

Complications respiratoires de la sclérodermie systémique

Scleroderma lung disease

J. Le Pavec*, M. Humbert**

La sclérodermie systémique (ScS) est une pathologie auto-immune caractérisée par une dysfonction endothéliale, une prolifération anormale de fibroblastes et une production excessive de collagène (1). Ces perturbations sont à l'origine d'une fibrose anormale touchant préférentiellement la peau et, dans une proportion variable, les organes profonds. Bien que l'origine de cette pathologie soit encore inconnue, des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique pourraient constituer des facteurs de susceptibilité de la maladie (2). La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) constituent les complications pulmonaires les plus fréquentes et de loin les plus graves (3). L'inhalation chronique de liquide gastrique, l'insuffisance des muscles respiratoires, la restriction de la cage thoracique par la sclérose cutanée, les épanchements pleuraux et les cancers bronchopulmonaires constituent autant de complications non rares, qu'il faut savoir identifier en présence d'une ScS (4).

La pneumopathie interstitielle diffuse

Quels que soient les critères de définition utilisés et les populations étudiées, la PID constitue une complication respiratoire de la ScS fréquente, associée à une lourde morbidité (3). Bien que cette complication se rencontre habituellement dans les formes de ScS diffuses, elle peut aussi se développer dans les formes limitées ou *sine scleroderma* (4). Certains facteurs ont été décrits comme associés au développement de PID et incluent notamment les patients de peau noire, une atteinte cutanée sévère, une élévation des enzymes musculaires ainsi que l'existence d'une hypothyroïdie ou d'une atteinte cardiaque spécifique (4). Le diagnostic doit

être évoqué d'abord devant l'apparition de signes respiratoires tels qu'une toux sèche et une dyspnée puis, plus tardivement, à l'examen des râles crépitants "Velcro". Sur le plan fonctionnel, le déclin du coefficient de diffusion du monoxyde d'azote (DLCO) présent chez 70 % des malades constitue le signe le plus précoce et le mieux corrélé à la sévérité de l'atteinte interstitielle sur le scanner thoracique ainsi qu'à son pronostic (4). Concernant l'imagerie, les signes les plus précoces de PID observés sur le scanner thoracique en haute résolution sont habituellement des épaissements de la trame parenchymateuse prédominant en sous-pleural et dans les hémichamps inférieurs. Lorsque la pathologie évolue, apparaissent des opacités en verre dépoli associées à des réticulations et, plus tardivement, des bronchectasies par traction et des opacités en rayon de miel (figure 1) [4]. L'apparition de signes de fibrose sur le scanner est inversement corrélée à la capacité



Figure 1. Scanner thoracique en haute résolution et coupe parenchymateuse. Ce scanner montre des opacités à prédominance bibasale comprenant des réticulations, du verre dépoli et des bronchectasies par traction.

* Université Paris-Sud, faculté de médecine, Le Kremlin-Bicêtre; service de chirurgie thoracique, hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson; Inserm U999, Clamart.

** Université Paris-Sud, faculté de médecine, Le Kremlin-Bicêtre; centre national de référence de l'hypertension pulmonaire sévère, service de pneumologie et de réanimation respiratoire, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, Clamart; Inserm U999, Clamart.

Résumé

Les complications pulmonaires constituent, après l'atteinte œsophagienne, les complications viscérales les plus fréquentes induites par la sclérodémie systémique (ScS). L'hypertension artérielle pulmonaire et la pneumopathie interstitielle diffuse représentent les 2 atteintes respiratoires le plus fréquemment rencontrées et, de loin, les plus graves. Les autres manifestations sont liées à l'inhalation de liquide gastrique ou incluent l'atteinte des voies aériennes, la restriction pulmonaire liée à l'atteinte de la paroi thoracique ou un déficit neuromusculaire, les épanchements pleuraux et le cancer bronchopulmonaire. Le développement d'une complication pulmonaire constitue un facteur de surmortalité qu'il est important de reconnaître en présence d'une sclérodémie systémique.

