

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES



Sclérodermie systémique : prévalence et suivi de la pneumopathie interstitielle chronique d'une cohorte de 180 patients"

MEMOIRE

PRESENTEE PAR Dr OULD BARIKALLA Ahmed

Né le 31 décembre 1985 à Arabie saoudite

POUR L'OBTENTION DU Diplôme de spécialité en

Radiologie

Session Juin 2015

RAPPORTEURS :

Pr TIZNITI Siham

Professeur en Radiologie au CHU HASSAN II de FES

Dr MONNIER CHOLLEY Laurence, PH en radiologie, Hôpital Saint-Antoine
Paris

Session Juin 2015

PLAN

| | | |
|-------|--------------------------------------------------------|----|
| I) | INTRODUCTION | 3 |
| II) | GENERALITE | 5 |
| | A. Epidémiologie | 6 |
| | B. Physiopathologie de la sclérodemie systémique | 7 |
| | C. Manifestations cliniques | 13 |
| | D. La grossesse..... | 28 |
| | E. Sclérodemie et cancers | 28 |
| | F. Diagnostic positif de sclérodemie | 29 |
| III) | Pneumopathie interstitielle fibrosante | 32 |
| | A) Manifestations cliniques | 32 |
| | B) Examens complémentaires | 33 |
| | C) Evolution et pronostic..... | 47 |
| | D) Traitement | 49 |
| IV) | Matériel et méthode..... | 50 |
| V) | Résultats..... | 52 |
| VI) | Discussion | 74 |
| VII) | Conclusion..... | 85 |
| VIII) | Résumé | 88 |
| IX) | Bibliographie | 93 |

INTRODUCTION

La pneumopathie interstielle fibrosante (PIF) est la plus fréquente des complications respiratoires de la SSc (Sclérodémie systémique). Elle atteint jusqu'à 80 % des patients porteurs de SSc diffuse ou localisée. Sa date d'apparition dans le cours évolutif de la SSc demeure inconnue [1]. Elle pourrait survenir, précocement, dans les quatre premières années de la maladie. Ce caractère imprévisible et ce mode d'installation souvent insidieux expliquent que la PIF soit souvent reconnu à un stade tardif [2].

Les mécanismes physiopathologiques qui concourent sa survenue sont mal élucidés. Ils sont probablement plurifactoriels, associant des facteurs microcirculatoires, immunologiques et génétiques [1].

Ainsi, la présence d'anticorps anti-Scl-70, qui sont positifs respectivement dans 33 % et 18 % des SSc diffuses et localisées, est plus fréquemment constatée dans les SSc diffuses avec PIF, à l'inverse, les anticorps anti centromères semblent plus souvent associés à des SSc sans PIF, la prévalence des anticorps anti centromères est inférieure (10 % vs 50 %) chez les patients atteints de PIF par rapport à ceux n'en ayant pas [3].

La TDM-Haute résolution est l'examen radiologique de choix pour le dépistage de la PIF, Elle permet la reconnaissance précoce d'anomalies évocatrices de PIF et une analyse sémiologique détaillée de l'ensemble des anomalies.

Sa supériorité sur la radiographie standard est incontestable dans le domaine du diagnostic précoce [1].

Avec la TDM-HR et les explorations fonctionnelles respiratoires sont de pratique courante lors du bilan initial et de la surveillance des patients atteints de SSc. Elles comportent en routine les mesures des volumes pulmonaires (capacité vitale, capacité pulmonaire totale, capacité résiduelle fonctionnelle, volume résiduel), des débits expiratoires et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) [1].

Le but de ce travail est de déterminer les caractéristiques radio-cliniques, fonctionnelles, biologiques et évolutives de la PIF au cours de la ScS.

GENERALITE

I) La sclérodermie, rappels :

La sclérodermie systémique (ScS) est une affection généralisée des artérioles, des microvaisseaux et du tissu conjonctif, caractérisée par une fibrose et une oblitération vasculaire dans la peau et d'autres organes, en particulier les poumons, le cœur et l'appareil digestif.

A. Epidémiologie : [4]

Les taux de prévalence retrouvés dans la littérature sont de 4 à 489 cas par million d'individus. En France, la prévalence de la sclérodermie est estimée à 1 /6500 adultes. L'incidence est estimée à 0.6 à 122 cas par million d'individus.

Ces taux varient en fonction des régions du monde avec, par exemple, des taux plus importants pour les Etats-Unis et l'Australie que pour le Japon et l'Europe.

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (4 femmes pour un homme). Les populations noires sont plus fréquemment touchées que les populations caucasiennes, avec des manifestations plus sévères et plus fréquemment systémiques (aux Etats-Unis, en Australie, en France).

De 1947 à 2001, son incidence augmente dans différents pays conjointement à la prévalence du fait d'une augmentation de la survie. Cette amélioration est en rapport avec une amélioration de la qualité des soins. Le pic d'incidence survient dans la cinquième décennie et la maladie touche très rarement les enfants.

B. Physiopathologie de la sclérodermie systémique : [5, 6, 7,8].

Elle n'est pour le moment pas complètement élucidée. Les hypothèses principales portent sur une stimulation du système immunitaire favorisant le développement d'anomalies vasculaires. Celles-ci découleraient de l'activation de fibroblastes qui synthétiseraient plus de collagène.

Il existe peu de doutes sur l'implication d'un processus auto-immun et d'un processus vasculaire dans le développement de la pathologie mais pour le moment le "trigger" n'est pas encore identifié.

Un rôle génétique n'est pour le moment pas exclu, des loci connus prédisposant au développement de la sclérodermie systémique sont actuellement associés au développement d'autres maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé.

a) Modifications vasculaires et endothéliales :

Les modifications vasculaires rencontrées semblent précéder les autres manifestations de la maladie.

La vasoconstriction :

Les médiateurs suivant de la tension vasculaire semblent jouer un rôle dans la physiopathologie de la sclérodermie systémique : endothéline, monoxyde d'azote, endothelium derived constricting factor, médiateurs de l'inflammation, hypoxémie et stress.

Les anomalies touchant l'endothéline, le monoxyde d'azote et les anions superoxydes semblent être les facteurs les plus impliqués dans la vasoconstriction.

- L'endothéline : est un des vasoconstricteurs les plus connus et également un facteur prédisposant au développement d'une fibrose. Une élévation significative des taux d'endothéline 1 (ET1) a été objectivée chez les patients présentant une forme mineure comme une forme majeure de la sclérodermie systémique.

L'ET1 jouerait un rôle important dans l'initiation de la fibrose dans la sclérodémie systémique. ET1 a été retrouvée dans les vaisseaux superficiels de la peau des patients sclérodermiques (en territoires atteints comme non atteints).

Plus la fibrose augmente dans les tissus, moins il existe de récepteurs pour l'ET1. Les taux locaux d'ET1 sont alors augmentés.

- Le monoxyde d'azote : Le monoxyde d'azote contrebalance les effets de l'endothéline 1 dans les vaisseaux dits normaux, c'est un puissant vasodilatateur. Malgré des études contradictoires, il est actuellement admis que dans la sclérodémie, les taux de monoxyde d'azote sont moins importants que ceux constatés dans la population générale.

- Les ions superoxydes : Ils sont libérés par l'endothélium et peuvent y entraîner de sévères dommages par neutralisation du NO et par oxydation des LDL circulants. Le LDL oxydé est probablement la source de la cytotoxicité du plasma des patients sclérodermiques, observé en laboratoire.

Des marqueurs d'oxydation sont retrouvés chez les patients sclérodermiques de manière plus importante que dans la population générale : F2 isoprostane, 8 isoprostane. Les ions superoxydes joueraient un rôle dans l'inactivation du monoxyde d'azote. Ils entraîneraient également par action conjointe avec le NO, une nitrosylation délétère des protéines par l'ion peroxy-nitrite.

Les anomalies de vascularisation :

Il existe dans la sclérodémie systémique un déficit en précurseurs de la lignée endothéliale. De plus, les cellules endothéliales perdent partiellement leurs capacités de prolifération et de maturation, entraînant ainsi un défaut de vascularisation.

b) Facteurs cytotoxiques :

Le sérum de patients porteurs d'une sclérodémie systémique est toxique pour les cellules endothéliales. Différents anticorps, cytokines, protéases, et facteurs du complément pourraient avoir un rôle dans cette cytotoxicité.

-Anticorps anti endothélium : 20 à 30% des patients malades présentent ces anticorps. Ils ne sont pas directement pathogènes car retrouvés dans d'autres pathologies rhumatismales.

-TNFalpha : la cytotoxicité des sérums de patients sclérodermiques pourrait être bloquée par des anticorps anti TNF alpha.

-Protéases : l'incubation de sérum de patients sclérodermiques avec des inhibiteurs de protéase pourrait limiter in vitro la cytotoxicité de ces sérums.

-Le complément : le dépôt de complexe d'attaque membranaire du complément : C5b-C9 est retrouvé par immunohistochimie dans la microvascularisation des surfaces cutanées atteintes chez les patients sclérodermiques aux stades précoces comme tardifs de la maladie.

-Les molécules d'adhésion : Les patients sclérodermiques exposent plus de molécules d'adhésion à leurs surfaces cellulaires : VCAM-1, ICAM-1 et E selectine. Ces molécules d'adhésion lient les intégrines des lymphocytes B et T, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes, des natural Killer, et des plaquettes.

L'augmentation de l'expression d'ARN messenger codant pour quelques molécules d'adhésion dans le sang pourrait mener à un nouveau test diagnostique pour la sclérodémie systémique.

c) Mécanismes immunologiques :

L'activation continue des cellules endothéliales avec l'expression des molécules d'adhésion à leur surface entraînent la migration et l'adhésion des cellules de l'immunité et contribuent très probablement au développement de la pathologie.

L'immunité innée et l'immunité acquise semblent être autant impliquées.

Des agents de l'inflammation comme l'histamine, les kinines, le complément, les anticorps, les radicaux libres, les thromboxanes, les leucotriènes, le LDL oxydé et les lymphocytes T cytotoxiques sont tous potentiellement des acteurs du processus immunologique menant à la sclérodémie systémique.

-Les auto-anticorps :

Près de 95% des patients avec une sclérodémie systémique présentent des autoanticorps dirigés contre différents antigènes : topoisomérase 1 (Scl-70) (20 à 45%), centromère (12 à 24%), fibrillarine, ARN polymérase, PMScl,

fibrilline-1, ARN 1, 2 et 3 (20%).

-Les anticorps anti-topoisomérase 1 : sont très spécifiques de la sclérodémie systémique (98 à 100%) et sont corrélés au développement d'une pneumopathie interstitielle. Des titres élevés sont associés à une atteinte cutanée diffuse et à une maladie plus active.

-Les anticorps anti-centromère : sont associés à une atteinte cutanée limitée.

La stimulation du système immunitaire et la production de ces anticorps ne sont, pour le moment, pas élucidées. Des métaux, comme le fer ou le cuivre, seraient à l'origine de la production d'antigènes en fractionnant en épitopes les protéines. Les traitements comme la pénicillamine ont un effet bénéfique dans la sclérodémie car chélateurs de métaux.

La production d'auto-anticorps peut découler d'épisodes infectieux. Les anticorps dirigés initialement contre les agents pathogènes, par réaction croisée, ont une action sur des molécules du soi.

Les anticorps dirigés contre les fibroblastes joueraient ainsi un rôle dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique. Le sérum contenant ces anticorps entraîne une augmentation de l'expression des ICAM-1 à la surface des fibroblastes

et favoriserait l'expression d'ARN messagers et la sécrétion de cytokines pro inflammatoires.

D'autres anticorps sont observés dans la sclérodémie systémique :

antinucléolaire, anti Th/To, anti Ku, anti phospholipides, anti-Sm, anti-RNP, ANCA, anti U1 RNA, anti nucléosome, anti fibrilline-1, anti métalloprotéase 1 et 3, anti cellules endothéliales.

d) Les facteurs de croissances et les cytokines :

La libération de facteurs de croissance et de cytokines serait capable d'induire la prolifération et l'activation de cellules vasculaires et des fibroblastes.

Différentes boucles de régulation sont actuellement identifiées ou en cours d'identification et interviennent à différents moments de la pathologie.

De nombreuses cytokines sont identifiées et potentiellement actrices dans la maladie :

- Transforming growth factor-beta (TGF-beta).
- Platelet-derived growth factor (PDGF).
- Tumor necrosis factor (TNF).
- Insulin-like growth factors (IGF).
- Basic fibroblast growth factor (bFGF).
- Interleukines (IL)-1, IL-4, IL-6, IL-8, and IL-17.
- Interféron-gamma (IFN-gamma).
- Connective tissue growth factor.

Il est peu probable qu'un seul médiateur puisse induire l'ensemble des manifestations de la maladie.

e) Activité des fibroblastes et synthèse de collagène :

Les symptômes de la sclérodémie systémique sont le reflet d'une activité de synthèse de collagène plus importante par les fibroblastes. La culture de fibroblastes,

de la zone papillaire et de la zone réticulaire du derme pathologique sclérodermique, montre qu'ils sécrètent plus de matrice extracellulaire en l'absence de stimulation, comparés aux autres fibroblastes issus de populations saines.

Cette hypersécrétion n'est pas exclusivement cutanée, elle est également rencontrée dans le poumon.

Tous les fibroblastes de l'organisme ne sont pas touchés par cette anomalie de sécrétion, seuls quelques groupes seraient atteints.

La production plus importante de matrice extracellulaire est le résultat d'excès de stimulation ou au contraire de la diminution d'inhibition cellulaire.

Physiologiquement, les signaux activateurs proviennent des cellules de l'immunité, de l'endothélium, et des fibroblastes eux-mêmes (paracrine). Les signaux inhibiteurs proviennent en général de l'interaction des fibroblastes avec les composants non cellulaires de la matrice, comme le collagène ou la fibronectine. Ces derniers signaux sont importants et vont influencer la morphologie cellulaire, la prolifération et la réponse aux cytokines.

Le fibroblaste dans la sclérodermie systémique :

Le point de départ de la pathologie se situerait dans le réseau vasculaire avec une libération de facteurs de croissance et de cytokines activant les fibroblastes et entraînant une fibrose.

La sécrétion de matrice extracellulaire n'est pas uniquement le reflet d'une stimulation de fibroblastes sains. Il apparaît que certains fibroblastes autonomiseraient leur sécrétion de collagène. Cette autonomisation serait le fruit d'une action des cellules de l'immunité ou d'autres influences sur le fibroblaste (réponse autocrine, dérégulation d'un proto-oncogène, défaut de liaison aux molécules d'adhésion de la matrice extracellulaire, changement épigénétique menant à un phénotype profibrosant du fibroblaste).

La matrice extracellulaire :

Elle perdrait son rôle de régulation négative dans la production et la sécrétion de collagène du fait notamment d'un défaut de liaison avec le fibroblaste.

C. Manifestations cliniques :

Il existe peu d'études rapportant la fréquence et le type des symptômes de la sclérodermie.

a) Atteinte cutanée et vasculaire : [9, 10, 11,12].

Atteinte Cutanée :

Elle peut être minime et peu étendue ou bien particulièrement sévère avec un épaissement diffus des téguments sur une proportion importante de la surface corporelle. Les doigts, les mains et le visage sont en général le siège des premières manifestations. Un œdème et un érythème peuvent précéder l'induration cutanée.

Les autres manifestations cutanées de la maladie sont le prurit, l'œdème dans les stades précoces de la pathologie, la sclérodactylie, les ulcérations digitales, les télangiectasies (Figure 1) et la calcinose cutanée.

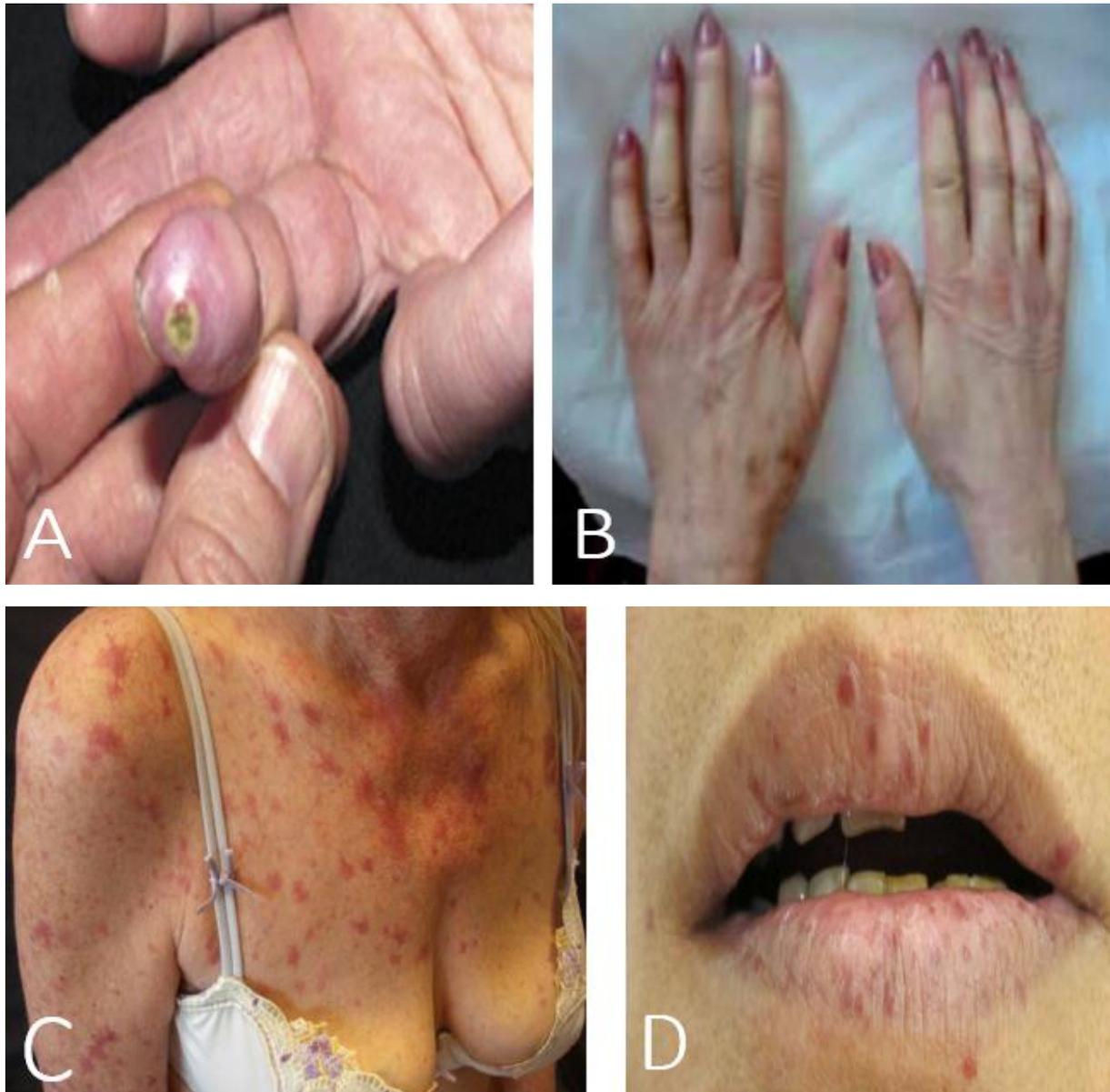


Figure 1 : A) montrant l'ulcération digitale, B) Sclérodactylie, C,D) Montrant la télangiectasie.

La confirmation de l'atteinte cutanée s'effectue sur des méthodes semi-quantitatives d'estimation de l'épaississement cutané, de sa souplesse et de sa fixation aux structures sous-jacentes. Le score de Rodnan modifié (Figure 2) est actuellement utilisé, dans les études cliniques, pour évaluer cet état cutané sur 17 localisations différentes. D'autres techniques plus objectives comme l'échographie sont en cours d'évaluation.

