

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

Pneumopathies interstitielles diffuses associées aux connectivites

RÉSUMÉ : Les manifestations pulmonaires des connectivites sont fréquentes mais sous diagnostiquées car le plus souvent méconnues pour la plupart d'entre elles. L'atteinte interstitielle est une de ces manifestations qui a la particularité d'aggraver le pronostic de la collagénose. Des investigations paracliniques, telles que les épreuves fonctionnelles respiratoires, le test de marche et le scanner thoracique haute résolution, sont utiles pour détecter une pneumopathie interstitielle diffuse à un stade suffisamment précoce pour qu'un traitement immunosuppresseur puisse être initié.

Cette revue précise les caractéristiques cliniques, paracliniques, scanographiques et anatomopathologiques des pneumopathies interstitielles diffuses en général puis, plus particulièrement, celles associées aux principales connectivites.



→ N. JUST

Service de Pneumologie,
Hôpital Victor-Provo
ROUBAIX.

L iées à un défaut de tolérance aux protéines constitutives de l'organisme, à l'origine de lésions tissulaires par cytotoxicité directe et/ou indirecte (auto-anticorps spécifiques d'auto-antigènes), les connectivites sont des maladies systémiques à expression très fréquemment cutanée mais aussi pulmonaire.

Les manifestations pulmonaires des connectivites sont multiples et peuvent être classées en fonction du compartiment atteint, à savoir l'interstitium, la plèvre ou le réseau vasculaire, notamment artériel pulmonaire. Parce que l'atteinte pleurale est le plus souvent bénigne et que les conséquences vasculaires à type d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont déjà été abordées dans un numéro précédent [1], le chapitre suivant s'intéressera tout particulièrement à l'atteinte interstitielle au cours des connectivites.

Bien que rare, l'installation aiguë d'une maladie interstitielle responsable d'une défaillance respiratoire peut exister. La

plupart des pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) des connectivites présente une symptomatologie fruste évoluant à bas bruit, avec un retentissement plus marqué à l'effort dans leur phase initiale. La toux chronique et la dyspnée sont les maîtres symptômes. La PID constitue un facteur de mauvais pronostic, d'où l'importance de les rechercher systématiquement. Avant d'évoquer le diagnostic de pneumopathie interstitielle, il faut éliminer : une toxicité pulmonaire médicamenteuse (méthotrexate par exemple), une infection opportuniste et le poumon cardiaque.

Approche générale

1. Signes cliniques

Les patients présentant une atteinte pulmonaire interstitielle dans un contexte de connectivite sont le plus souvent asymptomatiques au début de la maladie. Par la suite, les symptômes sont aspécifiques : dyspnée à l'effort, toux. Un âge avancé, un déconditionnement,

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

des arthralgies invalidantes peuvent soit être considérés à tort comme étant à l'origine de la dyspnée d'effort, soit retarder l'apparition des symptômes en raison d'une limitation de l'effort. À l'auscultation, des râles crépitants, fins et secs, bilatéraux et aux bases peuvent être notés. L'hippocratisme digital est moins spécifique et peut être retrouvé dans les formes avancées. À la différence des formes idiopathiques, des signes cliniques extra-respiratoires tels qu'un rash cutané, une sclérodactylie, un aspect en mains de mécanicien, des télangiectasies faciales, un syndrome de Raynaud dans un contexte d'arthralgies, permettent d'orienter le diagnostic.

2. Épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)

Dans les formes typiques et en partie déjà évoluées, les EFR montrent un profil restrictif et des anomalies de la diffusion (DLco). Les gaz du sang restent normaux au repos dans les formes débutantes. Les inadéquations ventilation/perfusion liées à l'inflammation interstitielle se révèlent d'abord à l'effort. Dans les pathologies interstitielles, il est donc primordial d'évaluer les conséquences fonctionnelles à l'effort, notamment sur les échanges gazeux. Pour ce faire, le test de marche sur 6 minutes (TM6) permet une bonne approche *a minima* de l'infiltration interstitielle sur les échanges gazeux (limitation de la distance parcourue et désaturation à l'effort). Au mieux, une épreuve d'exercice sur cycloergo-

mètre permet une analyse plus fine de la limitation ventilatoire et des échanges gazeux au cours de l'effort [2].

3. Lavage broncho-alvéolaire

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est un examen peu invasif, permettant une analyse cytologique et protéique d'un échantillon recueilli au cours d'une endoscopie bronchique. Chez le sujet sain, la cellule représentative du LBA est le macrophage alvéolaire, puis les lymphocytes (moins de 15 %), les neutrophiles (moins de 3 %) et les éosinophiles (moins de 2 %). Une neutrophilie marquée est souvent associée à une altération de la fonction ventilatoire. Toutefois, il n'existe pas de corrélation entre la formule cellulaire du LBA, le pronostic et la réponse au traitement. En aucun cas, il ne permet d'établir un diagnostic. Il peut déterminer la sévérité d'une PID, notamment dans le cadre d'une sclérodémie systémique [3]. Malgré son manque de spécificité, le LBA reste un examen important dans l'évaluation des anomalies radiologiques en éliminant d'autres étiologies telles que la pneumopathie éosinophilique médicamenteuse, l'hémorragie intra-alvéolaire et/ou les infections opportunistes favorisées par les thérapies immunosuppressives.

