



Items 192-193

Manifestations respiratoires des connectivites et vascularites

Item 192 : Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

| Rang | Rubrique | Intitulé | Descriptif |
|----------|---------------------------|--|---|
| A | Définition | Définition de l'auto-immunité | Définition générale de l'auto-immunité |
| A | Définition | Exemples de MAI spécifique d'organe et systémiques | Énumérer les principales MAI spécifique d'organe et MAI systémiques |
| B | Diagnostic positif | Principales familles d'autoanticorps évocatrices de maladie auto-immune systémique | |
| B | Diagnostic positif | Caractéristiques cliniques et biologiques des MAI non spécifiques d'organe | Connaître les principales manifestations cliniques et biologiques (non exhaustif : tableau 1) |
| B | Diagnostic positif | Caractéristiques cliniques et biologiques des MAI spécifiques d'organe | Connaître les principales manifestations cliniques et biologiques (non exhaustif : tableau 2) |
| B | Epidémiologie, Prévalence | Prévalence globale des maladies auto-immunes et grandes notions épidémiologiques fondamentales (âge, sexe) | |
| B | Examens complémentaires | Connaître les principales anomalies immunologiques et du complément | Connaître la signification diagnostique des auto-AC suivants : anticorps antinucléaires, antiphospholipidesn FR, antiCCP, ANCA, antiTPO et TG, TRAK, antiestomac, antiDBT1, antiRach, antitransglutaminases |
| A | Examens complémentaires | Anomalies biologiques (hémogramme et électrophorèse des protéines) | Décrire les anomalies de l'hémogramme au cours des MAI |
| B | Examens complémentaires | Notion de titre significatif (pour une recherche d'anticorps antinucléaire) | si > 1/80e ou ≥ 1/160e |
| A | Prise en charge | Connaître les principaux objectifs thérapeutiques et principes généraux des traitements des maladies autoimmunes systémiques | |

Item 193 Connaître les principaux types de vascularite systémique, les organes cibles, les outils diagnostiques et les moyens thérapeutiques

| Rang | Rubrique | Intitulé | Descriptif |
|-------------|-------------------------|---|---|
| A | Définition | Connaître la définition d'une vascularite systémique | None |
| B | Définition | Connaître les principaux types de vascularites systémiques | Gros, moyen, petit calibre ; ACG, Takayasu, vascularites ANCA, Vascularite IgA, PAN, Kawasaki, Behçet |
| A | Diagnostic positif | Connaître les principaux signes évocateurs du diagnostic de vascularite | Signes généraux, atteinte des vaisseaux de gros calibre, signes cutanés |
| B | Diagnostic positif | Connaître les principaux diagnostics différentiels à évoquer en cas de suspicion de vascularite | Infections, cause toxique ou médicamenteuse, cancer, hémopathie, vascularites secondaires |
| B | Diagnostic positif | Connaître les organes cibles et les moyens diagnostiques | None |
| A | Diagnostic positif | Connaître les caractéristiques cliniques d'un purpura vasculaire | None |
| B | Contenu multimedia | Reconnaître un purpura vasculaire | Photographie d'un purpura vasculaire |
| B | Examens complémentaires | Connaître les principaux examens à réaliser en cas de suspicion de vascularite | Syndrome inflammatoire, recherche d'ANCA, biopsie |
| B | Examens complémentaires | Connaître les principaux examens immunologiques à réaliser en cas de suspicion de vascularite | ANCA, cryoglobulinémie |
| B | Prise en charge | Connaître les principes de la prise en charge des vascularites | Principes généraux uniquement, pas de nom de molécule ni de dose |
| B | Suivi et/ou pronostic | Connaître les principaux facteurs pronostiques des vascularites | None |

Les objectifs de rang B apparaissent en italique dans le texte

POINTS CLES

1. Chaque fois qu'apparaissent des manifestations respiratoires chez un patient sous traitement pour une connectivite ou une vascularite les hypothèses suivantes doivent être évoquées dans l'ordre :
 - pathologie infectieuse favorisée par le traitement corticoïde et immunosuppresseur
 - manifestation respiratoire spécifique de la maladie
 - toxicité pulmonaire médicamenteuse
 - pathologie totalement indépendante
2. Le traitement des connectivites et vascularites fait appel à des médicaments qui altèrent l'immunité à médiation cellulaire et favorisent les infections à *M. tuberculosis* et *P. jirovecii*
3. Les principales manifestations respiratoires de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) et les nodules rhumatoïdes pulmonaires
4. Les principales manifestations respiratoires de la sclérodemie systémique sont la PID et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
5. Les principales manifestations respiratoires du lupus érythémateux (LED) sont la pleurésie lupique et le syndrome hémorragique alvéolaire
6. Les principales manifestations respiratoires des polymyosites sont les PID
7. Les principales manifestations respiratoires du syndrome de Gougerot-Sjögren sont la toux chronique et les PID
8. Les principales manifestations respiratoires de la granulomatose avec polyangéite (GPA) sont les nodules pulmonaires multiples évoluant vers l'excavation et le syndrome hémorragique alvéolaire (SHA)
9. Les principales manifestations respiratoires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA, ex syndrome de Churg et Strauss) sont l'asthme et les pneumopathies à éosinophiles
10. La principale manifestation respiratoire de la polyangéite microscopique est le syndrome hémorragique alvéolaire

