patients du groupe nintédanib ont présenté une diarrhée, contre 31% dans le groupe placebo. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès de l'agence américaine du médicament (FDA). Une étude de tolérance utilisant la pirféridone a été conduite chez des patients présentant une fibrose pulmonaire associée à la ScS (essai LOTUSS). Cette étude a démontré la bonne tolérance de la pirféridone. La *Scleroderma Lung Study III* (SLS III) évalue l'effet de la pirféridone combinée au MMF sur le déclin de la CVF dans cette population.

### Autres immunosuppresseurs

Le tocilizumab (anticorps ciblant le récepteur de l'interleukine 6) a été évalué dans une étude de phase II et une étude de phase III, sans atteindre le critère de jugement principal, qui était l'atteinte cutanée de la ScS. En revanche, les analyses exploratoires indiquaient un possible effet sur l'atteinte pulmonaire dans l'étude de phase II, qui a été confirmé dans l'étude de phase III. Malheureusement le laboratoire a interrompu le développement de cette molécule dans cette indication. Une étude a évalué l'abatacept (protéine de fusion IgG-CTLA4) dans la sclérodermie. Le critère principal (évolution de l'atteinte cutanée) n'a pas été atteint, mais les résultats suggèrent un effet protecteur de l'abatacept contre le déclin de la fonction respiratoire. Par ailleurs, le riociguat (activateur de la guanylate cyclase), le bosentan et l'imatinib ont également été évalués dans cette indication, sans démontrer de bénéfice.

### Soins de confort

Tous les patients atteints de PID, y compris ceux atteints de ScS-PID, doivent bénéficier d'une prise en charge globale, et en particulier d'une réhabilitation respiratoire. La réhabilitation respiratoire a notamment démontré qu'elle améliorait la capacité à l'exercice, les scores de dyspnée et la qualité de vie des patients atteints de PID (15). Parallèlement, une prise en charge palliative doit probablement être proposée pour les patients ayant une atteinte sévère de la maladie. Enfin, le reflux gastro-œsophagien doit être traité au mieux pour éviter l'inconfort du reflux acide ; il pourrait avoir une incidence sur l'évolution de la ScS-PID. Une oxygénothérapie de longue durée pourrait améliorer la tolérance à l'effort, chez les patients présentant une hypoxémie à l'effort.

### Conclusion

Les nombreuses études cliniques réalisées depuis 10 ans ont permis de démontrer l'intérêt des immunosuppresseurs et, très récemment, du nintédanib pour les patients atteints de ScS-PID. L'autogreffe de cellules souches a montré des résultats prometteurs, avec cependant une importante morbidité dans les 2 premières années ; ce traitement est donc réservé à des patients sélectionnés. Parallèlement, les résultats encourageants obtenus avec l'abatacept et le tocilizumab indiquent que de nouvelles options



R. Borie et B. Crestani déclarent avoir des liens d'intérêts avec Roche et Boehringer Ingelheim (subventions et honoraires).

P. Le Guen, M. Ghanem, M.C. Dombret et C. Taillé déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

immunomodulatrices sont possibles dans la fibrose pulmonaire associée à la sclérodémie.

Les essais thérapeutiques en cours testent de nouvelles modalités thérapeutiques. La place des antifibrosants (nintédanib et pirféridone) doit maintenant être définie. Enfin, les patients dont l'atteinte est la plus grave doivent faire l'objet d'une discussion avec une équipe

spécialisée en transplantation pulmonaire afin d'envisager cette modalité thérapeutique, lorsqu'elle est possible.

Ces patients doivent bénéficier d'une prise en charge globale comprenant le traitement des comorbidités comme le reflux gastro-œsophagien, et la réhabilitation respiratoire. ■

### Références bibliographiques

1. Van den Hoogen F et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737-47.
2. Nihtyanova SI et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(6):1625-35.
3. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017;390(10103):1685-99.
4. Desai SR 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.
5. Elhai M et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1897-905.
6. Kowal-Bielecka O et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1327-39.
7. Tashkin DP et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354(25):2655-66.
8. Hoyles RK et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3962-70.
9. Tashkin DP et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(10):1026-34.
10. Tashkin DP et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4(9):708-19.
11. Sullivan KM et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378(1):35-47.
12. Thiebaut M et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev* 2018;17(6):582-7.
13. Pradère P et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: an international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2018;37(7):903-11.
14. Distler O et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019 May 20. [Epub ahead of print]
15. Ryerson CJ et al. Pulmonary rehabilitation improves long-term outcomes in interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Respir Med* 2014;108(1):203-10.

## Prochain numéro



## Parution en septembre

### Sommaire prévisionnel

- **Mises au point**
  - La vaccination dans les maladies respiratoires de l'adulte – É. Blanchard, A. Bergeron
  - Manifestations pulmonaires et bronchiques du syndrome de Gougerot-Sjögren – S. Jouneau, M. Kerjouan, Y. Uzunhan
  - Formes chroniques fibreuses de pneumopathie d'hypersensibilité – T. Soumagne, B. Degano, J.C. Dalphin
  - Prise en charge de la polyposse nasosinusienne à l'ère des biothérapies – J.J. Braun
  - Prise en charge ambulatoire de l'embolie pulmonaire: quels patients? quelles modalités? – C. Tromeur
- **Fiche**
  - La capnographie transcutanée: principes, indications et interprétation – J.C. Borel, C. Saint-Raymond, J.M. Arnal
- **Onco-pneumologie**
  - Chicago 2019 – D. Moro-Sibilot et al.

Abonnez-vous sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr) ou p. 144