4. Signes radiologiques

Dans près de 90 % des cas, la radiographie thoracique simple révèle l'existence d'une infiltration pulmonaire

interstitielle diffuse. Toutefois, la tomodensitométrie pulmonaire de haute résolution (TDM-HR) est un outil plus sensible que la radiographie de thorax. Elle occupe une place importante dans la démarche diagnostique [4]. La TDM-HR permet de préciser le type des lésions (**tableau I**), leur répartition par rapport aux structures anatomiques normales du poumon et de les situer en fonction des trois dimensions. Elle peut également distinguer les lésions inflammatoires actives des lésions chroniques fibrosantes (distorsion architecturale, bronchectasies par traction, destructions "en rayon de miel") [5].

5. Anatomopathologie

La plupart des lésions anatomopathologiques observées au cours des PID liées aux connectivites sont celles décrites dans la classification de l'*European Respiratory Society/American Thoracic Society* de 2002 [6] (**tableau II**). La pneumopathie interstitielle commune (PIC) est la lésion la plus représentée au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) alors que la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) est plus fréquente dans les autres connectivites. Une PINS est de meilleur pronostic qu'une PIC [7]. La pneumonie organisée (PO) est plus volontiers observée dans la PR et les myopathies inflammatoires. La pneumonie interstitielle lymphoïde (LIP) est rare, souvent associée au syndrome de Gougerot-Sjögren. Dans les formes aiguës ou en cas d'exacerbation

Les réticulations	Le verre dépoli	Les condensations	Les micronodules	Le rayon de miel	Les kystes
Il s'agit d'opacités linéaires qui peuvent se répartir soit au sein du lobule (réticulation intralobulaire), soit entre les lobules (ligne septale interlobulaire).	Il correspond à une zone de parenchyme où la densité est augmentée sans effacer les vaisseaux pulmonaires ni les parois bronchiques.	Elles correspondent à des opacités effaçant les vaisseaux et les parois bronchiques, ce qui les différencie du verre dépoli. Un bronchogramme aérien est souvent retrouvé au sein des consolidations.	Ils correspondent à des nodules mesurant moins de 6 mm. Selon leur répartition anatomique, ils sont classés en centrolobulaires, lymphatiques ou hémotogènes.	Cet aspect résulte de la coalescence de multiples microkystes.	Ils correspondent à des cavités pulmonaires, arrondies, à parois fines.

TABEAU I : Principaux signes tomodensitométriques observés au cours des pneumopathies interstitielles diffuses associées aux connectivites.

Lésions anatomopathologiques	
Pneumopathie interstitielle commune (PIC)	• Fibrose de collagène avec rayon de miel microscopique • Foyers de fibroblastes • Inflammation de degré variable • Répartition hétérogène • Distribution sous-pleurale
Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)	Trois formes : • cellulaire pure (infiltrat cellulaire homogène de lymphocytes et plasmocytes); • fibreuse pure : la fibrose est de même âge dans toute la biopsie avec du rayon de miel; • et mixte.
Pneumonie organisée (PO)	• Bourgeons conjonctifs endoluminaux (alvéoles et les bronchioles respiratoires) • Pas de fibrose ni de rayon de miel • Inflammation modérée ou absente • Aspect homogène
Domage alvéolaire diffus (DAD)	• Lésions d'agression alvéolaire • Lésions du revêtement alvéolaire • Peu ou pas de fibrose • Pas de rayon de miel • Homogène
Pneumonie interstitielle lymphoïde (LIP)	• Infiltrat des cloisons alvéolaires et de l'interstitium par des lymphocytes et des plasmocytes • Absence de lésion endo-alvéolaire • Nodules lymphoïdes, centres germinatifs • Diagnostic différentiel à écarter : lymphome

TABLEAU II : Description des principales entités anatomopathologiques observées au cours des PID associées aux connectivites.

de PID, il s'agit souvent d'un dommage alvéolaire diffus (DAD) de sombre pronostic.

Connectivites

1. Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un des rhumatismes inflammatoires le plus fréquent. Elle se caractérise par des arthrites chroniques destructrices et déformantes. Quand les manifestations respiratoires apparaissent dans le cadre d'une PR connue, une pathologie infectieuse doit systématiquement être recherchée du fait des thérapeutiques immunosuppressives utilisées. Dans de rares cas, les manifestations respiratoires peuvent précéder de plusieurs années l'expression articulaire de la maladie.

Les manifestations pleurales sont les plus fréquentes. L'épanchement pleural peut être uni ou bilatéral, le plus souvent asymptomatique. Les nodules rhumatoïdes représentent une manifestation respiratoire asymptomatique assez fré-

quente. Les autres atteintes respiratoires sont de nature bronchique (bronchiolite constrictive, dilatations des bronches) et vasculaire (HTAP).

Les PID sont plus rares et plus volontiers retrouvées chez les hommes tabagiques avec un taux élevé de facteur rhumatoïde et d'anticorps antinucléaires. Les symptômes ne sont pas spécifiques (toux sèche, dyspnée) et des râles crépitants peuvent être entendus aux bases en cas de PID avancée. L'hippocratisme digital et les signes de cœur pulmonaire chronique sont rares et souvent dans les formes évoluées.