I. GENERALITES

Les connectivites et vascularites sont des maladies rares, au cours desquelles les manifestations respiratoires sont fréquentes.

Les manifestations respiratoires relèvent de 4 mécanismes :

1. pathologie infectieuse favorisée par le traitement corticoïde et immunosuppresseur
2. manifestation spécifique pleurale, parenchymateuse, ou vasculaire pulmonaire de la connectivite/vascularite
 - pneumopathies interstitielles diffuses (PID): sclérodermie, dermatomyosites et polymyosites, syndrome de Gougerot Sjögren et polyarthrite rhumatoïde (PR)
 - pleurésies : lupus érythémateux disséminé (LED)
 - bronchiolites et bronchectasies : PR et syndrome de Gougerot Sjögren
 - l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : sclérodermie systémique et LED
3. toxicité pulmonaire médicamenteuse
4. Embolie pulmonaire (risque x3)
5. pathologie indépendante de la connectivite

Les 3 premières hypothèses sont à considérer en priorité.

Devant des manifestations respiratoires (toux ou dyspnée) chez un patient atteint de connectivite/vascularite, on réalisera systématiquement, outre le bilan biologique usuel :

- Un angio-scanner thoracique
- Selon le contexte :
 - une fibroscopie bronchique avec LBA (cytologie et microbiologie)
 - des EFR avec mesure de la diffusion alvéolo-capillaire (DLCO), gaz du sang et test de marche de 6 min
 - une échocardiographie
 - un dosage de BNP
 - un dosage de CPK
 -

Si la maladie est déjà connue et le patient déjà traité, et s'il existe des opacités pulmonaires, l'enquête étiologique se focalisera d'abord sur l'hypothèse infectieuse (recherche de BK, crachat induit, lavage bronchoalvéolaire).

L'imputabilité du médicament sera recherchée (www.pneumotox.com) et les médicaments potentiellement pneumotoxiques seront interrompus (le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse est un diagnostic d'élimination).

Le diagnostic de manifestation spécifique de la connectivite portera sur des faisceaux d'arguments clinico-radiologiques.

II COMPLICATIONS INFECTIEUSES RESPIRATOIRES AU COURS DES CONNECTIVITES ET DES VASCULARITES

Un grand nombre de médicaments utilisés au cours des connectivites ou des vascularites sont responsables d'une immunosuppression

- d'importance variable.
- concernant principalement l'immunité à médiation cellulaire

Les médicaments responsables de la  de l'immunité à médiation cellulaire sont :

- Corticoïdes
 - à fortes doses (> 20 mg/j)
 - pendant des durées prolongées (> 1 mois)
 - ils favorisent plus particulièrement la tuberculose, la pneumocystose et l'aspergillose
- Méthotrexate et autres antimétabolites (leflunomide)
 - favorisent plus particulièrement la pneumocystose
- Agents alkylants : cyclophosphamide
 - favorisent plus particulièrement la pneumocystose
- Anti TNF α : infliximab, etanercept et l'adalimumab
 - le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) est une cytokine pro-inflammatoire, qui tient un rôle essentiel dans la réponse immunitaire contre les infections à M. tuberculosis.
 - les anti- TNF α favorisent plus particulièrement la tuberculose (et à un moindre degré la pneumocystose, la listériose, l'histoplasmosse et l'aspergillose)

Ces médicaments augmentent également le risque d'infection respiratoire bactérienne.

III TOXICITE PULMONAIRE DES MEDICAMENTS AU COURS DES CONNECTIVITES ET DES VASCULARITES

A l'exception des corticoïdes, la plupart des médicaments utilisés à titre d'immunosuppresseurs dans ce contexte sont susceptibles d'induire une pneumopathie médicamenteuse par différents mécanismes.

La présentation clinique de ces pneumopathies médicamenteuses est variable (aiguë ou sub-aiguë) et leur caractère fébrile peut mimer une pneumonie.

Le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse est un diagnostic d'élimination qui s'appuie sur des critères d'imputabilité intrinsèques (chronologie...) et extrinsèques (**pneumotox.com**).