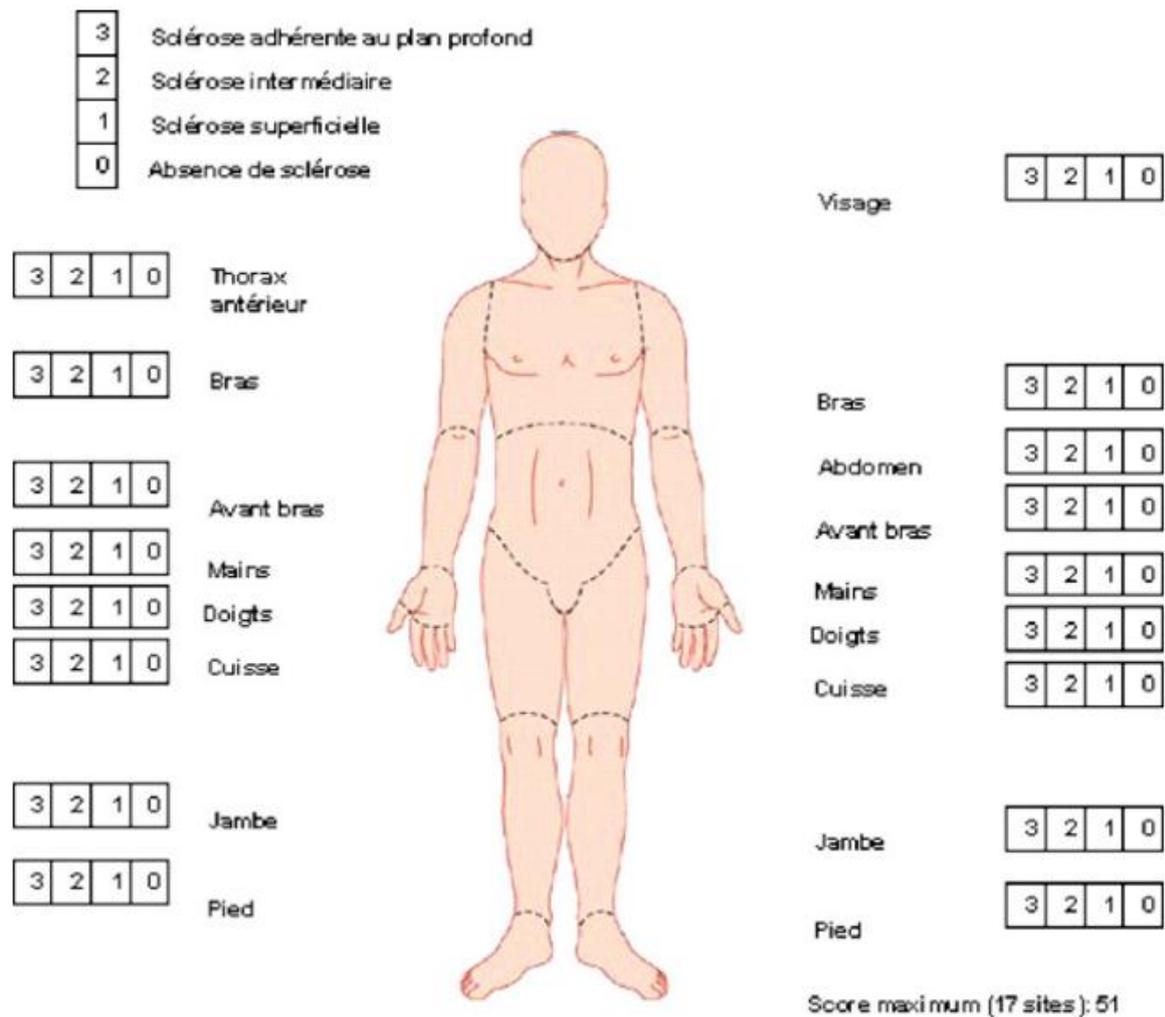


Figure 2 : évaluation de l'extension cutanée selon le score de Rodnan modifié.

La distribution des atteintes cutanées est la base de la classification de la pathologie distinguant les formes diffuses des formes limitées.

Des radiographies des mains peuvent permettre de dépister une érosion des houpes phalangiennes (acro-ostéolyse) et des calcifications faisant dans ce cas évoquer une calcinose sous-cutanée. Les érosions articulaires, la diminution de l'espace interarticulaire et la déminéralisation osseuse sont moins fréquentes. (Figure 3, 4).



Figure 3 : A) acro-ostéolyse avec érosion des houppes phalangiennes, B) calcinose cutanée.

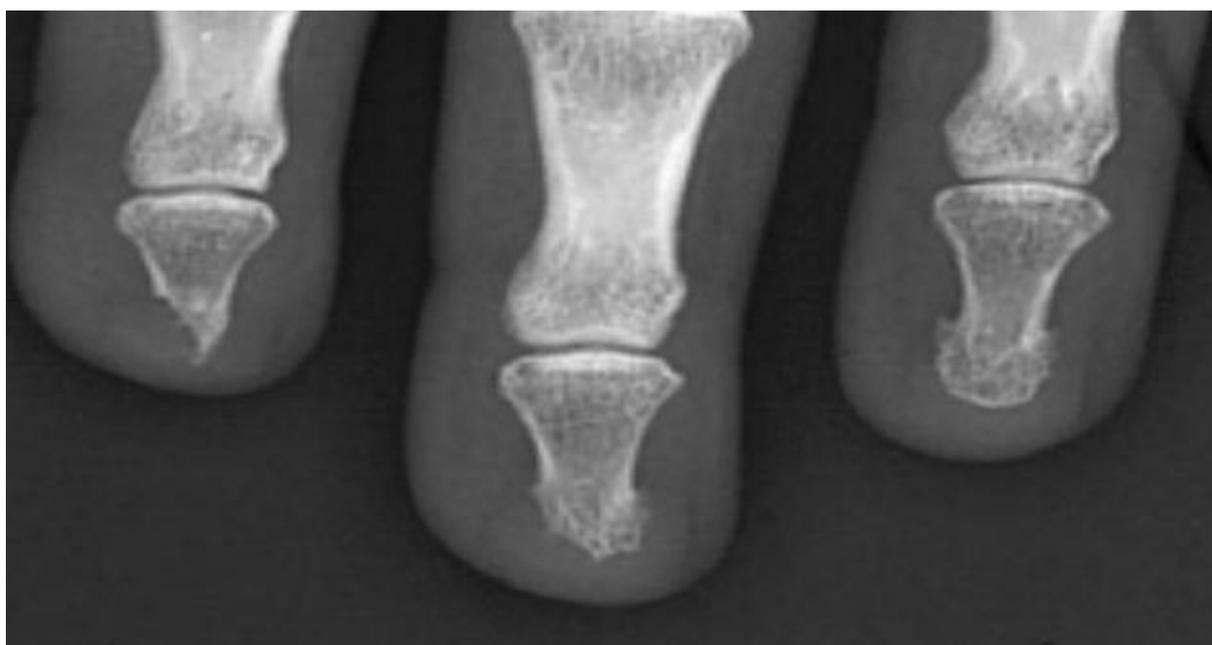


Figure 4 : Acro-ostéolyses des phalangettes chez une patiente ayant une sclérodermie diffuse.

-La sclérodémie systémique sine scleroderma :

Peu de patients peuvent n'avoir ni manifestation cutanée, ni induration : on parle alors de sclérodémie systémique sine scleroderma. Poormoghim et al en observe, dans son étude, 9% (48/555 patients) sur une période de suivi de 24 ans. Les manifestations orientant vers le diagnostic sont alors les lésions vasculaires ou les atteintes d'organe caractéristiques (phénomène de Raynaud, atteinte gastro intestinale, fibrose pulmonaire, HTAP, crise rénale sclérodémique).

-La sclérodémie systémique avec atteinte cutanée limitée :

La sclérose cutanée est limitée aux mains, aux avant-bras et, dans une moindre mesure, au visage et au cou. Les manifestations vasculaires sont en général prépondérantes chez ces patients avec des phénomènes de Raynaud sévères et des télangiectasies.

Beaucoup présentent des manifestations de CREST syndrome :

Calcinose cutanée, phénomène de Raynaud, trouble de la motricité oEsophagienne, Sclérodactylie, Télangiectasies.

-La sclérodémie systémique avec atteinte cutanée diffuse :

Les lésions sont situées sur le torse, l'abdomen, les bras et les épaules.

Les patients avec une atteinte diffuse de la maladie sont plus à risque de développer des défaillances d'organes, du fait probablement des anomalies de vascularisation conduisant à l'ischémie et à la fibrose généralisée. (Figure 5)

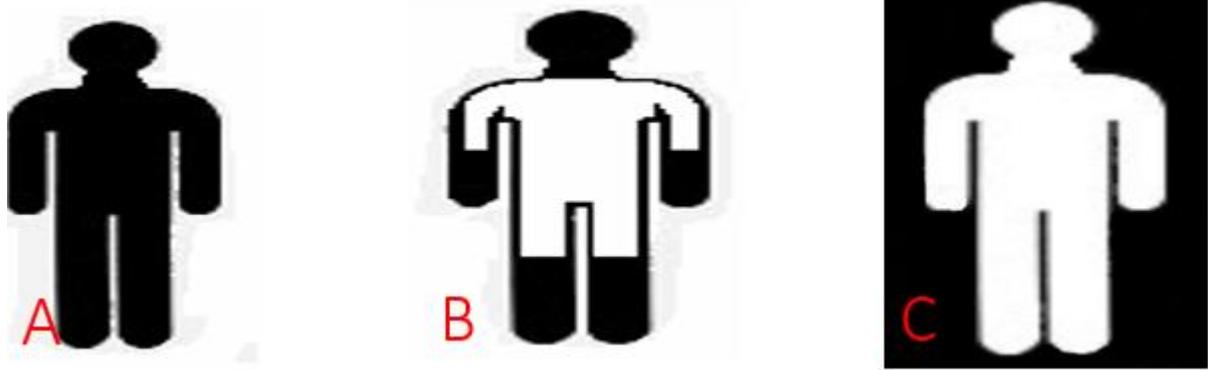


Figure 5 : A) Atteinte cutanée diffuse, B) Atteinte cutanée limitée, C) Absence d'atteinte cutanée.

Atteinte vasculaire :

La plus caractéristique de ces atteintes est le phénomène de Raynaud. Il est défini par une séquence de changement de coloration des doigts en relation avec les changements de température ou le stress. Cette séquence se caractérise par tout d'abord une phase ischémique dite syncopale (blanche et froide) durant quelques minutes, puis une phase asphyxique (acrocyanose) (Figure 6) avec dysesthésies et douleur, et enfin une phase de récupération (hyperhémie : doigts tuméfiés, rouges et douloureux).

Dans la sclérodémie, le phénomène de Raynaud apparaît en général en même temps que les anomalies cutanées et les manifestations musculosquelettiques.

Bien évidemment, le phénomène de Raynaud est à distinguer du syndrome du même nom, quant à lui primitif, mais pouvant précéder, parfois de plusieurs dizaines d'années, une maladie de système.



Figure 6 : A, B) Phase ischémique, C) Phase syncopale.

b) Atteinte gastro-intestinale : [13.14.15]

Près de 90% des patients présentant une sclérodermie systémique (avec ou sans atteinte cutanée diffuse) ont une atteinte digestive. Environ 50% d'entre eux n'ont aucun symptôme.

Les troubles du péristaltisme avec l'hypocontractilité du sphincter du bas œsophage sont les premières manifestations viscérales décrites de la maladie (Figure 7). Les manifestations sont essentiellement un reflux gastro-œsophagien, une œsophagite chronique, une sténose de l'œsophage, un œsophage de Barrett et des micro-inhalations.

Tous les segments du tube digestif peuvent être atteints : dysphagie, fausses routes, enrrouement, sensation de ballonnement, brûlures œsophagiennes, troubles du transit (diarrhée alternant avec constipation), syndrome subocclusif, pullulement bactérien conduisant à la diarrhée de malabsorption, incontinence anale.

L'œsophagite chronique et les épisodes de micro inhalations pourraient être des facteurs favorisant le développement de la pneumopathie interstitielle de la maladie. Les angiodysplasies de l'antra de l'estomac sont fréquentes et peuvent entraîner des hémorragies digestives.

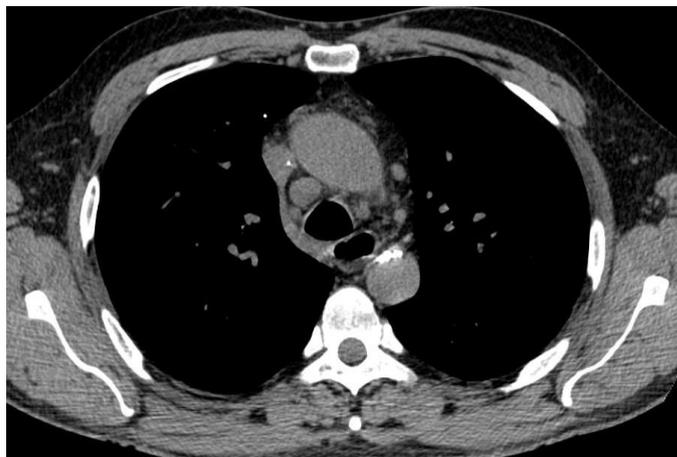


Figure 7 : dilatation œsophagienne sur le scanner secondaire à une atteinte de l'œsophage.

c) Atteinte pulmonaire : [1,9]

Elle est constatée dans 57 à 86% des cas de sclérodermie systémique. Les deux manifestations les plus rencontrées sont : **la pneumopathie interstitielle** pouvant mener jusqu'à la fibrose et **l'hypertension artérielle pulmonaire**.

La pneumopathie interstitielle :

Les symptômes les plus fréquents sont la dyspnée d'effort, pouvant aller jusqu'à la dyspnée de repos, et la toux non productive.

L'alvéolite et la fibrose pulmonaire peuvent s'installer rapidement sans qu'il n'y ait de symptôme invalidant. Il est inhabituel de retrouver des douleurs thoraciques ou des hémoptysies. La pneumopathie interstitielle est associée à des plus fortes mortalités et morbidité chez les patients sclérodermiques.

La pathologie vasculaire pulmonaire :

L'hypertension artérielle pulmonaire survient chez près de 10 à 40% des patients sclérodermiques en fonction des séries. Elle est plus fréquente chez les patients ayant une atteinte cutanée limitée. L'atteinte vasculaire pulmonaire peut survenir en dehors de toute atteinte interstitielle pulmonaire.

Les symptômes sont, en général, une dyspnée d'effort avec diminution des activités de la vie quotidienne.

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication tardive de la sclérodermie systémique. Elle est progressive et peut mener au cœur pulmonaire chronique et à la dysfonction cardiaque droite. La thrombose des artères pulmonaires est une complication commune et fatale de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Le cancer du poumon :

Le risque de **cancer** est augmenté chez les patients présentant une sclérodermie systémique que l'atteinte cutanée soit limitée ou diffuse. L'incidence du cancer du

poumon est environ cinq fois supérieure dans cette population que dans la population générale, pour le même âge et le même sexe.

d) L'atteinte rénale : [16, 17,18]

Les autopsies de patients atteints de sclérodémie systémique diffuse suggèrent que 60 à 80% d'entre eux ont une atteinte rénale histopathologie surtout secondaire à une micro-angiopathie (Figure 8, 9, 10).

L'atteinte de la réserve néphronique peut être totalement muette cliniquement comme biologiquement. Une microalbuminurie, une discrète élévation de la créatinine et ou une hypertension sont observées dans près de 50% des patients sclérodermiques, mais la plupart ne progressent pas vers l'insuffisance rénale.

La crise rénale sclérodermique se développe chez 10 à 15% des patients, avec un pronostic rénal comme vital engagé. Elle est plus fréquente chez les patients avec une forme cutanée diffuse et survient quasi invariablement au début de la pathologie.

Elle est caractérisée par une oligo-anurie, une faible protéinurie, un développement brutal d'une hypertension artérielle maligne (certains patients peuvent rester normotendus malgré l'atteinte rénale), des stigmates de microangiopathie thrombotique.

Aussi, il est possible de retrouver une hémolyse mécanique, une thrombopénie, un œdème pulmonaire, des céphalées intenses, un flou visuel ou une encéphalopathie hypertensive.

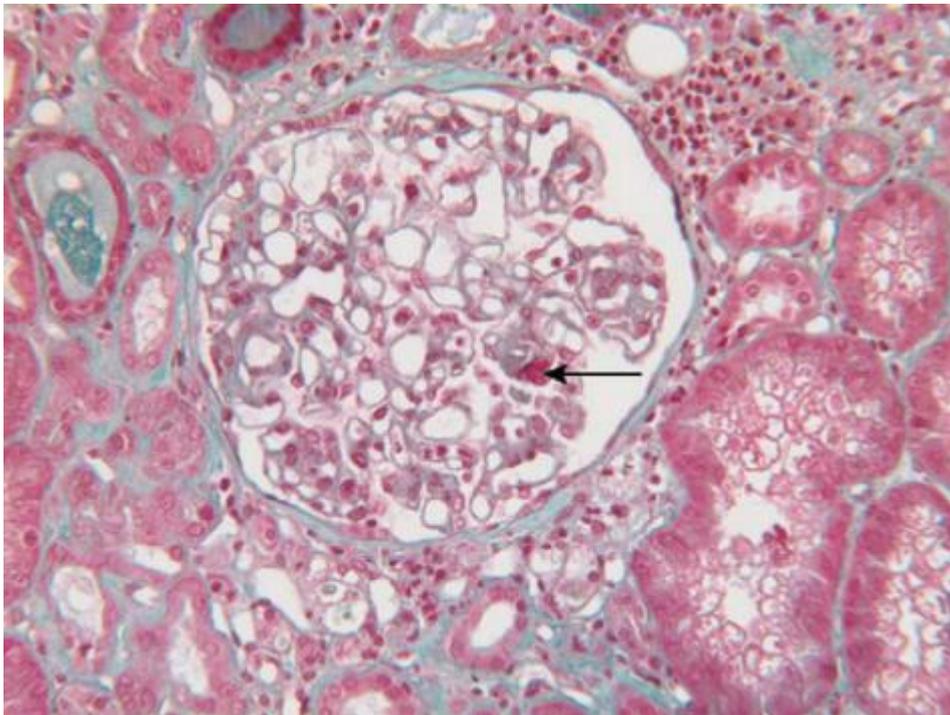


Figure 8 : Microscopie optique. Trichrome de Masson. Grossissement 250. Glomérule avec une thrombose intraglomérulaire, lésion de microangiopathie thrombotique (flèche).

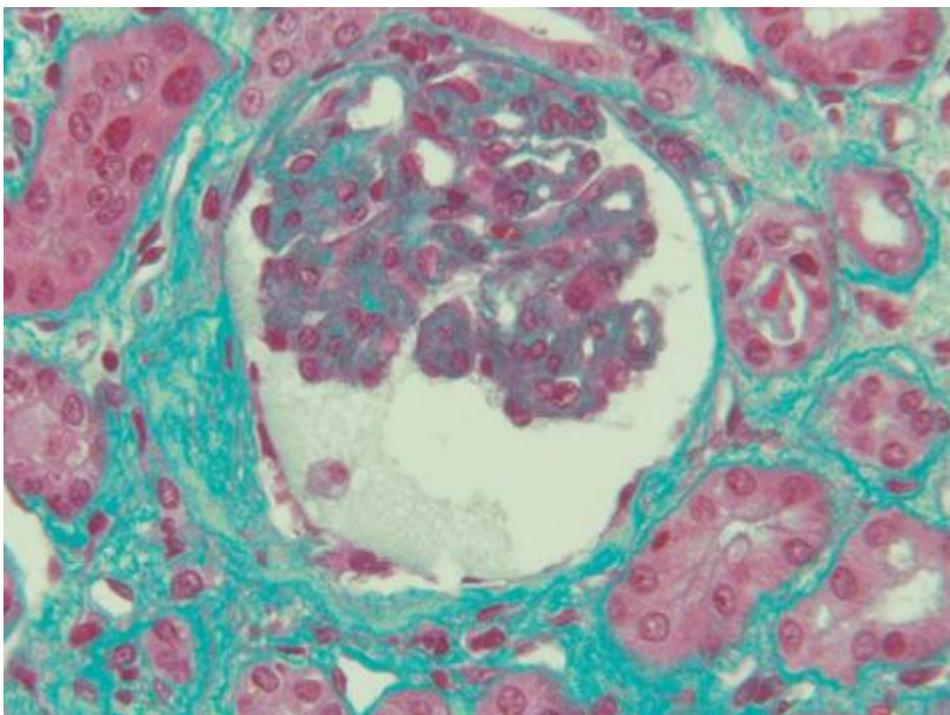


Figure 9 : Microscopie optique. Trichrome de Masson. Grossissement 250. Le flocculus glomérulaire est rétracté au pôle vasculaire. Il s'agit d'un glomérule ischémique.