Les manifestations radiologiques (**fig. 1**) peuvent être classées en quatre groupes : un aspect de rayon de miel avec des réticulations des bases, des opacités en verre dépoli, une atteinte bronchiolaire caractérisée par une micronodulation centrolobulaire, des bronchiolectasies et bronchectasies, des condensations souvent en rapport avec une pneumonie organisée [8].

À l'inverse des autres connectivites, l'examen anatomopathologique révèle une prépondérance de PIC. Plus rarement, il peut exister d'autres présentations anatomopathologiques telles qu'une pneumonie organisée, une bronchiolite folliculaire, une LIP et un DAD [9]. Le

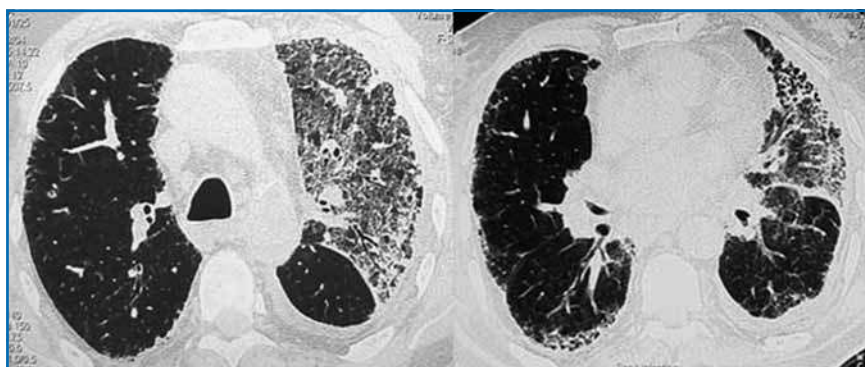


FIG. 1 : Tomodensitométrie thoracique de haute résolution réalisée chez un homme de 79 ans, suivi pour une polyarthrite rhumatoïde présentant une toux sèche avec dyspnée et désaturation à l'effort. Opacités en verre dépoli et opacités réticulaires intralobulaires avec des signes indirects de fibrose (bronchectasies de traction et destruction en rayon de miel), compatibles avec l'existence d'une PID associée.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

pronostic d'une PID associée à une polyarthrite rhumatoïde est moins bon que pour les autres connectivites, se rapprochant d'une survie équivalente à celle des fibroses pulmonaires idiopathiques [10].

Une forme évolutive de la maladie incite à proposer un traitement agressif en raison d'une assez bonne réponse aux corticoïdes, azathioprine, cyclosporine et cyclophosphamide [11]. Le mycophénolate de mofétil semble donner des résultats prometteurs et doit être discuté en cas de PID associée à une PR [12]. Les données concernant l'utilisation d'anti-TNF sont insuffisantes pour conclure, et certains auteurs rapportent une toxicité pulmonaire en cas d'utilisation chez des patients atteints de PR avec une PID associée. L'utilisation de léflunomide en cas de PID préexistante pourrait aggraver le statut de celle-ci vers une forme rapidement évolutive et de mauvais pronostic [13]. La transplantation pulmonaire doit se discuter devant une forme évolutive et sévère.

2. Sclérodémie systémique

La sclérodémie systémique est caractérisée par une dysfonction endothéliale, une prolifération anormale de fibroblastes avec production excessive de collagène. L'atteinte pulmonaire est une cause principale de morbi-mortalité [14]. La PID et l'HTAP sont les deux manifestations pulmonaires les plus fréquemment décrites et les plus graves au cours de l'évolution de cette collagénose.

Une PID doit systématiquement être évoquée en cas de râles crépitants à l'auscultation pulmonaire. Elle est plus fréquemment associée à une forme diffuse de sclérodémie systémique avec anticorps anti-SCL-70 [15]; mais toutes les formes de sclérodémie peuvent être associées à une atteinte pulmonaire, sclérodémie *sine scleroderma* incluse [16, 17]. Dans sa phase précoce, la PID est rarement symptomatique, et seules les anomalies fonctionnelles respira-

toires et/ou tomодensitométriques permettent de la déceler. Le signe précoce de la PID est une altération récente de la DLco. L'altération combinée de la CVF et de la DLco constitue un facteur de sévérité de la maladie et de mauvais pronostic [18, 19]. Toutefois, une diminution isolée de la DLco ne permet pas d'assurer le diagnostic de PID puisque celle-ci peut également être altérée en cas d'HTAP [20]. Le distinguo entre ces deux pathologies est facilité par la réalisation d'une TDM-HR. Le déclin de la CVF apparaît principalement dans les 2 années qui suivent le diagnostic, rendant le suivi spirométrique indispensable et essentiel durant cette période [21]. Le TM6 s'altère proportionnellement à la dégradation de la fonction ventilatoire. Toutefois, ce test manque de spécificité puisqu'une HTAP, des douleurs, une faiblesse musculaire ou une atteinte vasculaire peuvent altérer la distance parcourue [22].

Sur le plan radiologique, la TDM-HR est plus sensible que la radiographie de thorax. Elle permet de distinguer les premiers signes de PID à type d'épaississements de la trame évoluant vers des opacités en verre dépoli, puis au stade ultime de la maladie vers des lésions fibrosantes caractérisées par des bronchectasies de traction et du rayon de miel (**fig. 2**). La présence d'opacités en verre dépoli dès l'évaluation tomодensitométrique laisse fortement présager d'une évolution vers une forme fibrosante malgré les traitements immunosuppresseurs proposés [23, 24]. Des troubles fréquents de la motilité de l'œsophage sont à l'origine d'un aspect dilaté sur la TDM-HR et/ou de pneumopathie d'inhalation associée.