IV. MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES SPECIFIQUES DES CONNECTIVITES (Tableau 1)

Ces manifestations pulmonaires surviennent le plus souvent alors que la connectivite est déjà connue.

Tableau 1 : Principales manifestations respiratoires des connectivites (pneumopathies infectieuses et pneumopathies iatrogènes médicamenteuses exclues).

| | |
|-------------------------------------|--|
| <i>Polyarthrite rhumatoïde</i> | <i>PID (de type pneumopathie interstitielle commune) Pleurésie rhumatoïde Bronchiolite, bronchectasies Nodules rhumatoïdes pulmonaires</i> |
| <i>Sclérodermie systémique</i> | <i>HTAP PID (de type pneumopathie interstitielle non spécifique)</i> |
| <i>Lupus érythémateux disséminé</i> | <i>Pleurésie lupique Hémorragie alvéolaire diffuse</i> |
| <i>Polymyosite, dermatomyosite</i> | <i>PID (de type pneumopathie interstitielle non spécifique) Dysfonction des muscles respiratoires</i> |
| <i>Syndrome de Gougerot-Sjögren</i> | <i>Toux sèche chronique (bronchite lymphocytaire chronique) Bronchiolite, bronchectasies PID chronique (PINS, parfois pneumopathie interstitielle lymphoïde)</i> |

IV.1. Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

Il s'agit de la 1^{ère} connectivite pourvoyeuse de pathologies respiratoires.

Infections respiratoires et toxicité pulmonaire médicamenteuse sont les principales causes des manifestations respiratoires au cours de la PR.

Les atteintes pulmonaires spécifiques de la PR sont fréquentes et parfois symptomatiques (10% des cas)

IV.1.1 Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) associée à la PR :

Scanner thoracique : l'aspect le plus fréquent est celui d'une pneumopathie interstitielle commune comme au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique (voir item 210)

IV.1.2 Pleurésie rhumatoïde

- unilatérale et peu abondante le plus souvent, exsudative
 - avec baisse évocatrice de la concentration de glucose (glycopleurie << glycémie)
- évolution habituellement favorable/ corticosensibilité.

IV.1.3 Nodules pulmonaires rhumatoïdes (nécrobiotiques)

- surtout chez les hommes ayant des nodules sous-cutanés
- généralement asymptomatiques
 - peuvent évoluer vers la cavitation
- la principale difficulté est de les différencier de nodules néoplasiques ou infectieux,, d'autant que ces nodules sont souvent hypermétaboliques en tomographie par émission de positons (TEP)

Figure 1 : aspect de pneumopathie interstitielle commune au cours d'une PR (réticulations et rayons de miel sous pleuraux).



V.1.4 Bronchiolites, parfois accompagnées de dilatations des bronches

- responsables d'infections bronchiques récurrentes
- bronchiolite constrictive avec TVO parfois sévère et trappage gazeux visible sur le scanner en expiration

IV.2 Sclérodémie systémique

Maladie rare

- caractérisée par une sclérose cutanée prédominante aux extrémités (sclérodactylie)
- presque toujours accompagnée d'un acrosyndrome (Syndrome de Raynaud) et de télangiectasies

IV.2.1 PID associée à la sclérodémie

Scanner thoracique : l'aspect le plus fréquent est celui d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) avec opacités prédominantes aux bases (cf item 210)

Figure 2 : pneumopathie interstitielle non spécifique au cours d'une sclérodémie systémique (verre dépoli et bronchectasies de traction).



IV.2.2 Hypertension artérielle pulmonaire

- seconde cause de dyspnée dans la sclérodémie
- plus fréquente au cours des formes cutanées limitées
- L'Hypertension pulmonaire est détectée par l'échographie cardiaque ; elle doit être confirmée par un cathétérisme cardiaque droit

IV.3. Lupus érythémateux disséminé

IV.3.1 Pleurésie lupique

Principale manifestation respiratoire du lupus

Liquide peu abondant

Epanchement bilatéral dans 50% des cas

Souvent associé à une péricardite (polysérite)

Liquide pleural exsudatif, lymphocytaire et neutrophilique

La pleurésie est habituellement corticosensible

IV.3.2 Autres causes de dyspnée au cours du lupus

Dyspnée aigue :

- *Les pneumopathies infectieuses*
- *Syndrome hémorragique alvéolaire (SHA) associé à un syndrome des anti-phospholipides*

Dyspnée chronique :

- *HTP*
- *Shrinking lung syndrome (ascension bilatérale des coupes diaphragmatiques de mécanisme variable)*

IV.4. Myopathies inflammatoires idiopathiques (dermatomyosite et polymyosite)