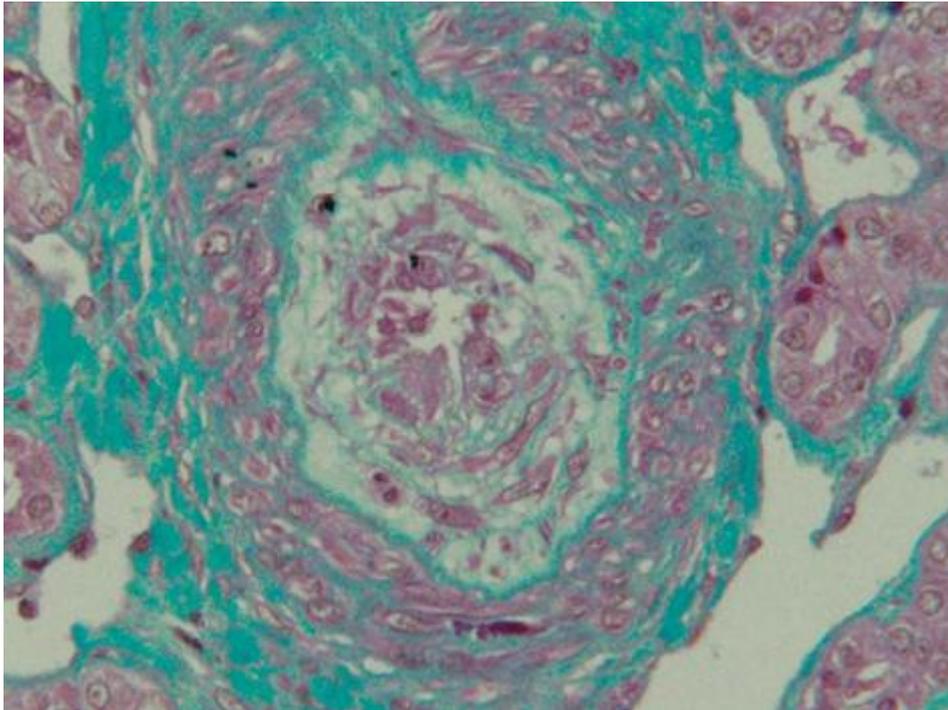


Figure 10 : Microscopie optique. Trichrome de Masson. Grossissement 250. Artère interlobulaire dont la lumière est réduite par une endartérite œdémateuse contenant des cellules fusiformes et bordée par une prolifération endothéliale.

e) Les atteintes cardiaques : [19,20]

La physiopathologie des atteintes cardiaques : myocardiques ou péricardiques est encore mal connue.

Elles sont de mauvais pronostic. Les taux de mortalité attribués aux patients présentant ces manifestations de la pathologie sont de 60% à 2 ans et de 75% à 5 ans. Elles sont présentes dans environ 50% des cas, parfois uniquement infra-cliniques et détectées par les examens complémentaires effectués.

Les complications cardiaques sont, le plus souvent, secondaires à l'hypertension artérielle pulmonaire mais une atteinte primitive est possible.

Les lésions retrouvées dans le cadre de la sclérodermie systémique sont la péricardite, la fibrose myocardique, l'insuffisance cardiaque, la myocardite qui peut

être associée à une myosite, une atteinte micro-vasculaire, les troubles de conduction et les troubles du rythme.

La péricardite :

Elle survient chez 7 à 20% des patients présentant une sclérodermie systémique. L'histologie, après autopsie, retrouve cette atteinte chez près de 70 à 80% de ces patients. L'épanchement péricardique peut être d'abondance variable et peut se développer rapidement.

L'épanchement peut être un reflet direct de la sévérité et de l'activité de la sclérodermie systémique ou peut mécaniquement contribuer à une hypoperfusion globale, donc rénale, et ainsi entraîner une cascade de réactions biochimiques menant jusqu'à la crise rénale sclérodermique.

L'atteinte myocardique :

Une fibrose myocardique localisée est possible. Elle est différente de celle observée dans la cardiomyopathie ischémique et indépendante de toute hypertension artérielle pulmonaire. Elle est probablement en lien avec un vasospasme récurrent des petits vaisseaux. Cette hypothèse est évoquée du fait de la présence en histologie myocardique de lésions évocatrices d'ischémie-reperfusion.

La sévérité de l'atteinte du myocarde serait plus importante chez les patients présentant un phénomène de Raynaud ancien. La fibrose myocardique peut mener à une dysfonction ventriculaire diastolique, constatée, dans 18% des cas, chez des patients présentant une sclérodermie systémique évalués par échocardiographie.

Des taux plus importants de dysfonction myocardique sont rapportés, indépendamment de l'hypertension artérielle pulmonaire ou d'une atteinte pulmonaire interstitielle.

Les troubles du rythme :

Les troubles du rythme et les troubles de conduction sont fréquents. Ils sont supposés secondaires à la fibrose myocardique et aux lésions qui en découlent sur le circuit de conduction de l'influx électrique cardiaque. Les morts subites chez les patients sclérodermiques sont souvent rapportées à ces troubles.

f) L'atteinte musculo-squelettique : [21]

Les premières manifestations cliniques de la pathologie sont souvent des gonflements articulaires au niveau des mains, des arthralgies, myalgies et une asthénie. L'inflammation articulaire est en général peu importante. Les douleurs articulaires, l'impotence fonctionnelle et les contractures sont le fruit d'une fibrose péri articulaire et tendineuse. Les petites articulations comme celles des doigts peuvent se figer, la fixation peut s'étendre aux plus grosses articulations : comme celles des poignets, coude et épaules. Le processus peut être associé à des frottements tendineux profonds sur les structures sous-jacentes, préférentiellement des tendons des doigts, du poignet, de l'épaule, du genou, de la cheville (tendon d'Achille).

Ils surviennent le plus souvent chez les patients présentant une forme cutanée diffuse de la maladie. Certains auteurs émettent l'hypothèse que les frottements tendineux sont le reflet de la sévérité de la pathologie, de son agressivité et du risque d'atteinte organique.

Une atteinte articulaire destructrice chez un patient présentant une sclérodermie systémique doit faire rechercher un overlap syndrome (polyarthrite rhumatoïde).

g) L'atteinte génito-urinaire : [22]

Chez les hommes, la sclérodermie systémique est très fréquemment associée à des troubles de l'érection qui peuvent être très précoces voire les tous premiers symptômes de la maladie.

Chez les femmes, la sclérodermie pourrait avoir des retentissements sur la sphère génito-urinaire à type de sécheresse des muqueuses ou vaginisme. Une dyspareunie est décrite chez quelques patientes suivies avec une sclérodermie systémique.

h) Signes non spécifiques : [23.24]

En 2009, Sandusky et al retrouve, dans une étude observationnelle portant sur 107 patients sclérodermiques suivis dans un centre spécialisé, une asthénie dans 76% des cas, des raideurs articulaires 74%, une diminution de la force musculaire 68%, des douleurs diffuses 67%, des troubles du sommeil 66%, des troubles de la pigmentation cutanée 47%. La fatigue aggrave l'ensemble des symptômes cités. Les douleurs aggravent l'impotence fonctionnelle articulaire.

Le niveau de fatigue est comparable à celle rencontrée dans les cancers en cours de traitement par chimiothérapie et aux autres pathologies inflammatoires comme le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde. Les douleurs sont secondaires à l'inconfort engendré par l'épaississement cutané, les raideurs articulaires, le phénomène de Raynaud et les ulcérations digitales.

Des symptômes moins fréquents peuvent être relevés.

D. La grossesse : [25, 26,27]

L'incidence des grossesses chez les patientes sclérodermiques est en augmentation. Il est difficile de statuer sur la fertilité des patientes présentant la pathologie. Dans plusieurs études observationnelles portant sur des femmes en âge de procréer, il est retrouvé un risque augmenté non significatif de fausses couches et d'infertilité, un allongement du délai de conception avant diagnostic en comparaison avec les patientes non atteintes, un taux plus important de naissances vivantes avant l'installation de la pathologie qu'après.

a) Effets de la sclérodermie sur la grossesse :

Il a été constaté un nombre accru de naissances prématurées, hypotrophies fœtales en comparaison avec des patientes atteintes d'autres pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde.

Les traitements donnés pendant la sclérodermie sont à risque d'agir sur le déroulement de la grossesse. La prednisone peut causer une rupture précoce des membranes ou une hypotrophie fœtale. Il peut y avoir des manifestations périnéales ou du col utérin de la maladie limitant les possibilités d'accouchement par voie basse.

b) Effets de la grossesse sur l'évolution de la pathologie :

Peu de données sont disponibles actuellement. Il est possible que soient constatées, plus fréquemment, dans cette population, une hypertension artérielle ou une décompensation cardiaque.

La grossesse n'aurait pas d'effet sur la survie globale de la patiente.

E. Sclérodermie et cancers : [28, 29, 30]

Beaucoup d'études rapportent actuellement un risque accru de développer un cancer lorsqu'un patient est atteint d'une sclérodermie systémique.

L'association la plus significative serait avec le cancer du poumon, qui représente environ un tiers des cancers développés par les patients sclérodermiques.

La fibrose pulmonaire ainsi que la présence d'anticorps anti-topoisomérase ne semblent pas être des facteurs de risque de cancer du poumon chez ces patients.

Cette association entre la sclérodermie systémique et le risque de développer un cancer n'est pour le moment pas encore élucidé et non formellement prouvée.

Une étude de 2005 de Chatterjee ne retrouve pas d'association entre la sclérodermie et le risque de développer un cancer.

En ce qui concerne les cancers cutanés et pulmonaires, leurs localisations correspondant aux zones d'activité de la maladie. Il existe possiblement un lien avec le remaniement tissulaire local.

Une étude retrouve une relation temporelle étroite entre l'apparition d'une sclérodermie systémique et le développement d'un cancer chez les patients porteurs d'anticorps anti ARN polymérase I/III.

La sclérodermie doit motiver une surveillance rapprochée quant au développement de cancers du fait de ces dernières études. Il n'est pas encore recommandé de dépister systématiquement cette population.

F. Diagnostic positif de sclérodermie : [9, 31]

La sclérodermie systémique est une pathologie pouvant atteindre plusieurs organes. Le diagnostic positif incombe à des praticiens de différentes spécialités. Le diagnostic d'une atteinte doit faire rechercher toutes les autres. Les facteurs de risque de la pathologie doivent être mis en évidence.

De l'ensemble du dépistage des atteintes d'organe découle l'estimation d'un pronostic organique comme général du patient et la mise en place de thérapeutiques adaptées.

a) Examen physique :

L'examen physique visant au dépistage de l'ensemble des atteintes d'organe doit faire rechercher l'ensemble des signes cliniques cités plus haut dans l'exposé.

D'autres manifestations cliniques faisant évoquer d'autres pathologies autoimmunes ou systémiques doivent être recherchées :

Un syndrome sec est présent chez 1 à 2/3 des patients sclérodermiques et doit faire rechercher un syndrome de Goujerot-Sjögren présent authentiquement dans 10% des cas.

Une thyroïdite n'est pas rare, une thyroïdite d'Hashimoto est présente dans 5% des cas.

Une cirrhose biliaire primitive peut survenir dans moins de 5% des cas de sclérodermie systémique.

b) Examens paracliniques :

Selon les recommandations HAS 2008, les examens biologiques permettant d'orienter le diagnostic sont :

Les anticorps anti nucléaires en immunofluorescence, qui lorsqu'ils sont positifs doivent faire rechercher leur spécificité.

Les anticorps spécifiques de la sclérodermie :

Les anticorps anticentromères.

Les anticorps anti-topoisomérase I (Anti-ScI70) (ELISA ou Immunoblot)

Les anticorps anti-ARN polymérase III (ELISA) actuellement associés à un risque de développer une crise rénale sclérodermique.

Les anticorps non spécifiques de la crise rénale sclérodermique :

Les anticorps anti-RNP.

Les anticorps anti-PM/Scl.

c) la capillaroscopie :

Une capillaroscopie péri-unguéale peut aider au diagnostic positif de la maladie. Elle permet de rechercher une micro-angiopathie. Une raréfaction capillaire comme la présence de méga-capillaires (Figure 11), peuvent être rencontrées. Cet examen n'est pas spécifique et de telles lésions peuvent être rencontrées dans d'autres pathologies et autres connectivites.

La biopsie cutanée n'est pas recommandée en première intention et n'a sa place que lors d'un doute avec un syndrome sclérodermiforme ou pseudosclérodermiforme.



Figure 11 : Mégacapillaires à la capillaroscopie.

II) Pneumopathie interstitielle fibrosante

A) Manifestations cliniques [1, 9, 32]

La PIF reste longtemps asymptomatique.

Ainsi, dans certaines séries, les signes cliniques pulmonaires ne sont présents que chez moins de 1% des patients lors du diagnostic de la SSc. D'une façon générale, leur apparition traduit une atteinte respiratoire étendue, affectant plus de 50 % de l'ensemble du parenchyme pulmonaire.

Les signes fonctionnels de PIF sont variés et non spécifiques. Il peut s'agir :

- d'une dyspnée, principalement à l'effort. Sa fréquence est diversement rapportée selon les séries (21% à 88 % des cas), et est notée dans 55 % des cas dans une Meta-analyse portant sur 11 séries regroupant 323 patients,

- d'une toux généralement sèche et persistante. Son caractère productif traduit l'existence de lésions de destruction alvéolaire et/ou bronchiolaire susceptibles de favoriser les surinfections microbiennes ;

- de douleurs thoraciques dans 16 % des cas, pouvant traduire une complication pulmonaire infectieuse, une atteinte pleurale spécifique ou encore un pneumothorax par rupture de kystes pulmonaires sous-pleuraux.

- d'hémoptysies dans de rares cas, attribuées à la présence de télangiectasies bronchiques, mais qui doivent de principe faire rechercher un cancer bronchopulmonaire.

L'examen physique peut trouver des râles crépitants, parfois un wheezing (19 % des cas), et des signes d'insuffisance ventriculaire droite en cas d'hypertension artérielle pulmonaire secondaire. Un hippocratisme digital est rarement noté, probablement en raison de la présence d'une sclérodactylie.

B) Examens complémentaires [33]

Divers examens complémentaires sont possibles pour dépister et diagnostiquer une PIF au cours de la SSc.

Parmi eux, nous insisterons plus particulièrement sur la tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) et les épreuves fonctionnelles respiratoires qui sont recommandées par la plupart des auteurs à la fois pour le bilan initial et la surveillance de cette atteinte.

1) Imagerie [32, 33, 34]

Radiographie pulmonaire

Les signes évocateurs de PIF sont définis par un syndrome interstitiel de type réticulo-nodulaire qui est bilatéral et intéresse préférentiellement les deux tiers inférieurs des champs pulmonaires et plus tardivement les apex (Figure 12). Ce syndrome réalise dans les formes évoluées un aspect en << rayon de miel >> accompagné d'une trachéomégalie et d'une réduction de la distance apex pulmonaire – diaphragme par rapport aux clichés initiaux. A ce stade, il s'accompagne de signes de retentissement cardiovasculaire droit à type de cardiomégalie et d'élargissement des artères pulmonaires.

La radiographie thoracique peut également montrer :

- des micro-calcifications situées dans les poumons ou dans les parties molles.

Owens et al. Les trouvent chez 40,7 % des 86 patients étudiés.

- des signes pleuraux à type d'épaississements pleuraux signalés dans 8 % des cas, d'épanchement liquidien, à type d'exsudat attribué à la fibrose pleurale ou à l'hypertension artérielle pulmonaire secondaire, ou enfin de pneumothorax spontané en cas de fibrose pulmonaire sévère. Cependant, la présence d'un épanchement pleural doit également faire suspecter la survenue d'un néoplasie associé à la PIF.

La fréquence de ces anomalies est diversement appréciée. Mais d'une façon générale, la radiographie thoracique reste strictement normale ou d'interprétation difficile en cas de PIF limitée ou débutante.

Il en découle que cet examen est nécessairement insuffisant dans le cadre d'une stratégie de dépistage précoce d'une atteinte pulmonaire au cours de la SSc.



Figure 12 : Syndrome interstitiel à prédominance basale et sous pleurale.

Tomodensitométrie thoracique en haute résolution (TDM-HR)

La TDM-HR est l'examen radiologique de choix, à condition de posséder une technique sans reproche.

Elle permet la reconnaissance précoce d'anomalies évocatrices de PIF et une analyse sémiologique détaillée de l'ensemble des anomalies.

Sa supériorité sur la radiographie standard est incontestable dans le domaine du diagnostic précoce. Harrison et al : montrent que 44 % des patients avec des signes de PIF en TDMHR ont une radiographie thoracique normale. Schurawitzki et al. Détectent des aspects évocateurs de PIF, dans 61% des cas sur la radiographie thoracique contre 91% des cas en TDM-HR, dans le cadre d'un dépistage systématique. Ces faits conduisent Seely et al. À proposer systématiquement une TDM-HR lors de l'Evaluation initiale et de la surveillance annuelle de la SSc.

Les anomalies décrites en TDM-HR sont de types varies. On peut trouver :

- des micronodules de localisation pulmonaire, ou intéressant les interfaces pleuropulmonaire ; dans ce dernier cas, ils sont encore appelés micronodules sous-pleuraux.

- des images linéaires ou réticulaires, intra-lobulaires ou septales.

- des hyperdensités en verre dépoli.

- des images en rayon de miel, qui pourraient se développer à partir d'hyperdensités en verre dépoli préexistantes, et des bronchectasies par traction.

- accessoirement des opacités linéaires ou des épaisissements sous-pleuraux.

Ces anomalies siègent préférentiellement dans les lobes inférieurs et dans les régions périphériques et postérieures. Elles sont généralement diversement associées. Dans une Etude portant sur des patients atteints de SSc et d'une PIF, Seely et al. Rapportent la répartition suivante de ces lésions pulmonaires : verre dépoli (73 %), micronodules sous-pleuraux (64 %), micronodules pulmonaires (18 %), opacités

linéaires en bandes périphériques (55 %), rayon de miel (45 %). Pour permettre une quantification objective et reproductible de ces anomalies, plusieurs auteurs ont proposé des grilles de lecture des images TDM-HR aboutissant à des scores qui peuvent être utilisés lors de la surveillance des patients. Ces anomalies élémentaires ne sont pas spécifiques de la SCS et se rencontrent au cours d'autres affections responsables de fibrose pulmonaire diffuse (fibrose pulmonaire idiopathique dite primitive en particulier).

L'association de ces différentes anomalies à une dilatation œsophagienne ou plus rarement à des calcifications des parties molles sont, néanmoins, des arguments en faveur d'une origine sclérodermiques chez les patients pour lesquels le diagnostic étiologique ne serait pas encore établi. Par ailleurs, des adénopathies médiastinales peuvent être présentes.

Wechsler et al : les retrouvent dans 48 % des 73 cas de SCS analysés par TDM-HR. Sous réserve de l'absence de processus néoplasique, elles pourraient être secondaires à des phénomènes inflammatoires chroniques à médiation immune.

Rarement, certains patients peuvent présenter d'authentiques PIF débutantes avec une TDM-HR pulmonaire normale.

La TDM-HR a montré son intérêt pour apprécier la sévérité et la nature des lésions histologiques de PIF. D'une façon générale, les images réticulaires

Intra-lobulaires et en rayon de miel sont le reflet de lésions de fibrose évoluée alors que les images en verre dépoli, qui correspondent à une alvéolite ou à un épaississement fibreux débutant des parois alvéolaires, peuvent régresser ou évoluer vers un aspect en rayon de miel. Selon plusieurs équipes, l'analyse de ces diverses composantes tomographiques de l'atteinte pulmonaire de la SSc peut revêtir une importance pronostique. Ainsi, la sévérité de l'atteinte en TDM-HR apparaît associée à une réduction de la survie des patients indépendamment de la durée

d'évolution de la SSc. Ces constatations ont amené à proposer de traiter de manière plus agressive les patients ayant en TDM-HR des aspects en verre dépoli.

Examens isotopiques pulmonaires

Scintigraphie au gallium 67

Cet examen peut montrer une hyperfixation pulmonaire en cas de processus inflammatoire lié à une activation des macrophages. Il peut s'agir d'une méthode sensible, mais non spécifique, de dépistage d'une PIF. Au cours des SSc, cette hyperfixation a été fréquemment trouvée dans 50% à 75 % des cas. Bien qu'Edelson et al aient signalé une corrélation positive entre le degré d'hyperfixation et l'intensité de l'alvéolite à lymphocytes au lavage broncho-alvéolaire, d'autres équipes n'ont pas pu mettre en évidence de liens entre les résultats de cette scintigraphie et ceux obtenus par la radiographie pulmonaire, la TDM-HR, les explorations fonctionnelles respiratoires et le lavage broncho-alvéolaire. En outre, les anomalies scintigraphiques pulmonaires au gallium ne semblent pas constituer des éléments prédictifs de l'évolution sous traitement. Pour ces raisons, cette technique ne paraît pas intéressante dans une démarche de dépistage de l'atteinte pulmonaire au cours de la SSc.