La majorité des biopsies pulmonaires, réalisées dans le cadre d'une PID liée à une sclérodémie systémique, révèle un aspect anatomopathologique de PINS. Une faible proportion des patients peut

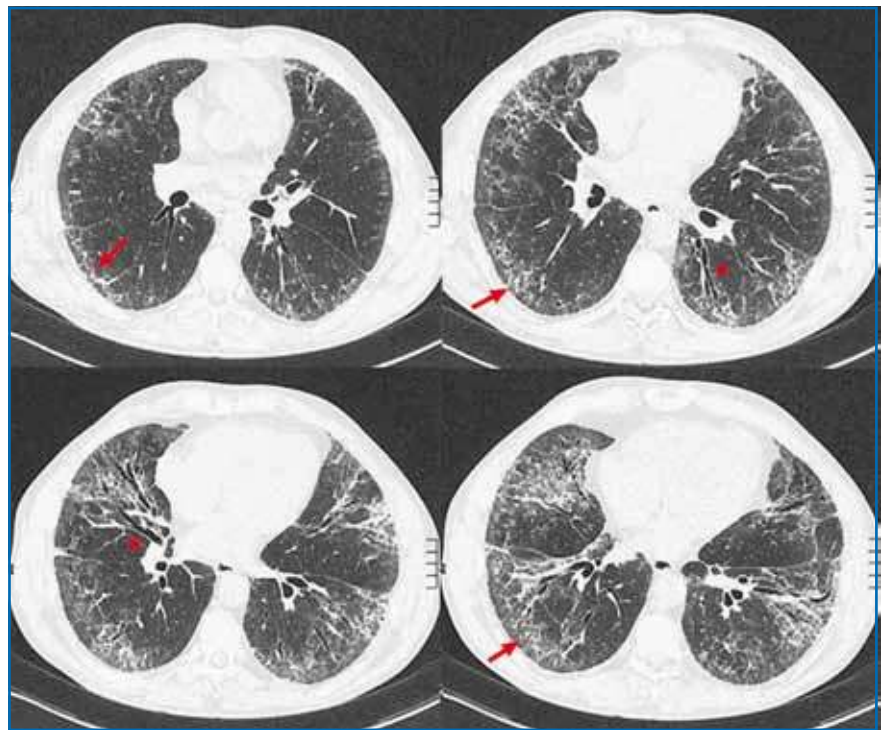


Fig. 2 : TDM-HR pulmonaire révélant des opacités en verre dépoli, des lignes intralobulaires (●) et des bronchectasies de traction (→) sans "rayon de miel" chez un patient de 56 ans suivi pour une sclérodémie systémique, anticorps anti-Scl-70 positifs.

présenter un aspect de PIC. En dehors d'anomalies radiologiques, la biopsie pulmonaire chirurgicale est rarement indiquée puisque le pronostic entre ces deux formes anatomopathologiques est peu différent [18, 25].

Il est proposé que les lésions de PID soient en rapport avec une agression pulmonaire d'ordre inflammatoire, et c'est sur cette base que les traitements immunosuppresseurs sont proposés. Il faut toutefois garder à l'esprit que les bénéfices sur la fonction respiratoire sont modestes. L'évaluation des bénéfices et des risques doit donc être procédée au cas par cas, de préférence au cours d'une réunion multidisciplinaire. Parmi les agents immunosuppresseurs, le cyclophosphamide (Endoxan) a été largement étudié. Dans la première étude randomisée contre placebo [26], son effet est très modeste (gain de 2,5 % sur la CVF à 1 an) avec une perte des bénéfices à 1 an [27]. Afin de diminuer les effets secondaires liés aux doses cumulatives de cyclophosphamide, il est actuellement convenu de proposer ce traitement en perfusions mensuelles plutôt qu'en traitement oral hebdomadaire. Il est aussi admis que l'absence de dégradation de la CVF sous traitement est un objectif thérapeutique à atteindre. Après 6 à 12 mois de traitement par cyclophosphamide, un relais par un immunosuppresseur moins toxique doit être proposé tel que l'azathioprine (Imurel) [28] et le mycophénolate (Cellcept) [29]. D'autres essais thérapeutiques avec le bosentan, l'imatinib, le rituximab, n'ont pas montré d'amélioration significative des données spirométriques. Ces molécules ne sont donc pas retenues comme des thérapeutiques de la PID associée à la sclérodémie systémique. Au stade ultime de la maladie et en l'absence de contre-indication, la transplantation peut être envisagée [30].

3. Myopathies inflammatoires idiopathiques

Il s'agit d'un groupe de maladies auto-immunes affectant le système musculo-

squelettique responsable d'un déficit musculaire. Les critères cliniques associent un déficit musculaire proximal symétrique, une élévation du taux sérique des enzymes musculaires, un tracé EMG et une biopsie musculaire compatibles. Il existe plusieurs entités mais quatre d'entre elles peuvent s'accompagner d'une PID : la polymyosite, la dermatomyosite, la dermatomyosite amyopathique et le syndrome des antisynthétases.