PID aiguë, subaiguë ou chronique

Principale manifestation respiratoire des myopathies inflammatoires

1^{ère} cause de décès

Particulièrement fréquente lorsqu'il existe des anticorps anti-synthétases

Une hyperkératose du bord libre des doigts (« mains de mécanicien ») fait évoquer le diagnostic

Scanner thoracique : l'aspect le plus fréquent est celui d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)

Les troubles de la déglutition secondaires à l'atteinte des muscles pharyngés augmentent le risque de pneumopathie d'inhalation

IV.5. Syndrome de Gougerot-Sjogren

IV.5.1 bronchite lymphocytaire chronique

Manifestations respiratoires fréquentes et parfois inaugurales sous la forme de toux sèche chronique (secondaire à la sécheresse bronchique et à une bronchite lymphocytaire)

IV.5.2 Autres causes de dyspnée au cours du SGS

PID fibrosante

Pneumopathie interstitielle lymphoïde

Rare lymphome pulmonaire primitif

V. MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES DES VASCULARITES SYSTEMIQUES (tableau 2)

V.1 Définition

Inflammation des vaisseaux sanguins dont la paroi est infiltrée par des cellules inflammatoires. L'atteinte pulmonaire n'est prédominante qu'au cours des trois vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) :

- *granulomatose avec polyangéite (GPA)*
- *polyangéite microscopique*
- *granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa)*

Le traitement est urgent et repose sur la corticothérapie associée à des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, rituximab)

Tableau 2. Principales manifestations respiratoires des vascularites systémiques

| | |
|---|---|
| <i>granulomatose avec polyangéite (GPA)</i> | <i>Nodules pulmonaires multiples évoluant vers l'excavation Infiltrats bilatéraux de densité variable, parfois excavés Syndrome hémorragique alvéolaire</i> |
| <i>granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)</i> | <i>Asthme Pneumopathie à éosinophiles</i> |
| <i>Polyangéite microscopique</i> | <i>Syndrome hémorragique alvéolaire</i> |

V.2. Granulomatose avec polyangéite (GPA)

Affecte surtout l'adulte entre 40 et 50 ans.

Début le plus souvent progressif par l'atteinte ORL (rhinite croûteuse et ulcérée) et pulmonaire, parfois associées à une atteinte rénale (glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, attention, la biopsie rénale peut être négative car les lésions sont, segmentaires et focales).

La symptomatologie pulmonaire est non spécifique ou d'allure pseudo-pneumonique

- *toux et dyspnée (75%), expectoration purulente par nécrose des foyers pulmonaires*
- *± fièvre*
- *râles crépitants*
- *hémoptysie (30%) due à une lésion focale ou à une capillarite*

Imagerie thoracique

- *des nodules multiples, arrondis, à limites nettes, parfois volumineux (jusqu'à 10 cm), qui augmentent progressivement en nombre et en taille, et tendent à s'excaver (cavités à paroi épaisse); cet aspect est le plus caractéristique de la maladie (figure 3);*
- *opacités en verre dépoli ou alvéolaires diffuses bilatérales, parfois excavés*

Figure 3 : masses pulmonaires excavées multiples à parois épaisses au cours de la GPA



Eléments du diagnostic

- présence de c-ANCA de spécificité protéinase 3
- confirmation histologique souhaitable (biopsie bronchique ; ponction-biopsie rénale ; biopsies de muqueuse nasale ; biopsie pulmonaire ; biopsies d'autres organes atteints)

V.3. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

Associe

- asthme, constant, souvent sévère et corticodépendant, avec polypose nasale
- hyperéosinophilie sanguine (>0,5 G/L) et tissulaire, notamment pulmonaire (LBA)
- manifestations systémiques liées à une vascularite à éosinophiles
 - pneumopathie à éosinophiles : opacités pulmonaires alvéolaires ou en verre dépoli, bilatérales, non systématisées, essentiellement périphériques (« OAP inversé »)
 - cardiomyopathie éosinophilique souvent grave et volontiers asymptomatique
 - mono ou multinévrite
 - atteinte gastro-intestinale (douleurs, parfois perforation ou hémorragie intestinale)
 - atteinte cutanée (purpura vasculaire).

V.4. Polyangéite microscopique

L'atteinte pulmonaire est un syndrome hémorragique alvéolaire par capillarite nécrosante (figure 4).

Il s'y associe le plus souvent une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale.

- ANCA présents dans 75% des cas
- p-ANCA de spécificité myéloperoxydase (MPO).

Figure 4 : opacités alvéolaires diffuses au cours d'un syndrome hémorragique alvéolaire (polyangéite microscopique).