vitale forcée (CVF) et associée à une surmortalité (4). Sur le plan diagnostique, en raison de son caractère invasif, la biopsie pulmonaire chirurgicale est rarement réalisée, mais elle offre l'avantage théorique d'exclure d'autres processus pathologiques. De plus, il s'avère que la nature des opacités observées sur le scanner est assez bien corrélée aux données histologiques. Ainsi, des opacités en verre dépoli sont habituellement associées à la présence d'une pneumopathie interstitielle non spécifique qui constitue par ailleurs l'atteinte histologique la plus fréquente (4). De même, l'existence de réticulations est généralement en rapport avec la présence, sur le plan histologique, d'une fibrose (4). L'analyse du lavage bronchoalvéolaire (LBA) des malades avec ScS et PID révèle habituellement la présence d'une alvéolite dont la nature semble corrélée à la sévérité de l'atteinte scanographique : lymphocytaire et/ou éosinophilique dans les formes précoces, neutrophilique dans les formes extensives ou fibrosante (5). L'intérêt de réaliser un LBA dans cette population tient principalement au fait d'identifier une infection occulte, particulièrement en présence d'une bronchectasie. Il n'existe toutefois aucune donnée permettant de confirmer que les résultats du LBA influencent l'évolution de ces malades (4).

La présence d'une PID chez les malades atteints de ScS augmente la mortalité. En effet, la survie de ces patients n'est que de 30 % à 9 ans contre 72 % en l'absence de PID (6). Le déclin le plus important de la CVF survient par ailleurs dans les 3 premières années, suggérant que les lésions du parenchyme pulmonaire se développent précocement. Il n'existe actuellement pas de facteurs pronostiques clairement identifiés qui permettent de prédire avec certitude l'évolution de la maladie (4).

Il est actuellement proposé que les lésions pulmonaires de PID puissent résulter d'une agression inflammatoire, suivie secondairement d'une fibrose irréversible. C'est la raison pour laquelle les traitements de la PID s'attachent à cibler les mécanismes théoriquement réversibles de l'inflammation. Il est par ailleurs important de noter que, parfois, l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur s'associe, d'une part, à des effets indésirables et, d'autre part, à des bénéfices modestes chez ces malades. Partant de ce constat, le choix d'intro-

duire un traitement de la PID doit reposer au cas par cas sur l'analyse du rapport bénéfice/risque pour chaque malade (4). Ainsi, certains auteurs suggèrent que l'utilisation de ces traitements doit être réservée aux malades symptomatiques qui présentent une PID en aggravation en l'absence de contre-indication (4). En complément du traitement immunosuppresseur, la prise en charge doit s'attacher à limiter les facteurs d'aggravation respiratoire en encourageant le sevrage tabagique, le contrôle du reflux gastro-œsophagien et les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque. En complément de nombreuses études ouvertes non contrôlées, 2 études multicentriques randomisées contre placebo ont permis d'évaluer les bénéfices apportés par le cyclophosphamide. La première, portant sur 158 malades atteints de ScS s'accompagnant d'une PID, a évalué l'efficacité du cyclophosphamide oral (≤ 2 mg/kg) et montré un bénéfice clinique significatif mais modeste à 1 an (7). La surveillance à 24 mois confirmait la perte du bénéfice observé à 12 mois chez les patients qui avaient poursuivi l'étude. Le choix d'instaurer le cyclophosphamide par voie orale doit toutefois prendre en compte l'importante toxicité de ce traitement. La seconde étude prospective a inclus 48 patients avec ScS et PID et évalué l'efficacité du cyclophosphamide intraveineux en bolus associé à 20 mg par jour de prednisone. À 12 mois, l'amélioration de la CVF n'était pas significative dans cette étude où l'effectif était limité (8). Une étude plus récente a toutefois montré, chez des patients ayant une ScS et une PID en aggravation dans l'année précédant l'inclusion, qu'une stabilisation ou une amélioration était obtenue chez 70 % des malades traités par cyclophosphamide intraveineux (9). Un traitement adjuvant par corticoïdes est souvent associé, dont la dose est le plus souvent faible (≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone), en raison du risque théorique de crise rénale. Au terme des 6 premiers mois de traitement par cyclophosphamide intraveineux, un traitement d'entretien par azathioprine ou mycophénolate mofétil est habituellement entrepris (4). Chez les malades atteints de ScS et de PID en échec des traitements médicamenteux, la greffe pulmonaire constitue une option thérapeutique à envisager.