La détresse respiratoire aiguë liée à une faiblesse musculaire respiratoire est extrêmement rare [31] et d'autres étiologies doivent avant tout être recherchées telles que la pneumonie d'inhalation favorisée par les dysfonctionnements

musculaires du pharynx et du tiers supérieur de l'œsophage. La présence d'une PID aggrave le pronostic de la maladie [32]. Elle peut être asymptomatique [25 %]. Son apparition peut précéder les manifestations musculaires [19 %], mais elle est le plus souvent diagnostiquée concomitamment aux atteintes musculaire et cutanée (42 %) [33].

Le syndrome des antisynthétases associe PID, myosite, arthrite, fièvre, syndrome de Raynaud et aspect de "mains de mécanicien" [34]. Parmi les patients présentant un syndrome des antisynthétases à Ac anti-Jo-1 positifs, la présence d'une PID est de 86 % [35]. D'autres anticorps antisynthétases sont décrits

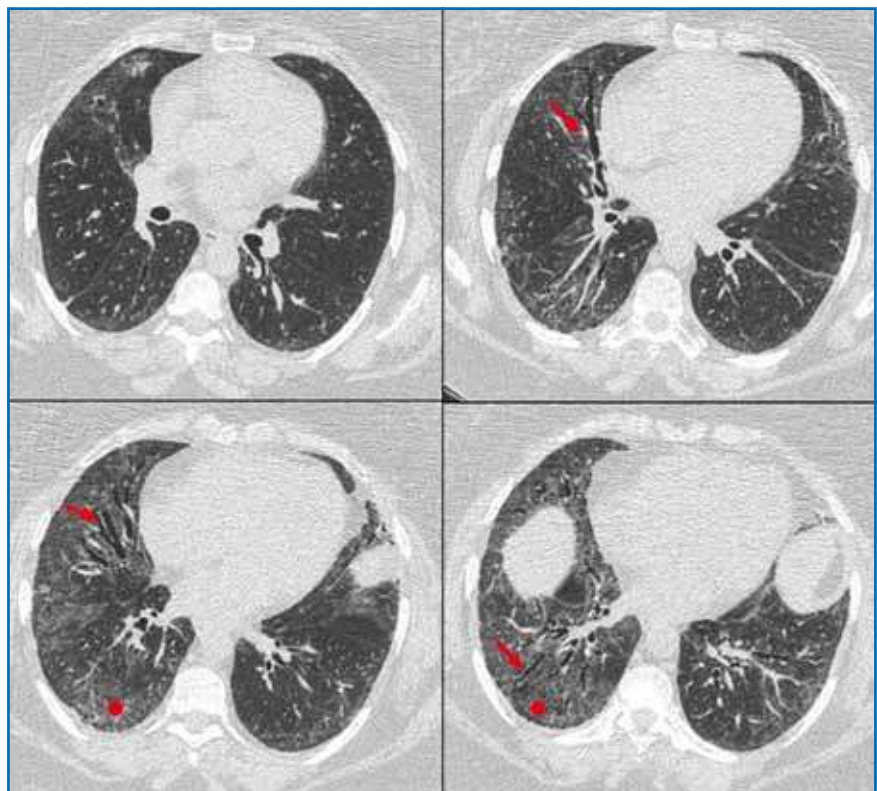


FIG. 3 : La TDM-HR thoracique réalisée chez une patiente de 47 ans, présentant une dyspnée à l'effort associée à un syndrome de Raynaud, des myalgies (CPK = 9 499 UI/L; aldolase = 15,8 U/L [N < 7]) avec arthralgies, montre du verre dépoli (●), des réticulations des bases avec bronchectasies de traction (→). La fonction ventilatoire confirme l'existence d'un syndrome restrictif marqué (CPT = 3 070 [65 %], VEMS = 1 690 mL [66,7 %], CVF = 1 970 mL [66,6 %], VEMS/CV = 86 % [106 %]) avec une altération profonde de la diffusion (DLCO = 36 %). La biopsie musculaire révèle des lésions évocatrices de polymyosite. Le bilan immunologique confirme l'existence d'un syndrome des antisynthétases : FAN positifs au 1/380 à fluorescence mouchetée; anti-Jo-1 < 0; anti-PL7 +; anti-PL12 < 0.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

comme fortement associés à la présence d'une PID (anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ) et au mauvais pronostic de la maladie [36]. La présence d'anticorps anti-SSA associés aux anti-Jo-1 est également un facteur pronostique péjoratif [36].

Sur le plan fonctionnel respiratoire, il existe comme dans les autres formes de PID associées aux connectivites une restriction qui se caractérise par une diminution de la CVF et de la CPT. Dans le cas des myopathies inflammatoires, cette restriction peut aussi être la résultante d'une faiblesse des muscles respiratoires. Cette hypothèse doit être évoquée en cas de normalité de la TDM-HR et confirmée par la réalisation de manœuvres fonctionnelles spécifiques [37].

Radiologiquement, les anomalies sont similaires aux PID des autres connectivites : verre dépoli, réticulations (**fig. 3**). Le rayon de miel est plus rare. La présence de condensations est assez évocatrice d'une pneumonie organisée ou un dommage alvéolaire diffus. Histologiquement, la PINS prédomine, puis la PIC et la pneumonie organisée. Le dommage alvéolaire reste relativement rare mais de sombre pronostic.