Scintigraphie au diéthylétriamine pentacétate (DTPA) - Tc 99m

Cette scintigraphie permet de mesurer la clairance pulmonaire du DTPA marqué au Tc 99m administré sous forme inhalée à l'aide d'un aérosol. Cette clairance est augmentée en cas d'altération de la membrane alvéolo-capillaire. De ce fait, cette mesure pourrait être un indicateur précoce de phénomènes inflammatoires et microcirculatoires précédant la survenue de la fibrose au cours d'une PIF.

La valeur diagnostique de cet examen a été étudiée dans le cadre de la SSc. Selon Harrison et al. Il existe une corrélation positive entre l'accélération de la clairance du DTPA - Tc 99m et la diminution de la DLCO.

Hoorelbeke et al : ont distingué deux groupes de patients selon les résultats de la scintigraphie au DTPA – Tc 99m. Ils ont comparé les données des différentes techniques d'explorations pulmonaires entre ces deux groupes. Dans cette étude, les patients ayant une clairance pulmonaire au DTPA –

Tc 99m accrue par rapport à ceux ayant une clairance normale présentaient plus souvent une dyspnée (90 % vs 20 %), une diminution de la DLCO (72,7 % vs 20 %) et des anomalies radiographiques pulmonaires (54,5 % vs 0 %). En revanche, il n'y avait pas de différence pour la fréquence de l'alvéolite au lavage broncho-alvéolaire (37,5 % vs 40 %). Dans ce travail portant sur 30 patients, les prévalences des anomalies sur la TDM-HR, les explorations fonctionnelles respiratoires, le lavage broncho-alvéolaire et la scintigraphie au DTPA – Tc 99m étaient respectivement de 100 %, 93 %, 100 % et 71% des cas. Ainsi, il ressort de ces travaux que la sensibilité de cette méthode isotopique ne paraît pas supérieure à celles de la TDM-HR et du lavage broncho-alvéolaire. Néanmoins, elle pourrait avoir une valeur pronostique, une publication rapportant que les patients ayant une clairance augmentée de façon persistante présentaient une dégradation plus rapide des explorations fonctionnelles respiratoires lors du suivi.

Scintigraphie au MIBI- Tc 99m

Richard et al : ont montré la présence d'anomalies de fixation sur cet examen chez des patients atteints de SSc avec des signes cliniques et radiologiques de PIF. Cependant il n'y avait pas de lien entre le niveau d'hyperfixation et les données des explorations fonctionnelles respiratoires.

De plus, l'examen restait normal en cas de diminution isolée de la DLCO. L'intérêt de cette scintigraphie au cours de la SSc reste donc à démontrer.

2) Explorations fonctionnelles respiratoires [34, 35, 36]

Avec la radiographie standard et la TDM-HR, les explorations fonctionnelles respiratoires sont de pratique courante lors du bilan initial et de la surveillance des patients atteints de SSc. Elles comportent en routine les mesures des volumes pulmonaires (capacité vitale, capacité pulmonaire totale, capacité résiduelle fonctionnelle, volume résiduel), des débits expiratoires et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). La gazométrie artérielle de repos fait habituellement partie de ce bilan fonctionnel.

D'autres tests sont parfois proposés, tels que la mesure des compliances pulmonaires et les tests d'effort.

Les explorations fonctionnelles respiratoires sont plus sensibles que la radiographie standard pour le dépistage d'une PIF débutante.

Elles sont fréquemment anormales lors du bilan initial des patients avec SSc (40 % à 100 % des cas selon les études). La diminution de la DLCO est l'anomalie la plus précoce au cours des PIF de la SSc. Cependant, la réduction isolée de la DLCO, associée à des volumes pulmonaires normaux, n'est pas un paramètre spécifique d'une PIF débutante, car elle est également observée chez les patients porteurs d'une hypertension artérielle pulmonaire isolée, sans PIF. Le syndrome restrictif, défini par une réduction des volumes pulmonaires avec une relative préservation du volume résiduel, est observé à un stade plus évolué. Certains patients présentent, isolement ou en association, un syndrome obstructif sous forme d'une réduction des débits bronchiques qui fait suspecter une maladie des petites voies aériennes. Les perturbations rencontrées ont été décrites dans de nombreuses études portant sur des groupes importants de patients.

Owens et al : trouvent des anomalies chez 66 % des 165 patients étudiés sous la forme d'un syndrome restrictif (28 %) et/ou d'un syndrome obstructif (12 %) et d'une

réduction de la DLCO (22 %). Jacobsen et al : signalent un syndrome restrictif dans 47 % des cas et une réduction de la DLCO dans 25 % des cas sur 176 patients. Steen et al : mettent en évidence, au sein d'un groupe de 815 patients, un syndrome restrictif dans 42 % des cas, un syndrome obstructif isolé ou associé dans 13 % des cas et une diminution de la DLCO dans 75 % des cas alors que les explorations fonctionnelles respiratoires restent normales chez 218 patients (27 %).

Des différences de résultats ont été rapportées selon le type diffus ou localisé de la SSc.

Steen et al : ont montré qu'au cours du CREST syndrome (C : calcinose sous-cutanée ; R : phénomène de Raynaud ; E : atteinte œsophagienne ; S : sclérodactylie ; T : télangiectasies), la capacité vitale n'était pas altérée, contrairement à la forme diffuse où elle était diminuée (valeur moyenne = 94 % vs 87 % ; n = 165) alors que les valeurs de la DLCO restaient comparables dans ces deux groupes. Schwaiblmair et al : ont recensé des valeurs inférieures pour la capacité vitale (2,81 L vs 3,59 L), la DLCO (65,2 % vs 102,7 %) et la Pa O₂ l'effort au cours des SSc diffuses comparées aux SSc localisées. Néanmoins, ces variations ne sont pas constantes comme le montre l'étude de Kane et al,

En raison de leur caractère non invasif et d'une bonne reproductibilité, les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent être aisément répétées pour suivre l'évolution de l'atteinte respiratoire de la SSc.

Elles peuvent fournir des indications de valeur pronostique.

Parmi les paramètres étudiés, l'importance du syndrome restrictif et une réduction de la DLCO inférieure à 40 % de la théorique apparaissent comme des éléments péjoratifs. De fait, des valeurs de DLCO inférieures à 40 % doivent faire rechercher une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à la PIF, constituant également un facteur pronostique péjoratif. Cela a conduit à la recherche de

corrélations éventuelles entre les données fonctionnelles et l'importance des lésions histologiques. Mais les résultats des diverses études à ce propos restent contradictoires. En revanche, plusieurs travaux ont établi des relations entre les anomalies obtenues par les explorations fonctionnelles respiratoires et la TDM-HR. La réduction de la DLCO ou de la capacité vitale paraît corrélée à l'étendue des modifications tomodensitométriques. Le degré d'extension de l'aspect en rayon de miel est également en relation avec la sévérité du syndrome restrictif.

3) **Lavage broncho-alvéolaire sous bronchoscopie** [34, 35].

La PIF est caractérisée par la présence d'une alvéolite au lavage broncho-alvéolaire, quel que soit le territoire alvéolaire concerné lors de l'examen. Cette alvéolite est définie par une élévation de la cellularité totale et par le type de modification de la formule cellulaire normale. Pour certains auteurs, cette technique est plus sensible, pour dépister de façon très précoce une PIF, que la TDM-HR et les explorations fonctionnelles respiratoires. Par exemple, Silver et al : font état de la présence d'une alvéolite chez 49 % de leurs 43 patients, lors de dépistage systématique, dans le cadre de la SSc.

Les résultats de l'analyse du produit de lavage broncho-alvéolaire montrent que la cellularité totale est trois à six fois plus élevée chez les patients porteurs de SSc par rapport à une population de témoins sains. Deux principaux types de « profil cellulaire » peuvent se rencontrer dans cette circonstance : il s'agit d'une alvéolite prédominante, soit à neutrophiles, soit à lymphocytes. L'élévation des neutrophiles et des lymphocytes est trouvée simultanément dans certains cas (alvéolite mixte). L'alvéolite à neutrophiles est parfois associée à une élévation du nombre d'éosinophiles.

Lorsqu'il est précisé, le rapport des lymphocytes CD4/CD 8 est abaissé. Les prévalences de ces différents profils cellulaires au cours des PIF secondaires à la SSc

varient selon les Etudes. Une lymphocytose alvéolaire prédominante semble être présente dans les formes asymptomatiques ou débutantes. Les données du lavage broncho-alvéolaire peuvent, toutefois, être modifiées chez les patients porteurs d'une SSc associée à un syndrome de Gougerot-Sjogren secondaire.

Des corrélations entre les données du lavage broncho-alvéolaire et de la TDM-HR ont été notés par certains. Il semble que l'alvéolite à neutrophiles soit associée à des images en verre dépoli.

Cependant une relation certaine entre son importance et la diffusion des images en verre en dépoli et/ou en rayon de miel n'a pas pu être démontrée.

Beaucoup de travaux ont cherché à étendre ces corrélations à des éléments pronostiques et particulièrement à des facteurs prédictifs de réponse au traitement de la PIF. La présence d'une alvéolite dite active définie par un taux de lymphocytes supérieur à 15 % et/ou de polynucléaires supérieurs à 5% paraît associé à une dégradation clinique et fonctionnelle après un délai moyen de 56,8 semaines dans une étude portant sur 79 patients. L'alvéolite neutrophile paraît, plus particulièrement, associée à une dyspnée, à des perturbations plus importantes des explorations fonctionnelles respiratoires et à un pronostic plus sévère à long terme.

Selon Silver et al : la persistance de cette alvéolite à neutrophiles sur des lavages broncho-alvéolaires itératifs est un élément prédictif de la rapidité d'évolution de la PIF. Harrison et al : ont montré, dans une série de 30 patients, que ceux dont la PIF continuait à évoluer malgré un traitement avaient une proportion de neutrophiles sur le lavage broncho-alvéolaire plus élevée que les autres patients (13 % vs 5 %), alors que les taux de lymphocytes et d'éosinophiles étaient identiques dans ces deux groupes. A l'inverse, une alvéolite lymphocytaire prédominante permettrait d'espérer une évolution favorable sous traitement. En définitive, il semble qu'une alvéolite à neutrophiles puisse être associée à :

- des anomalies initiales plus étendues à la radiographie thoracique et aux explorations fonctionnelles respiratoires.

- une diffusion plus étendue des opacités en TDM-HR.

- une aggravation plus rapide des paramètres fonctionnels lors du suivi.

Malgré ces résultats, il n'a pas été démontré qu'il était utile de suivre l'évolution de ce profil cellulaire par des lavages broncho-alvéolaires répétés une fois le traitement débuté.

Le lavage broncho-alvéolaire a fait également l'objet de nombreux travaux visant à mieux comprendre les mécanismes inflammatoires conduisant à la fibrose pulmonaire. Parmi les résultats obtenus, on peut noter les anomalies suivantes :

- élévation des taux d'IgG et de complexes immuns.

- augmentation du taux d'albumine, attribuée à une altération de la perméabilité capillaire.

- libération accrue de fibronectine par les macrophages alvéolaires.

- élévation des taux de collagène de type III.

- taux accrus de collagénase et d'élastase, produites par les neutrophiles.

- élévation du nombre de mastocytes et de leurs produits de synthèse, notamment la tryptase et l'histamine.

- augmentation des taux de substances, notamment d'endothéline 1, favorisant la prolifération et la synthèse de collagène par les fibroblastes.

- élévation des taux de TGF β , de PDGF AA et BB, de diverses cytokines (TNF α , MIP-1 α et IL6).

4) Histologie pulmonaire [35].

Le diagnostic de PIF au cours de la SSc n'impose pas, en règle générale, une confirmation anatomopathologique.

C'est pourquoi les modifications histologiques qui l'accompagnent ont été majoritairement décrites sur des séries autopsiques, expliquant la prédominance rapportée des aspects de fibrose pulmonaire évoluée tels que ceux rencontrés en cas de PIF primitive. Cette fibrose extensive est distribuée de façon diffuse et hétérogène. Elle intéresse les septas alvéolaires et inter-lobulaires, l'interstitium péri-bronchiolaire, et elle conduit à la rupture des cloisons inter-alvéolaires, expliquant, la formation de multiples kystes. A un stade plus précoce, la destruction pulmonaire est précédée par un œdème interstitiel, un épaississement inflammatoire des cloisons alvéolaires avec une infiltration par des cellules mononucléées et des polynucléaires neutrophiles associés à des cellules fibroblastiques constitutives de la matrice conjonctive.

A côté des anomalies vasculaires satellites des zones de fibrose pulmonaire, des atteintes isolées des artérioles et des capillaires pulmonaires ont été décrites au cours de PIF d'origine sclérodermique. Elles sont similaires à celles observées sur d'autres organes et consistent en une hypertrophie des cellules endothéliales réduisant le diamètre des vaisseaux, une prolifération concentrique de l'intima, un épaississement et/ou un dédoublement lamellaire de la membrane basale et des thrombis intra-capillaires. Elles évoquent l'existence d'une vasculopathie primitive.

Dans cette hypothèse, Abraham et al : ont mis en évidence au niveau de l'endothélium et de l'épithélium alvéolaire une surexpression des récepteurs à l'endothéline 1, molécule favorisant la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène par ces cellules ainsi que les processus inflammatoires.

5) Examens biologiques sanguins [37, 38, 39]

Examens standards

Les examens standards n'apportent pas de renseignements utiles au diagnostic de PIF. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles peut être observée et doit

faire rechercher une surinfection respiratoire. Une polyglobulie secondaire est possible en cas d'hypoxémie prolongée par fibrose pulmonaire évoluée. Des taux augmentés d'IgG et d'IgM ont été également signalés.

Examens spécialisés

Parmi les dosages spécialisés qui restent du domaine de la recherche, la détermination du taux de procollagène de type III, aminopeptide libéré lors du métabolisme du collagène, pourrait être utile en clinique. Diot et al : ont étudié 28 patients atteints de SSc en comparant les taux sériques de procollagène III en fonction de la présence ou non d'une PIF. Ces auteurs ont montré que ce taux est plus élevé chez les patients présentant une PIF (1,30 U/mL vs 0,85 U/mL). En outre, cette élévation semble corrélée à l'étendue et à la sévérité de la PIF estimée en TDM-HR. Plus récemment, Avila et al : ont trouvé que le risque de développer une PIF semblait plus marqué au cours de la SSc chez les patients porteurs de certains génotypes de la fibronectine, et notamment des génotypes AB (Hae III RFLP) et CD (MspI RFLP).

Anticorps antinucléaires et forme clinique

Les anticorps anticentromère sont très spécifiques des SSc limitées. Ils ne sont retrouvés que dans moins de 5 % des SSc diffuses. Les anticorps antitopoisomérase I (ou antiScl70) sont quant à eux très spécifiques des SSc diffuses. Les anticorps anticentromère et antitopo-isomérase I sont d'ailleurs quasi exclusifs l'un de l'autre. Ils n'ont été retrouvés associés que chez 28 patients au sein d'une cohorte de 5423 SSc (0,52 % des cas). La coexistence rare des anticorps anti-topoisomérase I et des anticorps anticentromère n'est sans doute pas liée au hasard comme en témoigne le profil clinique particulier des patients qui se caractérise notamment par la fréquence des atteintes vasculaires, la sévérité des lésions cutanées et de l'atteinte œsophagienne.

Les anticorps anti-centromère sont associés au risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), les anti-topoisomérase I au risque de fibrose pulmonaire. La présence d'anticorps anti-centromère semble aussi constituer un marqueur d'atteinte œsophagienne puisque dans une courte série consécutive, Gonzalez et al : retrouvent 100 % d'atteinte œsophagienne chez les patients ayant des anticorps anti-centromère vs 40 % d'atteinte de la motilité œsophagienne chez les patients ayant des antitopoisomérase I.

Cependant, un travail plus récent a montré que le risque de cancer est globalement augmenté dans la SSc, tant dans les formes limitées que dans les formes diffuses. Les anti-topoisomérase I sont retrouvés chez environ un quart des patients avec SSc diffuses. Ces anticorps sont volontiers associés aux atteintes pulmonaires sévères fibrosantes avec hypertension pulmonaire secondaire. Lorsqu'ils sont dosés par une technique Elisa avec un suivi longitudinal, l'évolution est marquée par une stabilité dans le temps du titre des anticorps. Cette stabilité biologique s'accompagne d'une stabilité clinique notamment cutanée. On observe chez certains patients une diminution du titre des anti-topoisomérase I s'accompagnant d'une évolution cutanée atrophique, alors que chez d'autres patients on assiste à une augmentation du titre des anticorps accompagnée d'une nouvelle poussée cutanée ou d'une aggravation de l'atteinte viscérale. La disparition des anti-topoisomérase I au cours du suivi évolutif est associée à un meilleur pronostic avec moins d'extension cutanée et moins d'atteinte pulmonaire que lorsque ces anticorps persistent. La persistance des anticorps anti-topoisomérase I au cours de l'évolution serait la conséquence de la stimulation antigénique persistante des cellules T et B auto-réactives.

C) Evolution et pronostic [35, 40, 41]

La PIF reste une complication grave de la ScS. Elle est à l'heure actuelle la première cause de mortalité des patients au cours de la ScS, avec des taux de décès par insuffisance respiratoire terminale variant de 20 % à 60 %. C'est pourquoi elle constitue un critère de mauvais pronostic dans la ScS.

Steen et al ont estimé que le taux de survie à 05 ans des patients atteints de PIF est de 58 % alors qu'il est supérieur à 90 % chez les patients indemnes sur une série de 165 cas de ScS.

Toutefois, l'évolution vers la fibrose pulmonaire grave reste difficile à prédire, bien qu'elle paraisse généralement plus lente que dans la forme idiopathique de PIF dite primitive. C'est ainsi, par exemple, que Steen et al, n'observent qu'un taux de 31% de patients ayant une insuffisance respiratoire chronique invalidante (capacité vitale inférieure à 55 % de la théorique) parmi les 339 patients porteurs de PIF. Globalement, la survie à 05 ans des patients sclérodermiques atteints de PIF est estimée entre 30 % et 50 %.

Plusieurs facteurs prédictifs d'une évolution rapidement défavorable ont été proposés pour mieux apprécier le pronostic de ces patients. Outre les éléments propres à la PIF évoqués précédemment, des caractères liés au terrain ou à la ScS elle-même ont été individualisés.

Ainsi le sexe masculin, l'origine noire, le tabagisme paraissent indiquer un mauvais pronostic. Steen et al : ont également signalé, en colligeant 890 observations de ScS, que la présence d'une ScS diffuse, d'un phénomène de Raynaud sévère, de nécroses digitales, d'une myosite, la survenue de la PIF dans les cinq ans suivant le diagnostic de ScS, et l'élévation de la vitesse de sédimentation ou la positivité des anticorps anti-RNP sont des critères prédictifs d'une évolution rapidement défavorable de la PIF.

Malgré ces résultats, il reste difficile de déterminer à l'avance les risques évolutifs d'une PIF au cours de la ScS, cette atteinte pouvant rester stable pendant de longues périodes. Cela suggère par ailleurs que les dommages définitifs puissent s'installer de façon rapide et précoce au cours du processus inflammatoire intra-pulmonaire. Dans cette hypothèse, il y aurait sans doute un intérêt à détecter la PIF à un stade précoce pour envisager son traitement. Mais à l'heure actuelle, cette attitude reste à valider en l'absence de certitude au sujet des marqueurs précoces d'évolution vers la fibrose, des difficultés à évaluer les critères d'évolutivité et des incertitudes concernant l'efficacité réelle des traitements disponibles. Pour aider en partie à ces choix, Steen et al : ont récemment proposé un questionnaire standardisé comportant plusieurs items tirés de paramètres cliniques et paracliniques, ayant pour but une évaluation reproductible, dans le temps, de l'atteinte pulmonaire de la ScS.

Enfin, la PIF paraît également constituer un facteur favorisant la survenue d'un cancer broncho-pulmonaire.

D) Traitement : [1, 35].

L'efficacité du cyclophosphamide dans la pneumopathie interstitielle de la sclérodémie a été évaluée dans une étude randomisée en double insu contre un placebo. La posologie, initialement de 1 mg/kg par jour, a été augmentée tous les mois pour atteindre 2 mg/kg par jour. Les résultats montrent un effet thérapeutique significatif mais modeste sur la capacité vitale forcée, la différence moyenne absolue du pourcentage ajusté de la valeur théorique étant de 2,53 % entre le groupe cyclophosphamide et le groupe placebo en faveur du cyclophosphamide. La pertinence clinique de cet effet thérapeutique modeste est incertaine. De plus, cette étude soulève de nombreuses questions concernant, notamment, la durée optimale du traitement, l'identification de sous-groupes de malades susceptibles de bénéficier du cyclophosphamide et l'effet d'ensemble du cyclophosphamide sur la maladie. De plus, la différence observée pendant la première année s'est atténuée au cours de la seconde année. Les auteurs concluent à l'intérêt d'envisager des stratégies thérapeutiques qui permettraient de prolonger les effets bénéfiques du cyclophosphamide. La toxicité du cyclophosphamide par voie orale est bien connue. Une étude de la prednisolone à posologie faible et du cyclophosphamide par voie intraveineuse suivi d'azathioprine n'a pas mis en évidence d'amélioration significative.