En l'absence d'études contrôlées, le traitement n'est pas codifié mais la corticothérapie à forte posologie est la plus communément et largement établie [38]. En cas de pronostic vital engagé, des bolus intraveineux peuvent être proposés. D'autres immunosuppresseurs sont introduits soit en tant "qu'épargneurs cortisoniques", soit comme seconde ligne thérapeutique. L'azathioprine est souvent utilisé; le cyclophosphamide est principalement choisi dans les formes sévères ou rapidement progressives [39].

4. Syndrome de Gougerot-Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren se caractérise par un syndrome sec oculaire et salivaire, associé à des arthralgies.

L'atteinte respiratoire est progressive, modérée et insidieuse. Elle intéresse d'abord l'arbre trachéo-bronchique à l'origine d'une sécheresse trachéale et d'une toux chronique. Sur le plan parenchymateux, une PID ou des manifestations lymphoprolifératives peuvent être retrouvées. La sémilogie clinique est pauvre en dehors de la toux chronique. La fonction respiratoire peut déceler une restriction avec anomalie de la diffusion en cas de PID avancée.

Dans un tiers des cas, la TDM-HR est anormale [40]. Les signes radiologiques peuvent être en relation avec une atteinte bronchique (dilatations bronchiques, épaississements des parois), des bronchioles (trappage, bronchiolectasies, nodules centrolobulaires), ou interstitielle (verre dépoli, condensation, kystes et micronodulation) (**fig. 4**). L'existence de kystes pulmonaires est hautement évocatrice d'une pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP). La LIP est souvent corticosensible mais peut, dans de rares cas, évoluer vers un lymphome. Ce der-

nier doit être suspecté en cas de condensation avec bronchogramme aérique, corticorésistant, surtout quand les lésions sont associées à des adénopathies [41]. En présence de tels signes radiologiques, une biopsie pulmonaire chirurgicale doit être envisagée. La présence de trappage sur les coupes expiratoires est hautement suggestive d'atteinte des voies aériennes bronchiolaires distales.

La PINS représente la description anatomopathologique la plus fréquente. Des lésions d'UIP, PO et LIP sont également observées. Concernant la thérapeutique, elle fait appel à la corticothérapie en première ligne. L'ajout d'autres thérapeutiques immunosuppressives manque d'études rigoureuses pour tenter d'en déterminer leur efficacité.

5. Lupus érythémateux disséminé

L'atteinte pleurale est la forme la plus communément décrite au cours du lupus. Les formes parenchymateuse, vasculaire et musculaire ("*shrinking*

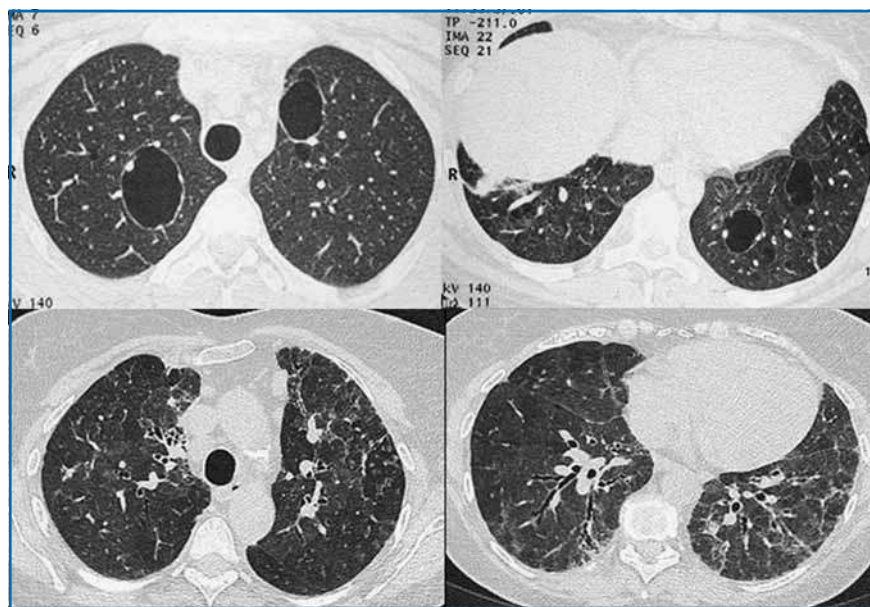


FIG. 4 : Aspects tomodynamométriques observés chez 2 patientes suivies pour un syndrome de Gougerot-Sjögren associé à : une pneumopathie interstitielle lymphoïde (**clichés du haut**) se caractérisant par la présence de kystes pulmonaires (prenant un aspect de "bague à chaton"); une bronchiolite obstructive (**clichés du bas**) dont la manifestation iconographique est principalement représentée par du verre dépoli.

lung”) sont plus rarement décrites [42]. Trois principales formes parenchymateuses sont à retenir.

● Le poumon lupique aigu

Le tableau est brutal associant le plus souvent une hyperthermie avec toux sèche, dyspnée et hypoxémie. Il peut survenir chez des patients déjà suivis pour un lupus ou en être le mode de révélation. La nécessité d'un recours à l'aide ventilatoire n'est pas rare dans cette forme. La clinique n'est en rien spécifique et la priorité est d'éliminer toute cause infectieuse, notamment opportuniste, puisque l'urgence réside dans la rapidité d'administration d'immunosuppresseurs. Si l'état clinique le permet, un LBA est à réaliser ; la biopsie pulmonaire est le plus souvent irréalisable et sans bénéfice puisqu'il s'agit généralement de lésions de DAD. Compte tenu d'un sombre pronostic, il est absolument impératif d'en faire le diagnostic, de débiter une antibiothérapie probabiliste et d'initier une corticothérapie (bolus sur 3 jours consécutifs relayés par une corticothérapie orale à 1 mg/kg/j) associée à un immunosuppresseur tel que le cyclophosphamide [43] ou l'azathioprine.

● L'hémorragie intra-alvéolaire diffuse

Il s'agit d'une forme rare mais de très mauvais pronostic avec un haut risque de récurrence chez les survivants. Le tableau clinique est assez proche de la forme aiguë, à la différence que des hémoptysies peuvent survenir dans la moitié des cas [44]. L'apparition d'une anémie dans un contexte d'atteinte respiratoire aiguë au cours d'un lupus avec atteinte rénale fait orienter le diagnostic. Le LBA est essentiel au diagnostic quand l'état respiratoire le permet encore. Il ramène un liquide alvéolaire hémorragique, et l'analyse de ce liquide confirme le caractère intra-alvéolaire du saignement par la présence anormalement élevée de sidérophages (score de Golde élevé).

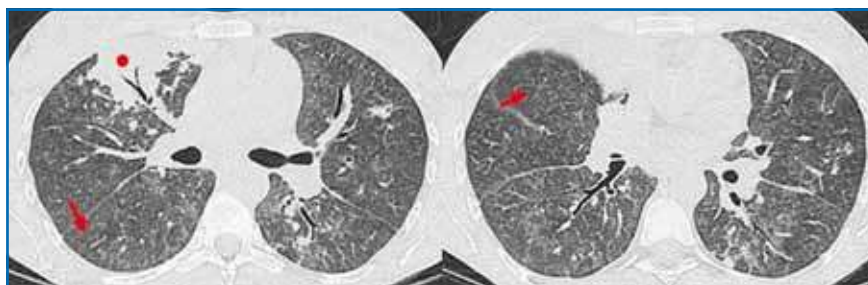


FIG. 5 : Une femme de 37 ans consulte dans le service de médecine interne pour altération de l'état général (asthénie marquée et perte de 9 kg sur 9 mois), associée à une dyspnée à deux étages sans anomalie à l'auscultation. Le bilan biologique révèle un syndrome inflammatoire avec des facteurs antinucléaires positifs (1/1280) d'aspect homogène avec anticorps anti-ADN natifs positifs aux 110 UI/mL. Le bilan fonctionnel respiratoire note au repos une restriction (CPT 79 %), une altération de la diffusion (DLCO 49 %) et une désaturation au test de marche. Le scanner thoracique révèle une micronodulation centrolobulaire (→) diffuse avec des plages en verre dépoli et une condensation (●) lobaire supérieure droite. Le LBA ramène un liquide clair, richement lymphocytaire (90 %), stérile. Une biopsie pulmonaire chirurgicale du lobe moyen permet de porter le diagnostic de PINS.

L'hémorragie intra-alvéolaire peut être révélée par une infection, et il est donc important d'initier une antibiothérapie empirique avant d'utiliser des agents immunosuppresseurs. Le traitement fait appel à des bolus de corticoïdes associés à des cures intraveineuses de cyclophosphamide. Le mycophénolate semble intéressant en traitement de maintien [45].

● La pneumopathie interstitielle diffuse

La PID est plus rarement rapportée dans le cadre d'un lupus. La présentation clinique est souvent insidieuse, marquée par une toux sèche. Les manifestations radiologiques sont non spécifiques et rappellent celles des autres connectivites : réticulations bibasales, verre dépoli et rayon de miel. Sur le plan anatomopathologique, la PINS (**fig. 5**) représente la description la plus commune, mais des pneumopathies interstitielles communes ou lymphoïdes ont été décrites.

Le traitement n'est pas codifié et fait le plus souvent appel à une corticothérapie associée à un agent immunosuppresseur tel que l'azathioprine ou le mycophénolate. Les cures intraveineuses de cyclophosphamide peuvent être proposées en cas de maladie réfractaire.

Bibliographie

1. SENE D. Cœur et connectivites : manifestations cardiaques au cours des connectivites. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2008;174:18-26.
2. AGUILANI B, WALLAERT B. From interpretation of cardiopulmonary exercise testing to medical decision. *Rev Mal Respir*, 2013;30:498-515.
3. STRANGE C, BOLSTER MB, ROTH MD *et al.* Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008;177:91-98.
4. COLBY TV, SWENSEN SJ. Anatomic distribution and histopathologic patterns in diffuse lung disease: Correlation with hrct. *J Thorac Imag*, 1996;11:1-26.
5. ABEHSERA M, VALEYRE D, GRENIER P *et al.* Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: Ct patterns and correlation with pulmonary function. *AJR*, 2000;174:1751-1757.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS executive committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;165:277-304.
7. RIHA RL, DUHIG EE, CLARKE BE *et al.* Survival of patients with biopsy-proven usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*, 2002;19:1114-1118.
8. TANAKA N, KIM JS, NEWELL JD *et al.* Rheumatoid arthritis-related lung diseases: Ct findings. *Radiology*, 2004;232:81-91.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