MATERIEL ET METHODE

Nous présentons une étude rétrospective incluant 180 dossiers radio cliniques de patients suivis pour une ScS, colligés au service de médecine interne de l'hôpital Saint-Antoine (APHP-Paris), durant une période de 11 ans allant de janvier 2004 à octobre 2014.

La totalité de ces patients atteints de ScS ont eu un suivi par scanner thoracique annuel pendant une durée moyenne de 5 ans (2 à 11 ans), ainsi qu'un suivi annuel des EFR.

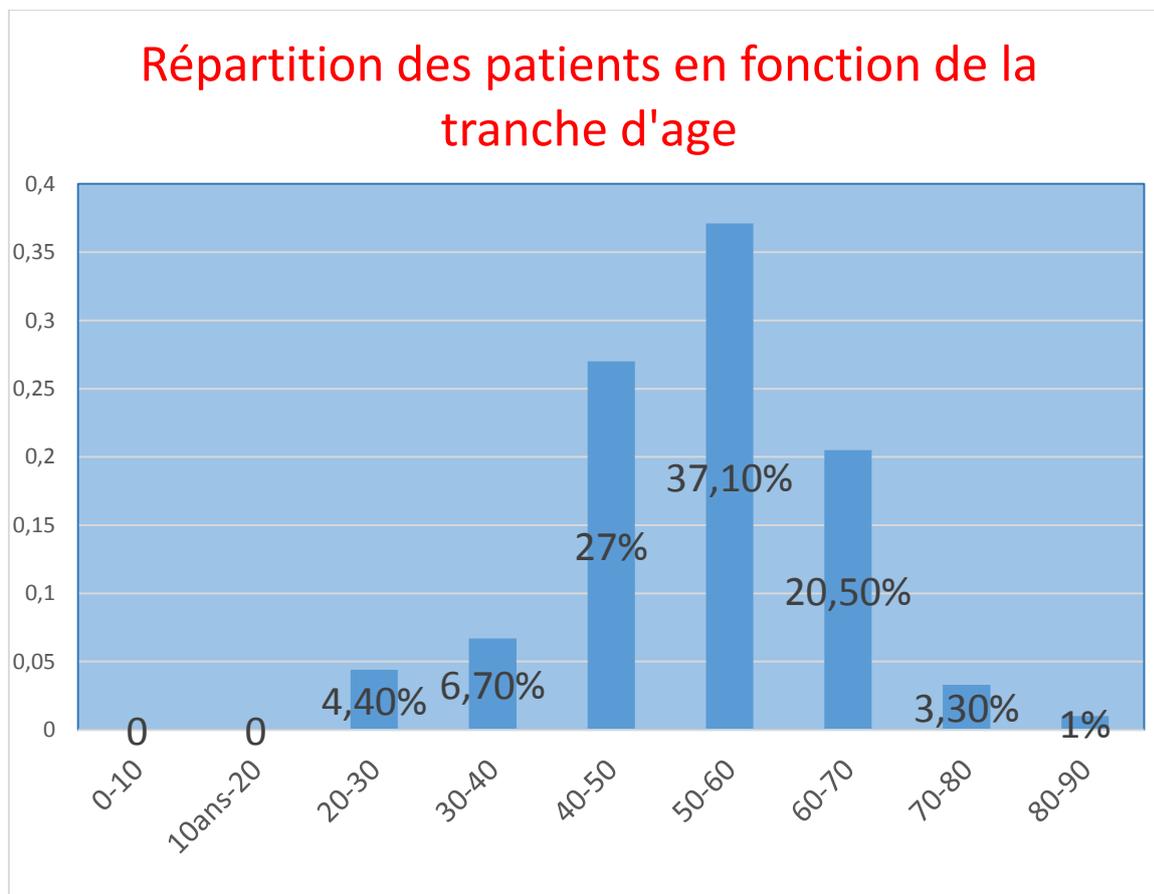
Protocole haute résolution a été réalisé dans tous les cas pour le scanner initial, puis un protocole « low-dose » pour le suivi.

104 patients avaient une PIF sur le scanner thoracique initial.

RESULTATS

1 – Données générales :

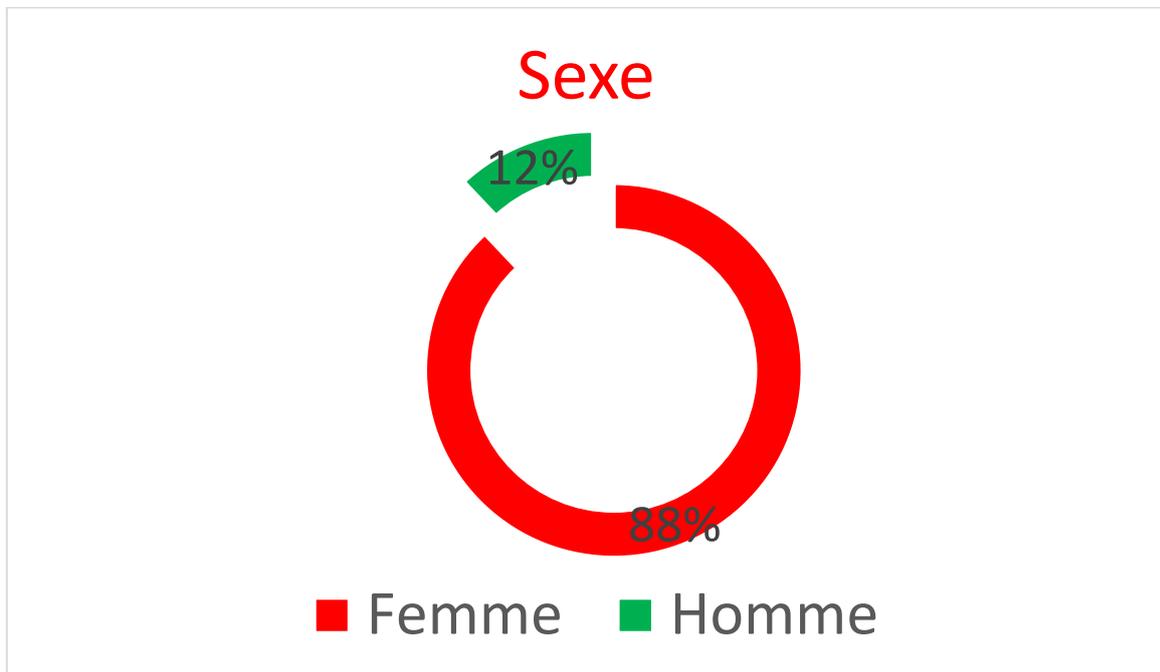
L'âge de nos patients au moment du diagnostic clinique s'échelonnait de 25 ans à 87 ans avec une moyenne d'âge de 53 ans. La tranche d'âge la plus touchée était située entre 50 ans et 60 ans et représentait 37 %.



Histogramme montrant la répartition des patientes en fonction de l'âge.

2- Sexe de nos patients :

Le sexe féminin est prédominant avec un sexe ratio de 7 F/1H



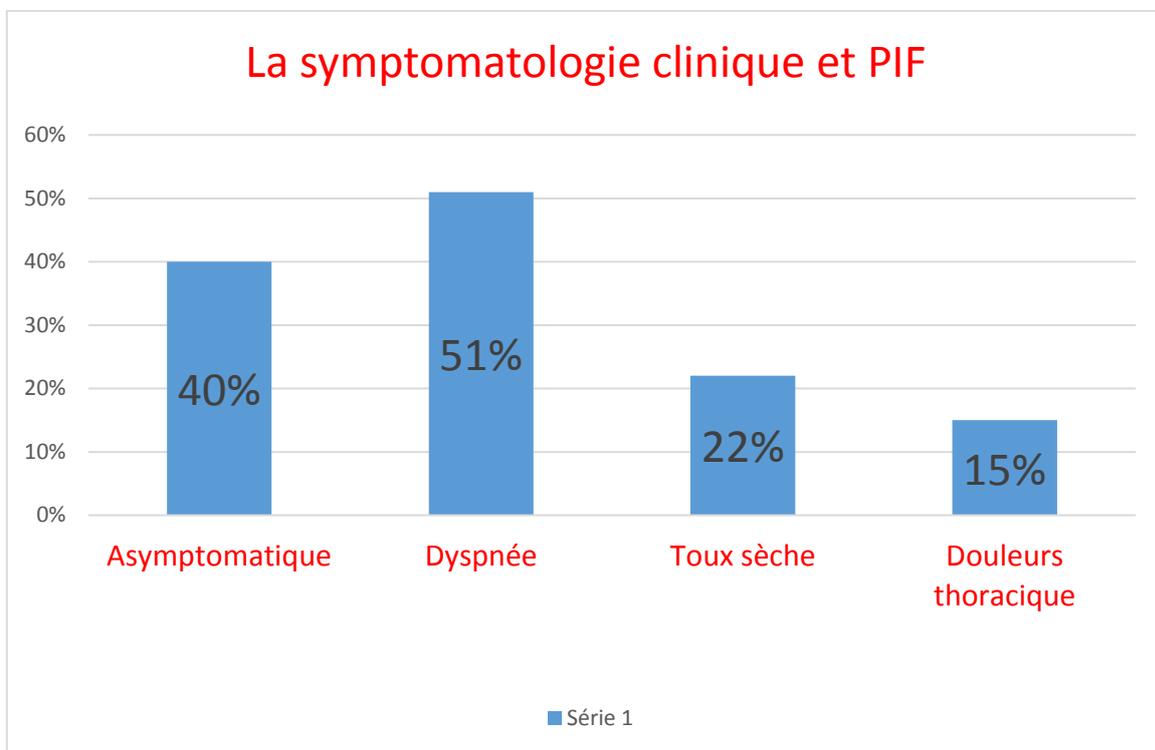
Histogramme montrant la répartition des patients en fonction du sexe en
Pourcentage

3- Signes d'appel clinique en cas de PIF

La présentation clinique a été variable et non spécifique.

Parmi les patients présentant une PIF sur le scanner initial : 40% des patients étaient asymptomatiques, en ce qui concerne les principaux symptômes : dyspnée (51%), toux sèche (22%), douleur thoracique (15%),

A noter que tous les patients dont les scanners initiaux étaient normaux sont asymptomatiques.



Histogramme montrant les symptomatologies cliniques dans les cas de PIF

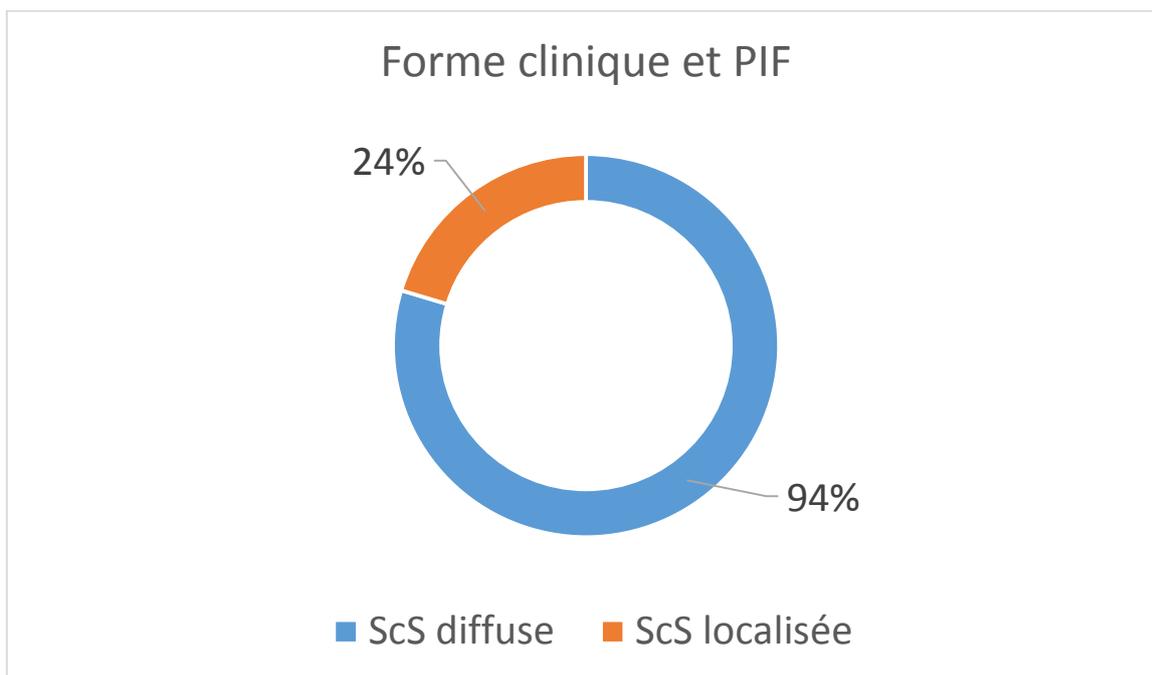
4- Forme clinique en fonction du résultat de la TDM initiale :

La ScS diffuse a été retrouvée dans 48% des cas (87 patients).

La ScS localisée a été retrouvée dans 52% des cas (93 patients).

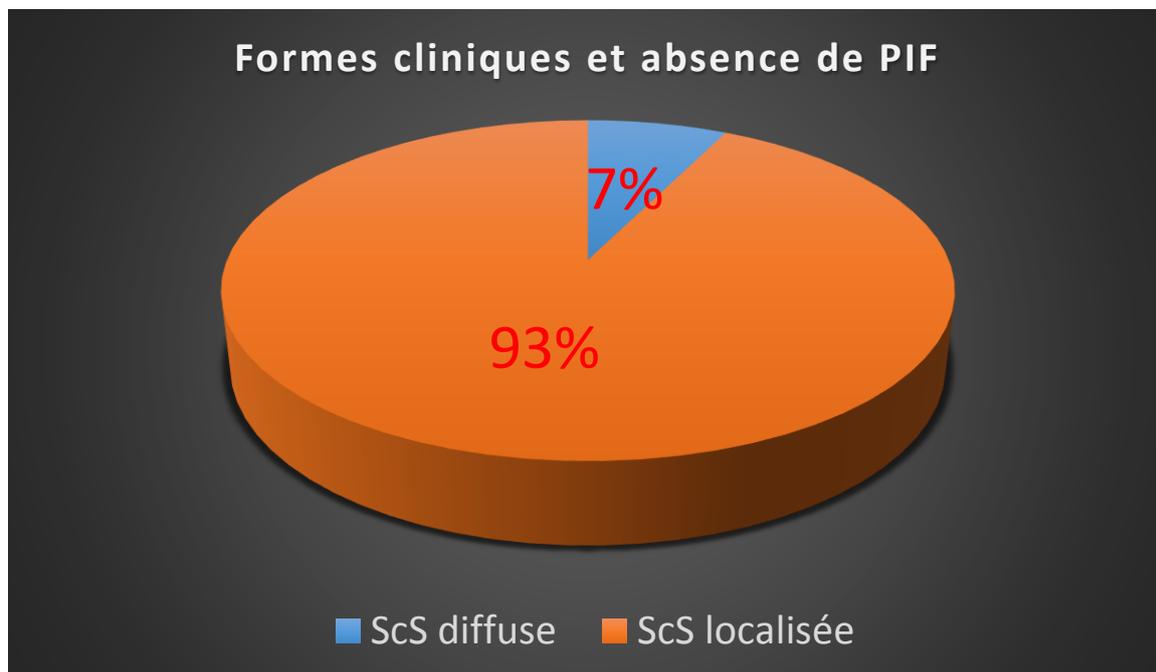
La PIF a été retrouvée chez 94% (n=82) des patients présentant une ScS diffuse contre 24% (n=22) des patients présentant une ScS localisée.

Donc au total la PIF a été retrouvée dans 58% des cas (n=104)



Histogramme montrant les formes cliniques de la ScS dans les cas de PIF

La PIF n'était pas retrouvé dans 42% des cas (n=76) dont 93% avaient la forme limitée et 7% avaient la forme diffuse.



Histogramme montrant les formes cliniques de la ScS dans les cas où le scanner Thoracique HR initial était normal.

5– Résultat du scanner initial

Technique

Préparation : Aucune

Positionnement du patient :

- En décubitus dorsal, bras au-dessus de la tête.
- En procubitus si anomalies pulmonaires dont la nature pathologique ou simplement gravito-dépendante ne peut être déterminée sur l'acquisition en décubitus.

Acquisition en décubitus

- Mode radio de face (+/- mode radio de profil pour l'utilisation de la modulation automatique de dose).
- Positionnement du volume sur le mode radio.
- Acquisition hélicoïdale des apex aux culs-de-sac postérieurs.
- Paramètres de dose
 - 80 à 100 kV chez les sujets minces (< 50 kg), 120 kV chez les sujets de corpulence normale, 140 kV chez les sujets obèses (> 90 kg),
 - mAs = poids du malade en kg,
 - avec système de modulation automatique de dose.
- Paramètres d'acquisition
 - champ de vue déterminé sur le mode radio.
 - épaisseur de coupes voisine du millimètre.
 - en apnée après une inspiration maximale.
 - acquisition complémentaire en expiration dans certains cas.

Acquisition en procubitus

Des coupes en mode séquentiel tous les 10 ou 20 mm, voire une courte hélice, sont le plus souvent faites mais une acquisition volumique est parfois utile. Mode de reconstruction (parenchyme–médiastin)

- Filtres

- spatial (dur) pour l'étude du parenchyme pulmonaire.
- de densité (mou) pour l'étude du médiastin, de la plèvre et de l'interface poumon–plèvre–paroi.

- coupes axiales d'épaisseur voisine du millimètre.

- coupes plus épaisses (5 mm).

Scanner lowdose :

- Cette technique d'imagerie n'utilise que 10% de la dose d'irradiation habituelle

- L'acquisition des images est obtenue en 10 à 12 sec en une seule inspiration

- Une radiographie thoracique expose le patient à 0.02 mSV

- Le scanner lowdose 0.5–3.6 mSV (25 Rx thoracique)

- Le scanner haute résolution 6–12 mSV (300 Rx)

Les lésions étaient définies comme suit (Score de Goh) :

- 0 : aucune anomalie fibrosante : 42% des cas (76 patients).

- 1 : Anomalies intéressant moins de 20% de la surface pulmonaire : 43% des patients (77 patients).

- 2 : Anomalies intéressant plus de 20% de la surface pulmonaire : 15% des cas (27 patients).