9. LESLIE KO, TRAHAN S, GRUDEN J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007;28: 369-378.
10. KIM EJ, ELICKER BM, MALDONADO F *et al*. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*, 2010;35:1322-1328.
11. GAUHAR UA, GAFFO AL, ALARCON GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007;28:430-440.
12. SAKETKOO LA, ESPINOZA LR. Rheumatoid arthritis interstitial lung disease: Mycophenolate mofetil as an antifibrotic and disease-modifying antirheumatic drug. *Arch Intern Med*, 2008;168:1718-1719.
13. INOKUMA S. Leflunomide-induced interstitial pneumonitis might be a representative of disease-modifying antirheumatic drug-induced lung injury. *Exp Opin Drug Saf*, 2011;10:603-611.
14. STEEN VD, MEDSCER TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*, 2007;66:940-944.
15. ASSASSI S, SHARIF R, LASKY RE *et al*. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: A prospective longitudinal study of the genesis cohort. *Arthritis Res Ther*, 2010;12:R166.
16. OSTOJIC P, DAMJANOV N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheum*, 2006;25:453-457.
17. TOYA SP, TZELEPIS GE. The many faces of scleroderma sine scleroderma: A literature review focusing on cardiopulmonary complications. *Rheumatology International*, 2009;29:861-868.
18. BOUROS D, WELLS AU, NICHOLSON AG *et al*. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;165:1581-1586.
19. LE PAVEC J, LAUNAY D, MATHAI SC *et al*. Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol*, 40:104-116.
20. LE PAVEC J, HUMBERT M, MOUTHON L *et al*. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care*, 2010;181:1285-1293.
21. STEEN VD, CONTE C, OWENS GR *et al*. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism*, 1994;37:1283-1289.
22. IMPENS AJ, WANGKAEW S, SEIBOLD JR. The 6-minute walk test in scleroderma-how measuring everything measures nothing. *Rheumatology* (Oxford, England), 2008;47:v68-v69.
23. LAUNAY D, REMY-JARDIN M, MICHON-PASTUREL U *et al*. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheum*, 2006;33:1789-1801.
24. SHAH RM, JIMENEZ S, WECHSLER R. Significance of ground-glass opacity on hrct in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imag*, 2007;22:120-124.
25. KIM DS, YOO B, LEE JS *et al*. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2002;19:121-127.
26. TASHKIN DP, ELASHOFF R, CLEMENTS PJ *et al*. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 2006;354:2655-2666.
27. TASHKIN DP, ELASHOFF R, CLEMENTS PJ *et al*. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care*, 2007;176:1026-1034.
28. BEREZNE A, RANQUE B, VALEYRE D *et al*. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: A retrospective multicenter open-label study. *J Rheum*, 2008;35: 1064-1072.
29. GERBINO AJ, GOSS CH, MOLITOR JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest*, 2008;133: 455-460.
30. SHITRIT D, AMITAL A, PELED N *et al*. Lung transplantation in patients with scleroderma: Case series, review of the literature, and criteria for transplantation. *Clin Transplant*, 2009;23:178-183.
31. SANO M, SUZUKI M, SATO M *et al*. Fatal respiratory failure due to polymyositis. *Internal Medicine* (Tokyo, Japan), 1994;33:185-187.
32. COTTIN V, THIVOLET-BEJUI F, REYNAUD-GAUBERT M *et al*. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J*, 2003;22:245-250.
33. MARIE I, HACHULLA E, CHERIN P *et al*. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis and Rheumatism*, 2002;47:614-622.
34. MARGUERIE C, BUNN CC, BEYNON HL *et al*. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Quarterly Journal of Medicine*, 1990;77:1019-1038.
35. RICHARDS TJ, EGGBEEN A, GIBSON K *et al*. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-j0-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis and Rheumatism*, 2009;60: 2183-2192.
36. LABIRUA A, LUNDBERG IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: Progress and pitfalls. *Curr Opin Rheum*, 2010;22:633-638.
37. BRAUN NM, ARORA NS, ROCHESTER DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax*, 1983;38:616-623.
38. MARIE I, MOUTHON L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmunity Reviews*, 2011;11:6-13.
39. YAMASAKI Y, YAMADA H, YAMASAKI M *et al*. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology* (Oxford, England), 2007;46:124-130.
40. FRANQUET T, GIMENEZ A, MONILL JM *et al*. Primary sjogren's syndrome and associated lung disease: Ct findings in 50 patients. *AJR*, 1997;169:655-658.
41. HONDA O, JOHKOH T, ICHIKADO K *et al*. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution ct. *AJR*, 1999;173:71-74.
42. KAMEN DL, STRANGE C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*, 2010;31:479-488.
43. SCHNABEL A, REUTER M, GROSS WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis and Rheumatism*, 1998;41: 1215-1220.
44. SANTOS-OCAMPO AS, MANDELL BF, FESSLER BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: Presentation and management. *Chest*, 2000;118:1083-1090.
45. AL RASHIDI A, ALAJMI M, HEGAZI MO. Mycophenolate mofetil as a maintenance therapy for lupus-related diffuse alveolar hemorrhage: A case report. *Lupus*, 2011;20:1551-1553.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.