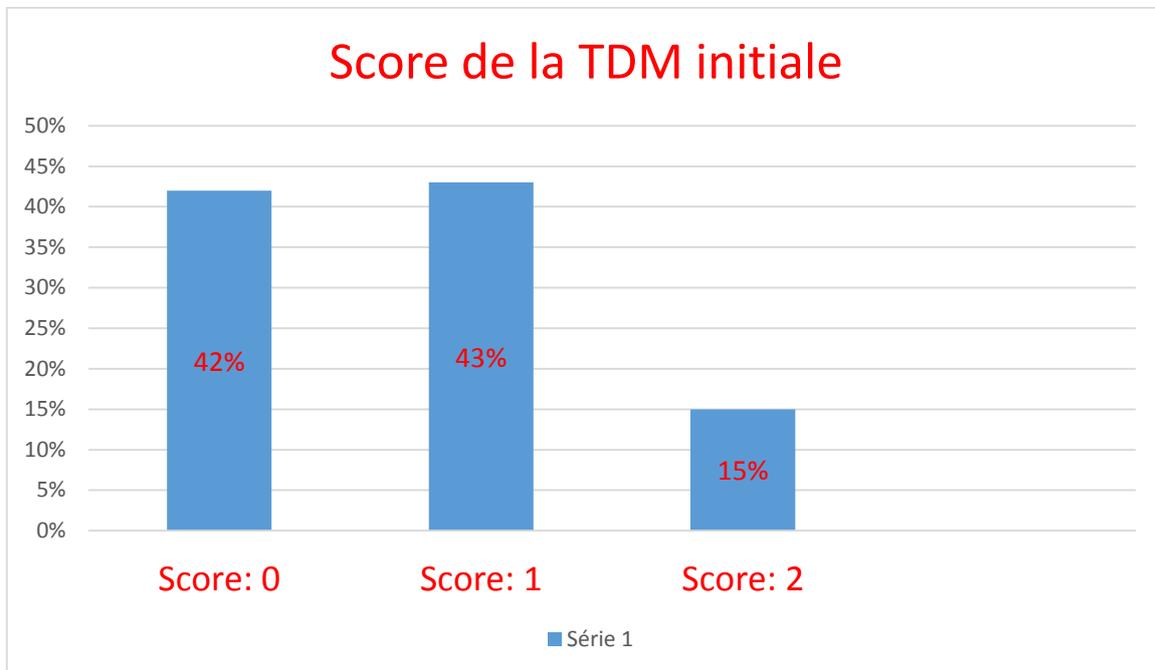
L'aspect dominant était :

- Verre dépoli (VD) : 62%

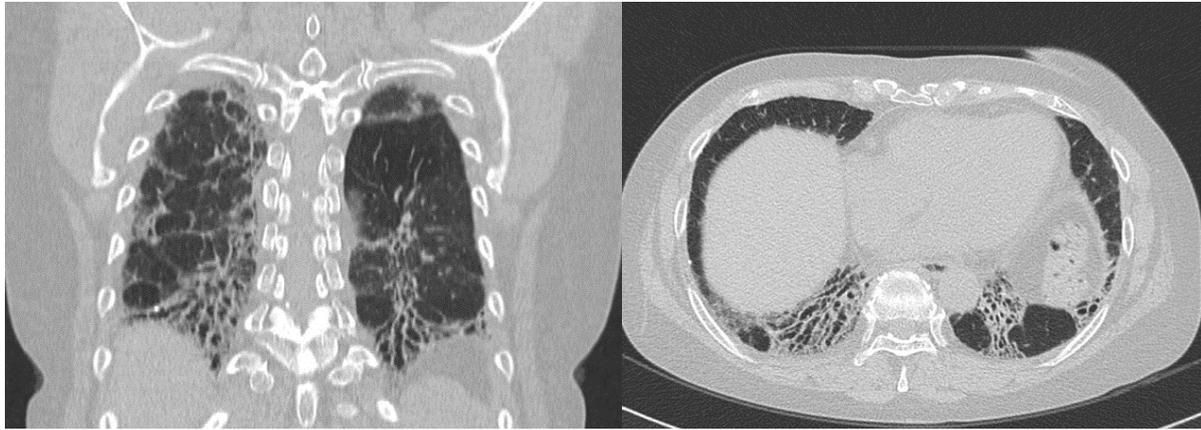
- rayon de miel (RM) : 35%

- Bronchectasie au sein de verre dépoli : 72%

- réticulations intra-lobulaires (RIL) :12%
- mixte associant VD et RM ou RIL (M) :41%
- nodule : 10%.



Histogramme montrant le score du scanner initial selon le score de Goh



TDM-HR thoracique réalisée chez une patiente de 52 ans, suivie pour une ScS diffuse, présentant une dyspnée à l'effort, douleurs thoraciques, montre, des réticulations avec bronchectasies de traction, étendues sur plus de 20% de la surface pulmonaire (Score 2).

La fonction ventilatoire confirme l'existence d'un syndrome restrictif marqué (CVF = 1 418 ml [48 %]) avec une altération profonde de la diffusion (DLCO = 32 %).

Le bilan immunologique : AC Anti-topoisomérase et anti-centromère négatifs.



La TDM-HR thoracique réalisée chez une patiente de 67 ans, asymptomatique sur le plan respiratoire, Suivi pour une ScS limitée, associée à un syndrome de Raynaud, montre du verre dépoli avec bronchectasies de traction et de quelques micronodules, la fibrose est estimée à moins de 20% de la surface pulmonaire (Score 1).

La fonction ventilatoire est sans anomalie significative.

Le bilan immunologique : AC Anti-centromère positif.



La TDM-HR thoracique réalisée chez une patiente de 47 ans, présentant une dyspnée à l'effort, associée à un syndrome de Raynaud, montre du verre dépoli, des réticulations avec bronchectasies de traction plus marquées au niveau des bases.

La fonction ventilatoire confirme l'existence d'un syndrome restrictif marqué (CVF = 1 970 mL [66,6 %]) avec une altération profonde de la diffusion (DLCO = 36 %).

Le bilan immunologique : AC Anti-topoisomérase positif.



TDM-HR thoracique réalisée chez un patient de 68 ans, présentant une dyspnée à l'effort, une Toux, montre des opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleurale, un aspect en rayon de miel, des bronchectasies par traction.

La fonction ventilatoire confirme l'existence d'un syndrome restrictif marqué (CVF = 1 241 mL [42%]) avec une altération de la diffusion (DLCO = 56 %).

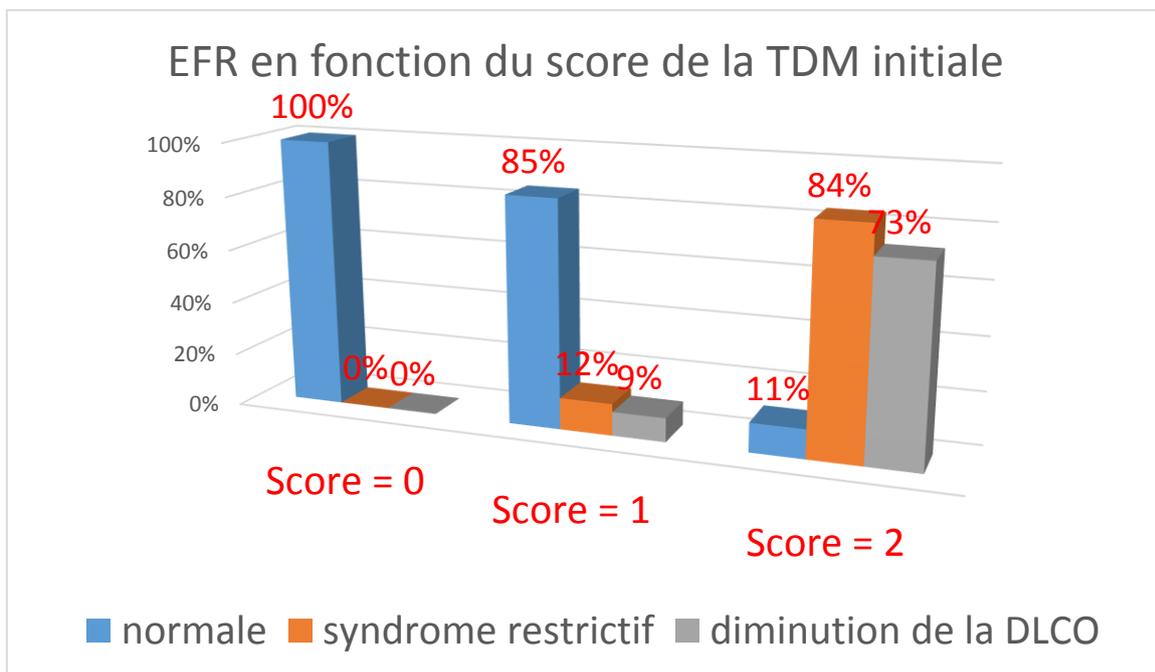
Le bilan immunologique : AC Anti-topoisomérase et AC Anti-centromère négatifs.

6- EFR en fonction du score de la TDM initiale

On a noté l'absence d'anomalie significative des EFR et de la DLCO dans les cas où il y'avait pas de PIF.

Dans les cas où ils y'avait une PIF étendue à moins de 20% de la surface pulmonaire (Score 1) : on a eu des examens normaux dans 85% des cas, un syndrome restrictif dans 12% des cas (CVF < 70% de la théorique), diminution de la DLCO dans 9% des cas.

Dans les cas où ils y'avait une PIF étendue à plus de 20% de la surface pulmonaire (Score 2) : on a eu un syndrome restrictif dans 84% des cas (CVF < 70% de la théorique), diminution de la DLCO dans 73% des cas, des examens normaux dans 11% des cas.

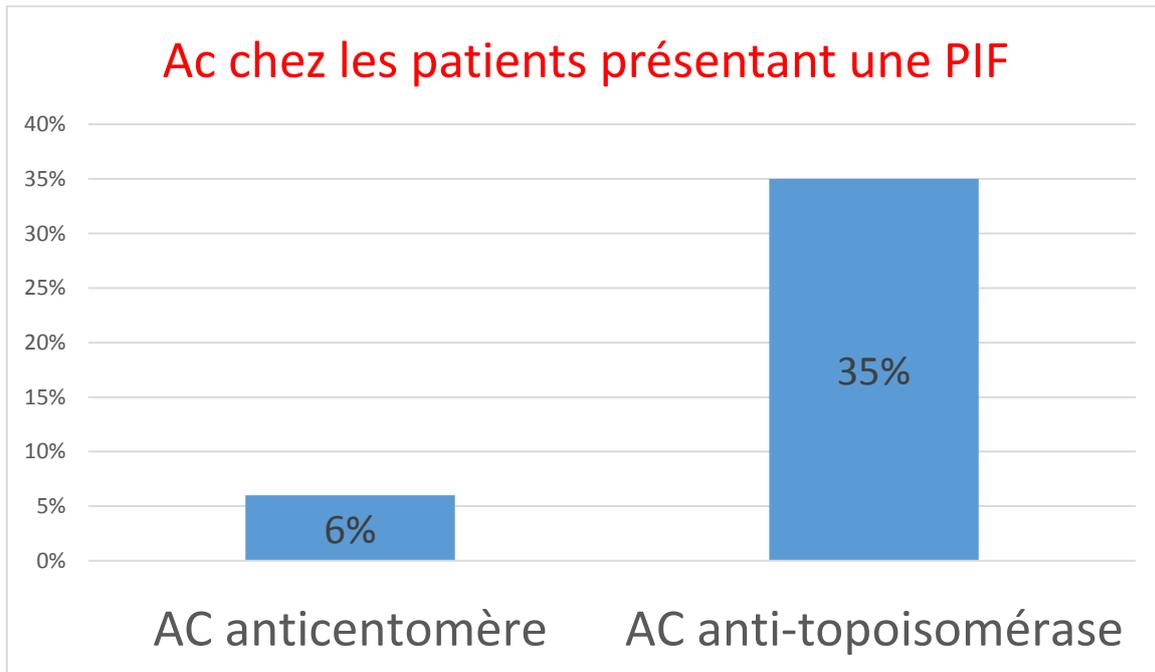


Histogramme montrant les résultats des EFR et de la DLCO en fonction du score du scanner HR initial

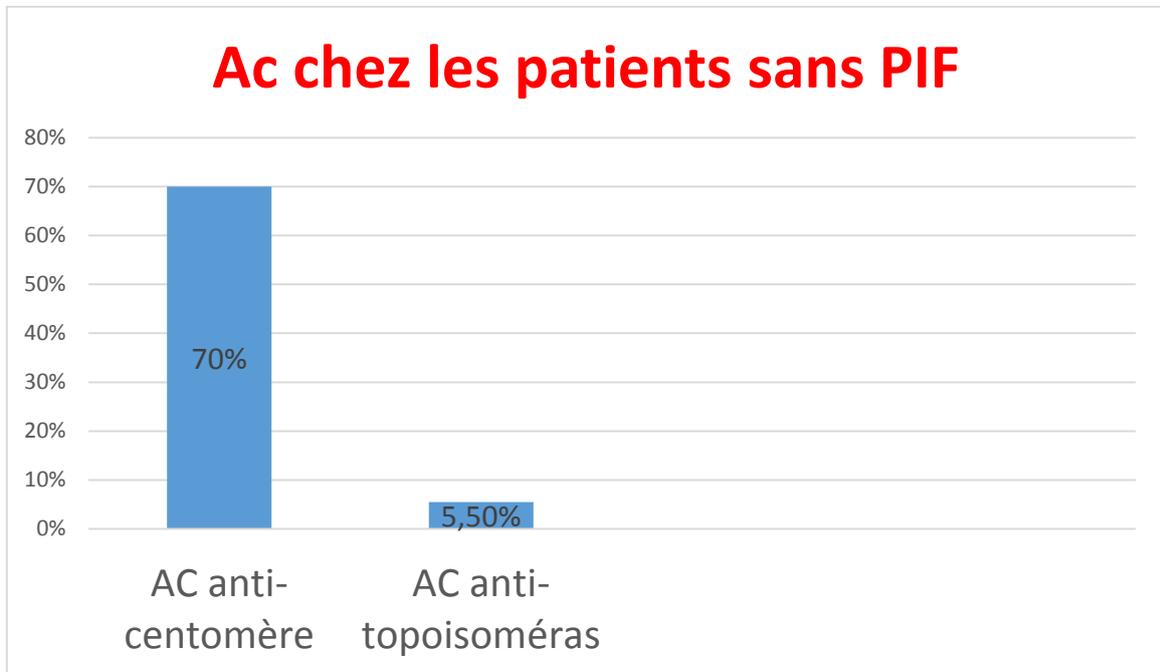
7- Les anticorps :

Les Ac anti-centromères étaient présents dans 70% des patients sans atteinte fibrosante et dans 6% des cas des patients présentant une PIF.

Les Ac anti-topoisomérases étaient présents dans 35% des patients présentant une PIF et dans 5.5% des cas des patients sans atteinte fibrosante.



Histogramme montrant le résultat des AC chez les patients présentant une PIF sur le scanner initial.



Histogramme montrant le résultat des AC chez les patients présentant un scanner initial normal.

8- Evolution de nos patients

A- évolution du scanner chez les patients présentant un scanner initial normal

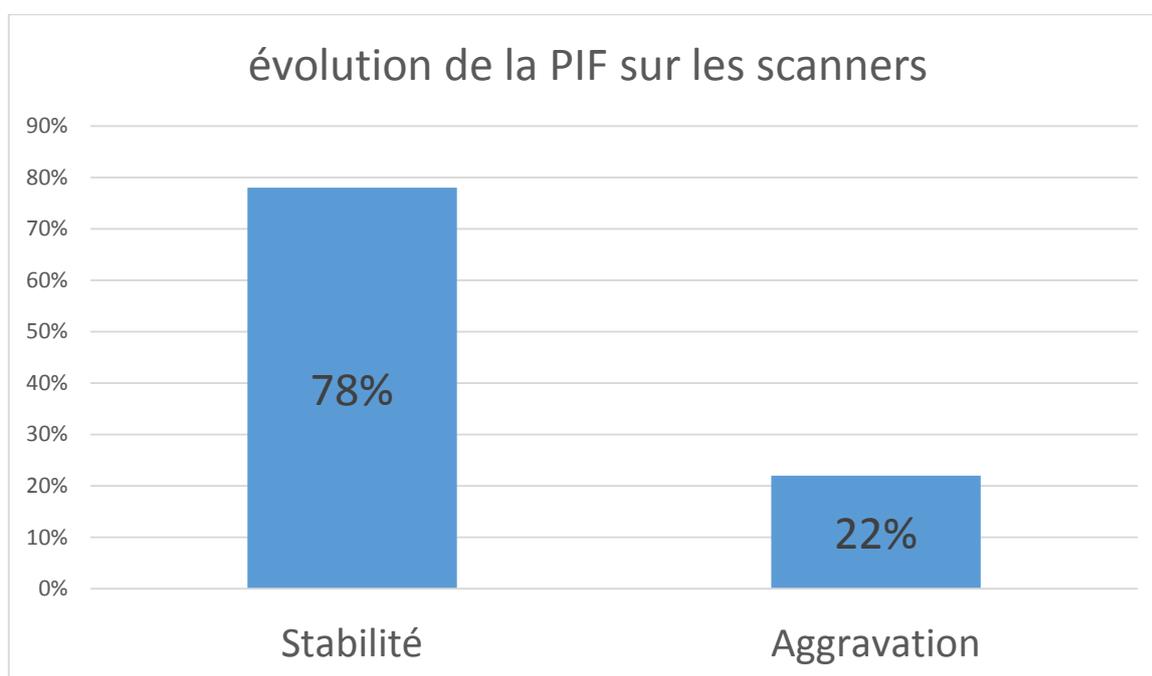
L'évolutivité était favorable chez tous les patients qui ont eu un scanner initial normal.

Tous les examens sont restés normaux durant la durée de surveillance.

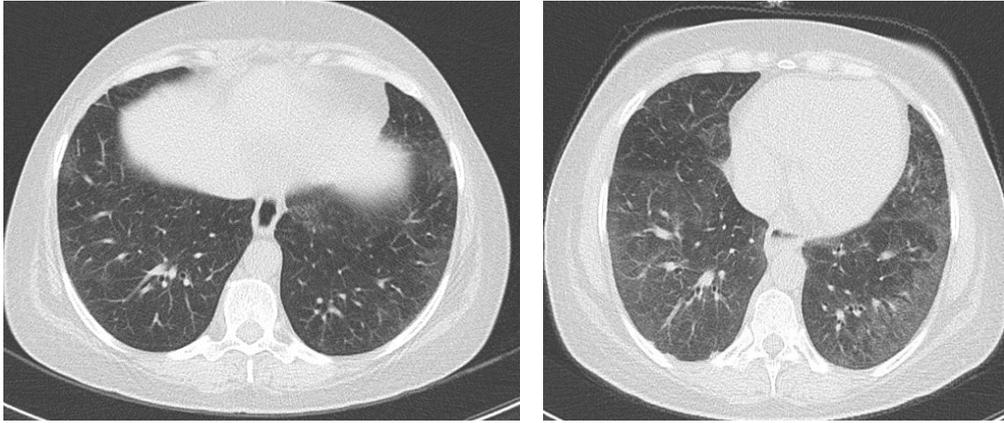
B- Evolution du scanner chez les patients présentant une atteinte fibrosante sur le scanner initial

Tous les patients ayant une TDM-HR initiale anormale avaient une TDM anornnale au cours du suivi.

L'aggravation tomодensitométrique de la PIF a été retrouvée chez 22% des patients présentant une PIF sur le scanner initial dont 2 patients ont présenté un cancer pulmonaire.



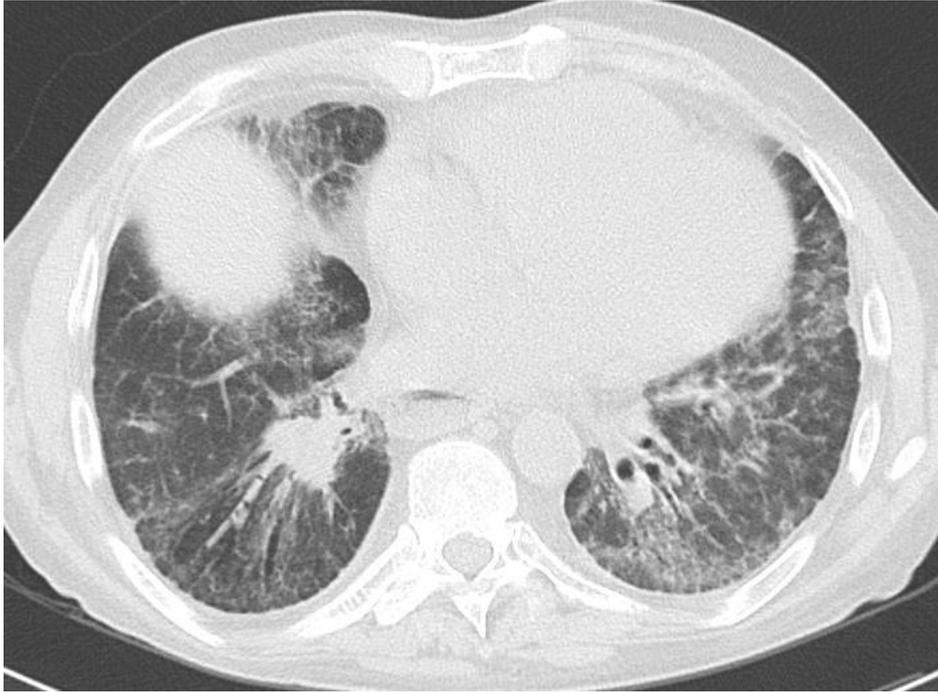
Histogramme montrant l'évolution pendant la durée de l'étude des patients présentant une PIF sur le scanner initial



Deux TDM-HR thoraciques réalisées chez un patient de 47 ans, suivi pour une sclérodémie diffuse, à 1 an d'intervalle.

Au moment de réalisation du premier scanner : le patient était asymptomatique sur le plan respiratoire, avec des EFR normaux, des Ac anti-topoisomérase positif, et sur le scanner on a noté des signes de fibrose débutante minime fait de quelques réticulation au niveau des bases pulmonaires.

Sur le scanner de contrôle après une année : on a objectivé une nette aggravation de la fibrose, qui est devenue étendue sur plus de 20% de la surface pulmonaire, fait de verre dépoli diffuse, on a noté également une aggravation parallèle de la fonction ventilatoire (CVF = 1 714 mL [58 %])



TDM-HR thoracique réalisée chez un patient de 54 ans, suivi pour une sclérodermie diffuse avec des Ac anti-topoisomérase et anti-centromère négatifs.

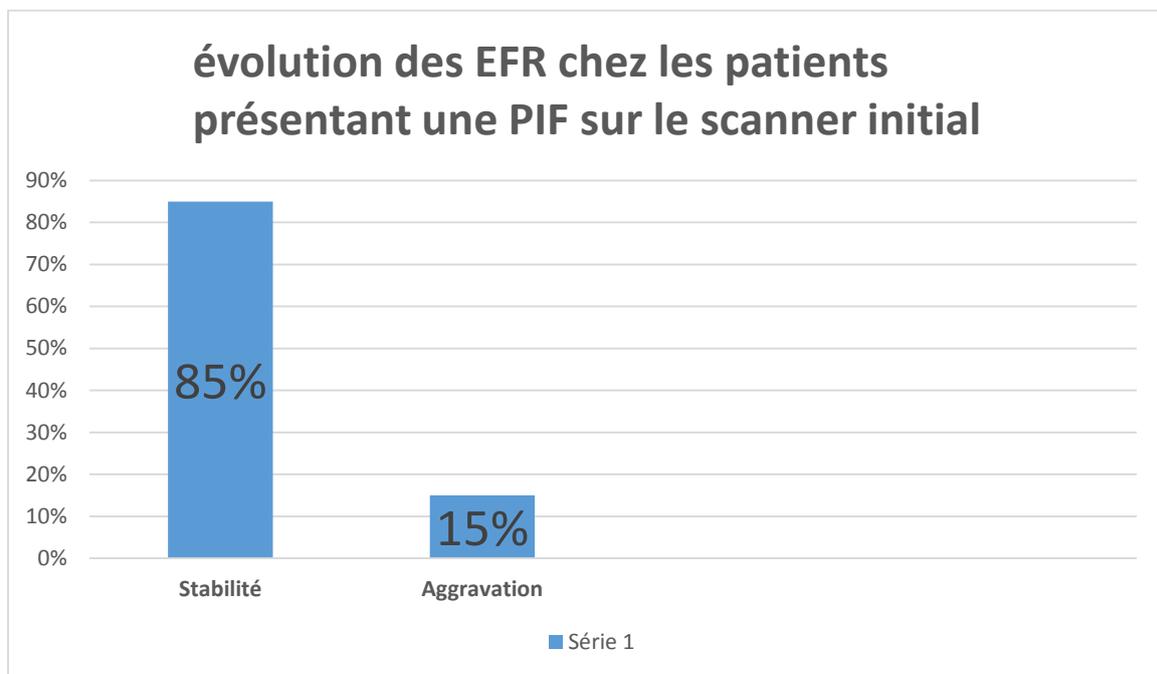
Au cours du suivi de sa PIF : on a objectivé l'apparition d'un nodule LIG, de contours irréguliers (Anapath : Carcinome épidermoïde).

C- Evolution des EFR

La progression significative de la PIF était définie par une diminution confirmée de la CVF $\geq 10\%$ ou de la DLCO $\geq 15\%$ par rapport à la Baseline.

L'aggravation significative des EFR et de la DLCO a été retrouvée dans 15% des cas.

A noter que dans notre série les EFR étaient sans anomalie significative durant le suivi chez tous les patients ayant une TDM-HR initiale normale.



Histogramme montrant l'évolution des EFR chez les patients présentant une PIF sur le scanner initial

D- statut vital

Le statut vital des patients était déterminé par la recherche de cette information au sein du dossier hospitalier. Pour les patients dont le décès était connu, la cause du décès était enregistrée et classée comme liée à la sclérodémie systémique ou non :

- Les causes de décès liés à la sclérodémie systémique retenues étaient : un décès causé par une insuffisance d'organe atteint par la sclérodémie systémique, comme une insuffisance respiratoire secondaire à une pneumopathie infiltrante diffuse, une insuffisance cardiaque droite ou globale secondaire à l'HTAP, une crise rénale sclérodémique.

- les causes de décès non liés à la sclérodémie systémique : comme les causes cardiovasculaires pour lesquelles un lien possible avec la sclérodémie est discuté dans la littérature.

Dans notre série chez la population non touchée par la PIF (76 patients) : on a noté 3 décès (4%) toutes non liés à la sclérodémie.

Chez la population touchée par la PIF (104 patients) : on a noté 26 décès (25%) dont 22 cas liés à la ScS et 4 cas non lié à la ScS.

| Causes de décès | Nombre de décès |
|--------------------------------------------|------------------------|
| <i>Lié à la sclérodémie systémique</i> | 22 |
| Fibrose et insuffisance respiratoire | 9 |
| HTAP | 7 |
| Crise rénale sclérodémique | 6 |
| <i>Non lié à la sclérodémie systémique</i> | 7 |
| Cardiovasculaire | 4 |
| Autre | 3 |

DISCUSSION

I- Données générales

1. Age des patients au moment du diagnostic : [4, 42, 43]

Les ScS peuvent survenir à tout âge, toutefois, le pic d'incidence se situe à la sixième décennie.

Selon une étude récente réalisée par les équipes de médecine interne des CHU de Lyon, comprenant 121 patients : la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 54 ans.

Selon l'étude de X. Kyndt et al dans une série comprenant 196 patients : L'âge médian au moment du diagnostic est de 50 ans (extrêmes : 10-84 ans).

Selon C. Vincent et al : l'âge moyen est de 58,6 ans (extrêmes : 33-80 ans).

Concernant notre série, l'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 53 ans (extrêmes : 25-87 ans), ceci est en accord avec les différentes études de la littérature. Ce qui confirme qu'il s'agit d'une pathologie qui touche préférentiellement l'adulte d'âge moyenne.

2. Sexe de nos patients [4, 43, 44]

Il existe une prédominance féminine nette démontrée dans toutes les séries avec un sex-ratio qui varie de trois à huit femmes pour un homme.

Selon J-B. Gaultier et al dans une série de 121 malades : ont trouvé un sex ratio de 1 homme pour 3 femmes

C. Vincent et al : ont trouvé un sexe ratio de 1 homme pour 8 femmes.

Dans notre étude Nous notons une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1H/8F, ce qui confirme la nette prédominance féminine qui est constante mais très variable dans la littérature.

3– Données cliniques des patients atteints de PIF [32,33]

La PIF reste longtemps asymptomatique.

Dans certaines séries, les signes cliniques pulmonaires ne sont présents que chez moins de 1% des patients lors du diagnostic de la ScS. D'une façon générale, leur apparition traduit une atteinte respiratoire étendue, affectant plus de 50 % de l'ensemble du parenchyme pulmonaire.

Les signes fonctionnels de PIF sont variés et non spécifiques. Il peut s'agir :

- d'une dyspnée, principalement à l'effort qui est le symptôme le plus fréquent dont l'aggravation marque un tournant évolutif de l'atteinte pulmonaire. Sa fréquence est diversement rapportée selon les séries (21% à 88 % des cas), et est notée dans 55 % des cas dans une Meta-analyse portant sur 11 séries regroupant 323 patients,

- d'une toux généralement sèche et persistante. Son caractère productif traduit l'existence de lésions de destruction alvéolaire et/ou bronchiolaire susceptibles de favoriser les surinfections microbiennes,

- de douleurs thoraciques dans 16 % des cas, pouvant traduire une complication pulmonaire infectieuse ou une atteinte pleurale spécifique.

- d'hémoptysies dans de rares cas, attribuées à la présence de télangiectasies bronchiques, mais qui doivent de principe faire rechercher un cancer bronchopulmonaire.

Dans notre série chez les patients présentant une PIF : on a une dyspnée dans 51% des cas, Toux sèche dans 22% des cas, douleurs thoraciques dans 15%, alors que 40% de ces patients étaient asymptomatiques, ces résultats sont concordant avec les données des séries rapportées dans la littérature.

4- PIF et forme clinique [44, 45]

La PIF est une des atteintes viscérales les plus fréquentes de la ScS, et touche beaucoup plus souvent les patients présentant une forme diffuse de la maladie.

C. Vincent, M. Hamidou : ont trouvé dans leur série : 90% de PIF dans la forme diffuse contre 35% dans la forme localisée

Cordier JF a trouvé dans son étude : 85% de PIF dans la forme diffuse contre 62% dans la forme localisée.

Dans notre étude La PIF a été retrouvé chez 94% (n=82) des patients présentant une ScS diffuse contre 24% (n=22) des patients présentant une ScS localisée, et n'était pas retrouvé dans 42% des cas dont 93% avaient la forme limitée et 7% avaient la forme diffuse, c'est qui confirme que la PIF touche avec prédilection les patients atteints de forme diffuse de la maladie.

5- Résultat du scanner initial [32, 33,46, 47]

Le scanner est beaucoup plus sensible que la radiographie du thorax.

Schurawitzki et al : détectent des aspects évocateurs de PIF, dans 61% des cas sur la radiographie thoracique contre 91% des cas en TDM-HR, dans le cadre d'un dépistage systématique. Ces faits conduisent Seely et al ; à proposer systématiquement une TDM-HR lors de l'Evaluation initiale et de la surveillance annuelle de la ScS.

Au stade précoce de la PIF, des opacités en verre dépoli sont observés, avec une prédominance aux segments postérieurs des lobes inférieurs. Dans les formes plus évoluées apparaissent des opacités en rayon de miel et des bronchectasies par traction. Il est probable que les opacités en verre dépoli soient les premiers signes de fibrose pulmonaire. En effet, une étude sur 41 patients ayant eu plusieurs TDM-HR

consécutifs n'a montré une amélioration de ces lésions que dans 5% des cas alors que la majorité des patients étaient traités.

La PIF peut survenir au cours de l'évolution des ScS cutanées limitées mais beaucoup plus fréquemment dans les formes cutanées diffuses. Elle apparaît alors plus précocement (dans les trois premières années) avec une atteinte souvent plus sévère d'emblée. La progression de l'atteinte interstitielle, évaluée sur la diminution de la capacité vitale forcée (CVF), survient de façon plus marquée dans les premières années suivant le diagnostic alors même que le patient est asymptomatique.

Dans l'étude de Fautrel B et al ont trouvé une atteinte interstitielle dans 30% de cas alors que l'étude de Marie et al a trouvé la PIF dans 50% des cas

Dans notre série : 58% des patients ont présenté une PIF sur le scanner initial, ce pourcentage est légèrement plus élevé par rapport aux études précédentes, ce qui pourra être expliqué par les progrès techniques et la grande sensibilité de la TDM haute résolution ce jour pour détecter des atteintes fibrosantes minimales.

6- Anticorps [48, 49]

La prévalence des anticorps anti-centromère varie selon les séries, elle est d'autant plus élevée que la ScS est limitée (57 à 82 % des syndromes CREST). Ces anticorps sont rarement retrouvés dans d'autres connectivites. Ils ont donc une grande valeur diagnostique. Un comité ad hoc de l'American College of Rheumatology précisait récemment, se fondant sur les données de la littérature, que la sensibilité des anticorps anti-centromère pour le diagnostic de SSc limitée était de l'ordre de 44 %, leur spécificité de l'ordre de 93 %.

Selon N.Fabien et al : 90 % des patients sclérodermiques ont des Anti-corps antinucléaires. Parmi les auto-anticorps spécifiques de ScS, les Ac anti-topoisomérase I (anti-Scl70), retrouvés chez 20 à 40 % des malades, sont plus souvent mis en

évidence dans des formes diffuses de la maladie et en association à une PID, tandis que les Ac anti-centromère sont plus fréquemment associés aux formes cutanées limitées de la maladie et rarement présents chez des malades ayant une PIF de ScS.

Les anticorps anti-topoisomérase I (ou anti-Scl70) sont quant à eux très spécifiques des ScS diffuses. Les anticorps anticentromères et anti-topoisomérases I sont d'ailleurs quasi exclusifs l'un de l'autre.

C. Vincent et al a trouvé dans leurs série que les anticorps anti-centromères sont présents dans 65% des cas de ScS localisée contre 10% des cas de formes diffuses alors que les anticorps anti-topoisomérases sont présent dans 60% de ScS diffuse contre 20% de ScS localisée.

Dans notre étude :

Les Ac anti-topoisomérases étaient présents dans 35% des patients présentant une PIF et dans 5.5% des cas des patients sans atteinte fibrosante.

Les Ac anti-centromères étaient présents dans 70% des patients sans atteinte fibrosante et dans 6% des cas des patients présentant une PIF.

Ces données confirment que les Ac anti-topoisomérase I (anti-Scl70), sont plus souvent associés à une PIF, tandis que les Ac anti-centromère sont rarement présents chez des malades ayant une PIF de ScS.

7- Les examens fonctionnels respiratoires (EFR) [35, 43, 50]

Les EFR sont des examens non invasifs et reproductibles qui permettent d'évaluer le retentissement de la sclérodermie sur la fonction respiratoire. Elles peuvent mettre en évidence un trouble ventilatoire restrictif, caractérisé par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT). Le syndrome restrictif est souvent associé à une diminution de la CVF et de la diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO).

Pour l'atteinte pulmonaire, les valeurs retenues sont basées sur les recommandations de l'American Thoracic Society décrits en 1991 : Un trouble de la diffusion du monoxyde de carbone (CO) significatif était défini par l'existence d'une diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) inférieure à 70 % de la valeur théorique. L'atteinte restrictive était définie par une spirométrie avec une capacité vitale forcée (CVF) inférieure à 70 % de la valeur théorique

Dans les études prospectives et longitudinales évaluant la PIF, la diminution de la CVF est plus performante que la réduction de la DLCO pour prédire la dégradation de la fonction respiratoire et la mortalité des malades. Il existe une corrélation significative entre la CVF (atteinte fonctionnelle) et l'étendue des lésions pulmonaires évaluées par la TDM-HR (atteinte anatomo-radiologique).

Dans la série de D.Launay, comportant 90 patients : la CVF et la DLCO moins élevés chez les patients ayant une TDM-HR anormale. Enfin, aucune EFR n'était normale chez les patients ayant une atteinte de plus de 50 % du parenchyme pulmonaire mais 60 % des patients ayant une atteinte inférieure à 50 % avaient des EFR normales

Dans notre étude :

- la CVF et la DLCO était sans anomalie significative chez tous les patients ayant une TDM-HR initiale normale.
- Dans les cas où ils y'avaient une PIF étendue à moins de 20% de la surface pulmonaire (Score 1) : on a eu des examens (EFR) normaux dans 85% des cas, un syndrome restrictif dans 12% des cas (CVF < 70% de la théorique), une diminution de la DLCO dans 9% des cas.
- Dans les cas où ils y'avaient une PIF étendue à plus de 20% de la surface pulmonaire (Score 2) : on a eu un syndrome restrictif dans 84% des cas (CVF

< 70% de la théorique), diminution de la DLCO dans 73% des cas, des examens normaux dans 11% des cas.

Ces données confirment que La TDM-HR c'est la méthode la sensible pour le dépistage de l'atteinte pulmonaire avant qu'il n'y ait un retentissement sur les EFR. La présence d'EFR anormales est liée essentiellement à l'extension des anomalies scanographiques.

8- Sclérodemie et cancer [29, 51]

Plusieurs études ont suggéré une augmentation de fréquence des cancers aux tours de la sclérodemie systémique, mais cette notion reste controversée du fait du caractère rétrospectif de nombreuses études et d'effectifs limités. L'étude récente de Rosenthal, basée sur l'analyse du registre suédois des sclérodemies, Porte sur 917 patients atteints de cette affection. Dans cette étude, le risque relatif de cancer était effectivement de 1,5 par rapport à la population générale.

Dans notre étude, on a noté l'apparition de deux cas de cancer pulmonaire lors de l'évolution de nos patients touchés par la PIF (un cancer épidermoïde et un adénocarcinome), Ceci nous semble énorme dans notre population et semble beaucoup en faveur du caractère paranéoplasique de la sclérodemie systémique

9- Evolution de nos patients [35, 40, 41, 50]

A) Evolution scannographique

La TDM-HR apporte des informations pronostiques. Le degré d'extension des lésions est associé à une altération plus rapide des EFR et à une mortalité plus élevée.

A l'inverse, l'absence de lésions au moment du diagnostic est un critère de bon pronostic: dans une étude sur 90 patients, Launay et al : ont montré que 85% des patients ayant un scanner initial normal n'avaient pas développé de PIF pour une durée

moyenne de suivi de 5 ans et ont trouvé une progression vers la fibrose dans 15% de cas.

Dans notre série L'évolutivité était favorable chez tous les patients qui ont eu un scanner initial normal, ce qui est discordant avec l'étude de Launay et al, la non progression vers la fibrose dans notre étude pourra être expliqué par les caractéristiques de cette population : Sclérodermie cutanée limitée dans 93 % des cas, patients asymptomatiques, EFR sans perturbation significative, AC anti-topoisomérases ne sont présents que dans 5.5% des cas.

B) Evolution des examens fonctionnels respiratoires

Goh et al ont montré que la CVF et l'étendue de la fibrose visualisée au scanner thoracique permettaient d'identifier les patients présentant un risque élevé d'aggravation de la fibrose pulmonaire. Les patients ayant à la fois une fibrose étendue (supérieure à 20 %) et une diminution de la CVF (inférieure à 70 %) avaient davantage de risque d'avoir une fibrose rapidement évolutive associée à une plus forte mortalité. Cependant, l'ensemble de ces paramètres (score tomодensitométrique et valeurs de la CVF) ne mesure que l'étendue des lésions « irréversibles », la valeur pronostique de ces paramètres restant faible.

Les études évaluant l'efficacité des médicaments, comme le cyclophosphamide ou l'interféron (IFN), ont utilisé les valeurs absolues pour calculer le pourcentage de variation des paramètres respiratoires. La réduction de la CVF $\geq 10\%$ ou de la DLCO $\geq 15\%$ (à partir des valeurs mesurées à l'inclusion) a été utilisée dans les essais cliniques testant l'efficacité des médicaments dans la prise en charge thérapeutique des PIF. Dans les études prospectives et longitudinales évaluant la PIF, la diminution de la CVF est plus performante que la réduction de la DLCO pour prédire la dégradation de la fonction respiratoire et la mortalité des malades. Il existe une

corrélation significative entre la CVF (atteinte fonctionnelle) et l'étendue des lésions pulmonaires évaluées par la TDM-HR (atteinte anatomo-radiologique)

Dans l'évolution de nos patients touchés par la PIF on note une aggravation significative de la fibrose sur les scanners de surveillance dans 23 cas (22%) et une aggravation des données des EFR dans 16 cas (15%) dont l'évolution était toujours parallèle à l'évolution des lésions sur le scanner.

C) Le statut vital

La PIF reste une complication grave de la SSc. Elle est à l'heure actuelle la première cause de mortalité des patients au cours de la SSc, avec des taux de décès par insuffisance respiratoire terminale variant de 20 % à 60 %. C'est pourquoi elle constitue un critère de mauvais pronostic dans la SSc.

Steen et al : ont estimé que le taux de survie à 05 ans des patients atteints de PIF est de 58 % alors qu'il est supérieur à 90 % chez les patients indemnes sur une série de 165 cas de SSc.

Toutefois, l'évolution vers la fibrose pulmonaire grave reste difficile à prédire, bien qu'elle paraisse généralement plus lente que dans la forme idiopathique de PIF dite primitive. C'est ainsi, par exemple, que Steen et al, n'observent qu'un taux de 31% de patients ayant une insuffisance respiratoire chronique invalidante (capacité vitale inférieure à 55 % de la théorique) parmi les 339 patients porteurs de PIF.

Globalement, la survie à 05 ans des patients sclérodermiques atteints de PIF est estimée entre 30 % et 50 %, selon les séries.

Plusieurs facteurs prédictifs d'une évolution rapidement défavorable ont été proposés pour mieux apprécier le pronostic de ces patients. Outre les éléments propres à la PIF évoqués précédemment, des caractères liés au terrain ou à la SSc elle-même ont été individualisés.

Il reste difficile de déterminer à l'avance les risques évolutifs d'une PIF au cours de la ScS, cette atteinte pouvant rester stable pendant de longues périodes. Cela suggère par ailleurs que les dommages définitifs puissent s'installer de façon rapide et précoce au cours du processus inflammatoire intra-pulmonaire. Dans cette hypothèse, il y aurait sans doute un intérêt à détecter la PIF à un stade précoce pour envisager son traitement. Mais à l'heure actuelle, cette attitude reste à valider en l'absence de certitude au sujet des marqueurs précoces d'évolution vers la fibrose, des difficultés à évaluer les critères d'évolutivité et des incertitudes concernant l'efficacité réelle des traitements disponibles

Dans notre série: on note 25% de mortalité chez les patients touchés par la PIF, dont la cause la plus fréquente était l'insuffisance respiratoire secondaire à une PIF (9% des cas), HTAP (7% des cas), crise rénale sclérodermique (5% des cas) et des causes non liées à la sclérodermie dans (4% des cas).

Chez les patients non touchés par la PIF on a une mortalité dans 4% des cas (3 cas), toutes non liés à la ScS.

Au total : on note moins de mortalité globale en comparant avec l'étude de Steen et al, ce qui pourra être expliqué par les progrès diagnostiques (Détection précoce des lésions à l'aide des TDM-HR de dépistage, également par l'effet que dans notre population touchée par la PIF y'avaient 77 patients scorés à 1 sur la TDM HR initiale (74% des cas).

CONCLUSION

Les ScS peuvent survenir à tout âge, toutefois, le pic d'incidence se situe à la sixième décennie.

Il existe une prédominance féminine nette démontrée dans toutes les séries avec un sex-ratio qui varie de trois à huit femmes pour un homme.

La PIF reste longtemps asymptomatique, généralement l'apparition des signes cliniques traduit une atteinte respiratoire étendue, affectant plus de 20 % de l'ensemble du parenchyme pulmonaire.

La pneumopathie interstielle fibrosante (PIF) est la plus fréquente des complications respiratoires de la SSc (Sclérodémie systémique). Elle atteint dans notre série 94 % des patients porteurs de ScS diffuse et 24% des patients présentant une ScS localisée, Sa date d'apparition dans le cours évolutif de la ScS demeure inconnue, Ce caractère imprévisible et ce mode d'installation souvent insidieux expliquent que la PIF soit souvent reconnu à un stade tardif.

La TDM-HR est l'examen radiologique de choix pour le dépistage de la PIF, Sa supériorité sur la radiographie standard est incontestable dans le domaine du diagnostic précoce, elle permet la reconnaissance précoce d'anomalies évocatrices de PIF et une analyse sémiologique détaillée de l'ensemble des anomalies.

Au stade précoce de la PIF : en général apparaissent des opacités en verre dépoli avec une prédominance aux segments postérieurs des lobes inférieurs. Dans les formes plus évoluées apparaissent des opacités en rayon de miel et des bronchectasies par traction.

La TDM-HR apporte également des informations pronostiques. Le degré d'extension des lésions est associé à une altération plus rapide des EFR.

A l'inverse, l'absence de lésions au moment du diagnostic est un critère de bon pronostic

Les EFR sont des examens non invasifs et reproductibles qui permettent d'évaluer le retentissement de la sclérodermie sur la fonction respiratoire. Elles peuvent mettre en évidence un trouble ventilatoire restrictif, caractérisé par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT). Le syndrome restrictif est souvent associé à une diminution de la CVF et de la diffusion. Pour l'atteinte pulmonaire, les valeurs retenues sont basées sur les recommandations de l'American Thoracic Society décrits en 1991. Un trouble de la diffusion du monoxyde de carbone (CO) significatif était défini par l'existence d'une diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) inférieure à 70 % de la valeur théorique. L'atteinte restrictive était définie par une spirométrie avec une capacité vitale forcée (CVF) inférieure à 70 % de la valeur théorique.

Les Ac anti-topoisomérase I (anti-ScI70), sont plus souvent associés à une PIF, tandis que les Ac anti-centromère sont rarement présents chez des malades ayant une PIF de ScS.

AU total : La fibrose pulmonaire est fréquente dans la sclérodermie systémique, elle constitue la principale cause de décès. Le risque de fibrose pulmonaire est accru en cas de sclérodermie cutanée diffuse et de présence d'anticorps antitopoisomérase.

Chez les patients atteints de sclérodermie et dont le scanner thoracique initial est normal, l'absence de modification sur une moyenne de 5 ans invite à diminuer la fréquence des examens de contrôle. Un contrôle annuel est inutile.

RESUME

Introduction

La pneumopathie interstielle fibrosante (PIF) est la plus fréquente des complications respiratoires de la sclérodermie systémique (ScS). Elle atteint jusqu' à 80 % des patients porteurs de ScS notamment dans sa forme diffuse.

La tomodensitométrie thoracique en haute résolution constitue l'examen de référence permettant de dépister la PIF de manière très précoce.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) permettent d'apprécier la gravité du syndrome restrictif. L'altération de la diffusion libre de monoxyde de carbone (DLCO) apparaît parallèlement.

Les anticorps anti-topoisomérase (anti-SCL-70) sont associés à une prévalence plus importante de PIF.

Objectif : Le but de ce travail est de déterminer les caractéristiques radio-cliniques, fonctionnelles, biologiques et évolutives de la PIF au cours de la ScS.

Matériel et méthode

Nous présentons une étude rétrospective incluant 180 dossiers radio-cliniques de patients suivis pour une ScS, colligés au service de médecine interne de l'hôpital Saint-Antoine (APHP-Paris), durant une période de 11 ans allant de janvier 2004 à octobre 2014.

La totalité de ces patients atteints de ScS ont eu un suivi par scanner thoracique annuel pendant une durée moyenne de 5 ans (2 à 11 ans), ainsi qu'un suivi annuel des EFR.

Protocole haute résolution a été réalisé dans tous les cas pour le scanner thoracique initial, puis un protocole « low-dose » pour le suivi.

104 patients avaient une PIF sur le scanner thoracique initial.

Résultat

L'âge de nos patients s'échelonnait de 25 ans à 87 ans avec une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 53 ans.

Le sexe féminin est nettement prédominant avec un sexe ratio de 7 F/1H.

La ScS diffuse a été retrouvée dans 48% des cas (87 patients).

La ScS localisée a été retrouvée dans 52% des cas (93 patients).

La PIF a été retrouvée chez 94% (n=82) des patients présentant une ScS diffuse contre 24% (n=22) des patients présentant une ScS localisée.

La PIF n'était pas retrouvée dans 42% des cas dont 93% avaient la forme limitée et 7% avaient la forme diffuse.

TDM haute résolution :

Les lésions à la TDM haute résolution étaient définies comme suit (Score de Goh) :

- 0 : aucune anomalie fibrosante : 42% des cas (76 patients).
- 1 : Anomalies intéressant moins de 20% de la surface pulmonaire : 43% des patients (77 patients).
- 2 : Anomalies intéressant plus de 20% de la surface pulmonaire : 15% des cas (27 patients).

L'aspect dominant était :

- Verre dépoli (VD) : 62%
- rayon de miel (RM) : 35%
- Bronchectasie au sein de verre dépoli : 72%
- réticulations intra-lobulaires (RIL) : 12%
- mixte associant VD et RM ou RIL (M) : 41%
- nodule : 10%.

Les EFR : On a noté l'absence d'anomalie significative des EFR dans les cas où il y'avait pas de PIF.

Dans les cas où ils y'avaient une PIF étendue à moins de 20% de la surface pulmonaire (Score 1) : on a eu des examens normaux dans 85% des cas, un syndrome restrictif dans 12% des cas (CVF < 70% de la théorique), diminution de la DLCO dans 9% des cas.

Dans les cas où ils y'avaient une PIF étendue à plus de 20% de la surface pulmonaire (Score 2) : on a eu un syndrome restrictif dans 84% des cas (CVF < 70% de la théorique), diminution de la DLCO dans 73% des cas, des examens normaux dans 11% des cas.

Les anticorps :

Les Ac anti-centromères étaient présents dans 70% des patients sans atteinte fibrosante et dans 6% des cas des patients présentant une PIF.

Les Ac anti-topoisomérases étaient présents dans 35% des patients présentant une PIF et dans 5.5% des cas des patients sans atteinte fibrosante.

L'évolutivité était favorable chez tous les patients qui ont eu un scanner initial normal.

L'aggravation tomodensitométrique de la PIF a été retrouvée chez 22% des patients présentant une PIF au scanner initial dont 2 patients ont présenté un cancer pulmonaire.

L'aggravation significative des EFR a été retrouvée dans 15% des cas.

Conclusion

La TDM haute résolution c'est l'examen le plus sensible pour la détection des PIF dans des stades infra-clinique.

Chez les patients dont le scanner initial était normal, l'absence de modification sur une moyenne de 5 ans invite à diminuer la fréquence des examens de contrôle. Un contrôle annuel est inutile.

Le risque de PIF est beaucoup plus important chez les patients présentant une ScS diffuse, également chez les patients présentant des Ac anti-topoisomérase positifs.

Le syndrome restrictif dans les EFR est toujours associé à une fibrose pulmonaire mais un EFR normal ne peut pas exclure une PIF débutante.

BIBLIOGRAPHIE

1. S. Rivière. Pneumopathie interstitielle fibrosante liée à la sclérodémie systémique. *J Fran Viet Pneu* 2011, 02(05): 1–94
2. V. Steen, C. Conte, G. Owens, T. Medsger. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283–9.
3. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 196–203.
4. Julie Magnant, Elisabeth Diot. Sclérodémie systémique : épidémiologie et facteurs environnementaux, *Presse Med.* 2006 ; 35: 1894–901.
5. L. Mouthon. Sclérodémie systémique : de la physiopathologie au traitement, *La Revue de médecine interne* 28S (2007) S266–S272.
6. P. Priollet. Les manifestations vasculaires de la sclérodémie systémique, *Journal des Maladies Vasculaires* (2013) 38, 69—76
7. A. Servettaz, C. Agard, C. Tamby, P. Guilpain, L. Guillevin, L. Mouthon. Physiopathologie de la sclérodémie systémique : état des lieux sur une affection aux multiples facettes, *Presse Med.* 2006 ; 35: 1903–15
8. S. Trada, B. Granel, C. Parizot, K. Dorghamd, T. Hanslika, I. Marieif, Z. Amoura, Cytokines et différenciation lymphocytaire T au cours de la sclérodémie systémique, *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 472–485.
9. E. Hachulla, D. Launay. Sclérodémie systémique. *EMC–Rhumatologie Orthopédie* 2 (2005) 479–500
10. Luc Mouthon. L'atteinte de la main dans la sclérodémie systémique. *Presse Med.* 2013 ; 42: 1616–1626

11. Vasileios Botzoris, Alexandros A. Drosos. Prise en charge du phénomène de Raynaud et des ulcères digitaux dans la sclérodermie systémique. *Revue du Rhumatisme*, Volume 78, Issue 4, July 2011, Pages 307–312
12. A. Pistorius, H. Carpentier. Bilan étiologique minimal du phénomène de Raynaud : un consensus d'experts. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 140, Issues 8–9, August–September 2013, Pages 549–554
13. I. Marie, H. Lévesque, P. Ducrotté, H. Courtois. Atteinte de l'intestin grêle au cours de la sclérodermie systémique. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 20, Issue 6, June 1999, Pages 504–513
14. K. Laoubi, Y. Allanore, S. Chaussade, A. Kahan, J. Wipff. Estomac pastèque au cours de la sclérodermie systémique. *Journal des Maladies Vasculaires*, Volume 35, Issue 4, July 2010, Pages 250–253
15. Isabelle Marie. Atteinte digestive au cours de la sclérodermie systémique. *La Presse Médicale*, Volume 35, Issue 12, Part 2, December 2006, Pages 1952–1965
16. Guillaume Bussone, Laure–Hélène Noël, Luc Mouthon. Manifestations rénales de la sclérodermie systémique. *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 7, Issue 3, June 2011, Pages 192–199
17. Jean–Jacques Boffa, Sophie Chauvet, Fabrice Mihout. Ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique : espoirs et déceptions. La réparation vasculaire du rein chronique. *La Presse Médicale*, Volume 40, Issue 11, November 2011, Pages 1065–1073
18. Luis Teixeira, Amélie Servettaz, Marion Mehrenberger, Laure–Hélène Noël, Loïc Guillevin, Luc Mouthon. Crise rénale sclérodermique. *La Presse Médicale*, Volume 35, Issue 12, Part 2, December 2006, Pages 1966–1974

19. A.M. Milesi-Lecat, O Aumaitre, J Schmidt, P.H. Cauhapé, J.L. Kémény, C Francès, X Marcaggi, P Peycelon, J.R. Lusson, J.C. Marcheix. Mécanismes de l'atteinte cardiaque dans la sclérodémie systémique. À propos de trois observations. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 16, Issue 5, May 1995, Pages 319–324
20. A.L. Hachulla, V. Gaxotte, D. Launay, S. Bendaoud, C. Lions, P.Y. Hatron, E. Hachulla, J.P. Beregi. Atteinte cardiaque de la sclérodémie systémique. *La Presse Médicale*, Volume 35, Issue 12, Part 2, December 2006, Pages 1938–1942
21. A. Dicko, O. Faye, S. Berthé, P. Traoré, K. Coulibaly, S. Keita. Rupture du tendon d'Achille : une complication de la Sclérodémie systémique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 140, Supplement 1, April 2013, Pages S64–S65
22. K. Sanchez-Barrueto, P. Denys, A. Berezne, F. Giuliano, H. Abid, S. Poiraudreau, L. Mouthon. Troubles génitosexuels chez 83 patients atteints d'une sclérodémie systémique. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, Volume 54, Supplement 1, October 2011, Pages e301–e302
23. A. Sparsa, V. Doffoel-Hanz, J.-M. Bonnetblanc, A.-L. Fauchais, E. Vidal-Cathala. Traitement des ulcérations digitales de la sclérodémie par les anti-métalloprotéases. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 34, Supplement 1, June 2013, Page A123
24. D. Launay. Troubles du sommeil au cours de la sclérodémie systémique : données cliniques et polysomnographiques. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 24, Issue 1, 1 January 2003, Pages 72–73

25. L. Josselin-Mahr, B. Carbonne, J. Cabane. Sclérodermie et grossesse. La Revue de Médecine Interne, Volume 32, Issue 6, June 2011, Pages 363–368
26. D Launay, M Hebbar, A.S Valat, A.S Ducloy, E Hachulla, P.Y Hatron, T Ouk, B Devulder. Sclérodermie systémique et grossesse. La Revue de Médecine Interne, Volume 23, Issue 7, July 2002, Pages 607–621
27. Alice Bérezné, Luc Mouthon. Sclérodermie systémique et grossesse. La Presse Médicale, Volume 37, Issue 11, November 2008, Pages 1636–1643
28. X Kyndt, M Hebbar, V Queyrel, E Hachulla, PY Hatron, B Devulder. Sclérodermie systémique et cancer. Recherche de facteurs prédictifs de cancer chez 123 patients sclérodermiques. La Revue de Médecine Interne, Volume 18, Issue 7, July 1997, Pages 528–532
29. P Bielefeld, P Meyer, D Caillot, S Dalac, P Camus, C Tavernier, G Couillaut, J.M. Chalopin, J.F. Besancenot. Sclérodermie systémique et cancers : 21 observations et revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne, Volume 17, Issue 10, October 1996, Pages 810–813
30. Ph. Bielefeld. Sclérodermie généralisée et affections malignes : une revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne, Volume 12, Issue 5, September–October 1991, Pages 350–354
31. Yannick Allanore, Jérôme Avouac, André Kahan. Sclérodermie systémique : état des lieux en 2008. Revue du Rhumatisme, Volume 75, Issues 10–11, November 2008, Pages 918–924
32. L. Mouthon, A. Berezné, M. Brauner, M. Kambouchner, L. Guillevin, D. Valeyre. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodermie systémique. Revue des Maladies Respiratoires, Volume 24, Issue 8, Part 1, October 2007, Pages 1035–1046

33. I. Marie, H. Lévesque, S. Dominique, P.Y. Hatron, U. Michon–Pasturel, M. Remy–Jardin, H. Courtois. Atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 20, Issue 11, November 1999, Pages 1004–1016
34. W. El Khattabi, H. Afif, N. Moussali, A. Aichane, A. Abdelouafi, Z. Bouayad. Pneumopathie infiltrante diffuse (PID) de la sclérodémie. Analyse de la sémiologie radioclinique et fonctionnelle. *Revue de Pneumologie Clinique*, Volume 69, Issue 3, June 2013, Pages 132–138
35. T. Hua–Huy, S. Rivière, K.P. Tiev, A.T. Dinh–Xuan. Intérêts des explorations fonctionnelles respiratoires et des études des biomarqueurs dans le diagnostic et le suivi évolutif de la pneumopathie interstitielle diffuse dans la sclérodémie systémique. *Revue de Pneumologie Clinique*, Volume 70, Issue 6, December 2014, Pages 335–342
36. N. Le Gouellec, J. Salleron, J.B. Faivre, G. Lefevre, V. Sobanski, T. Perez, E. Hachulla, P.Y. Hatron, M. Remy–Jardin, D. Launay. Prédiction de l'évolution fonctionnelle au cours de la pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodémie systémique. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 34, Supplement 2, December 2013, Page A33
37. P. Comacle, M. Padelli, Y. Renaudineau, P. Youinou, Quel est l'intérêt de la recherche des anticorps anti–nucléolaires dans la sclérodémie systémique ?, *Immuno–analyse & Biologie Spécialisée*, Volume 26, Issue 4, August 2011, Pages 176–181

38. Paola Caramaschi, Elisabetta Tonolli, Domenico Biasi, Cristian Caimmi, Sara Pieropan, Ilaria Dal Forno, Silvano Adami, Profil des auto-anticorps antinucléaires chez les patients ayant une sclérodémie systémique négatifs pour les spécificités anti-centromère et anti-topoisomérase-I, *Revue du Rhumatisme*, Volume 81, Issue 6, December 2014, Pages 511–512
39. S. Sanges, N. Kavian, C. Hauspie, C. Nicco, T. Guerrier, V. Dutoit-Lefèvre, G. Lefèvre, A. Forestier, M. Labalette, F. Batteux, D. Launay, S. Dubucquoi. Perturbations de l'homéostasie et des propriétés fonctionnelles des lymphocytes B dans un modèle murin de sclérodémie systémique. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 35, Supplement 2, December 2014, Pages A51–A52
40. Jérôme Avouac, André Kahan, Yannick Allanore. Sclérodémie systémique : critères diagnostiques et de suivi. *Revue du Rhumatisme Monographies*, Volume 77, Issue 2, April 2010, Pages 103–107
41. S. Morell-Dubois, G. Condette-Wojtasik, P. Clerson, A. Berezné, D. Launay, M. Lambert, H. Maillard-Lefebvre, P.-Y. Hatron, E. Hachulla. Plaintes et besoins des patients atteints de sclérodémie systémique : une meilleure connaissance afin d'améliorer le suivi. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 32, Issue 9, September 2011, Pages 537–543
42. X. Kyndt, D. Launay, M. Hebbar , P.Y. Hatron , C. Fournier, U. Michon-Pasturel , E. Hachulla, B. Devulder, Influence de l'âge sur les caractéristiques cliniques et biologiques de la sclérodémie systémique, *Rev Méd Interne* 1999 ; 20 : 1088–92

43. J-B. Gaultier, A. Hot, P. Cathébras, C. Grange, J. Ninet, H. Rousset (Sclérodémie systémique chez l'homme, *La revue de médecine interne*, volume 29, issue 3, march 2008, pages 181-186
44. Vincent C, Agard C, Barbarot S, N'Guyen JM, Planchon B, Durant C, Pistorius MA, Dreno B, Ponge T, Stalder JF, Mercier JM, Hamidou M. Les manifestations buccofaciales de la sclérodémie systémique : étude de 30 patients consécutifs. *Rev Med Interne* 2009 ; 30:5-1.
45. Cordier JF. Manifestations pulmonaires des connectivites. EMC, Pneumologie, 6-039-E-40, 2002, 16p.
46. D. Launay, M. Rémy-Jardin, P.Y. Hatron, E. Hachulla, I. Mastora, U. Michon-Pasturel, V. Queyrel, M. Lambert, V. Delannoy, B. Devulder, l'étude séquentielle de l'atteinte pulmonaire au cours de la sclérodémie systémique par tomodensitométrie thoracique en haute résolution : à propos de 90 patients, *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 Snppl 5
47. Fautrel B, Aeschlimann A, Bourgeois-Droin C, Bourgeois P. Sclérodémies : Maladies et syndromes systémiques. Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, Flammarion Médecine sciences, Paris 2000 :469-521.
48. N. Fabien, H. Rousset. Diagnostic immunologique des sclérodémies. *Pathol Biol* 2002 ; 50:243-55.
49. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Care Res* 2003; 49:399-412.

50. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1248—54?
- Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum* 2006 ; 55:598—602.
51. X Kyndt, M Hebbar, V Queyrel, E Hachulla, PY Hatron, B Devulder, Sckodermie systémique et cancer : Recherche de facteurs prbdictifs de cancer chez 123 patients sclbrodermiques *Rev Méd Interne* 1997;18:528–532