Mots-clés

Sclérodémie systémique
Hypertension pulmonaire
Hypertension artérielle pulmonaire
Pneumopathie interstitielle diffuse

Summary

Pulmonary involvement is second in frequency only to esophageal involvement as a visceral complication of systemic sclerosis (SSc) and has surpassed renal involvement as the most common cause of death. Interstitial lung disease and pulmonary vascular disease, particularly pulmonary arterial hypertension, are the most commonly encountered types of lung involvement. Chronic aspiration, airway disease, neuromuscular weakness, extrinsic pulmonary restrictive pathology, pleural effusions, pneumothorax, and lung cancer cause clinically significant disease and occur commonly enough to be routinely considered in the assessment of the SSc patient with respiratory symptoms. Affected patients have a significantly worse prognosis than patients with SSc who are free of pulmonary involvement.

Keywords

Scleroderma
Scleroderma lung disease
Pulmonary arterial hypertension
Interstitial lung disease

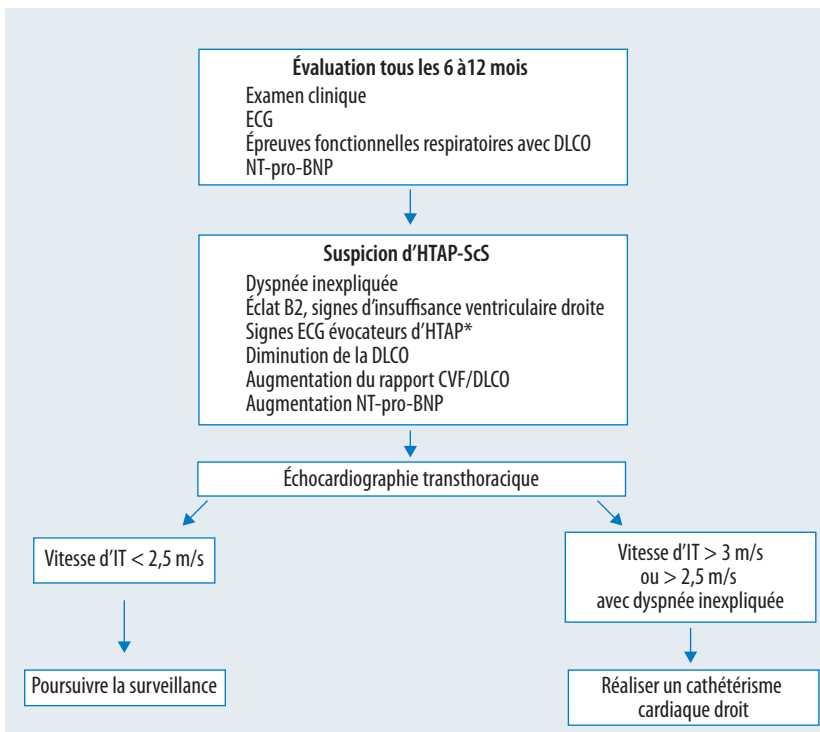
En effet, chez les malades sélectionnés, cette procédure s'accompagne d'une morbidité proche de celle de la fibrose idiopathique (4).

L'hypertension artérielle pulmonaire

Avec l'amélioration de la prise en charge de la crise rénale sclérodémique, l'HTAP associée à la ScS (HTAP-ScS) est devenue la première cause de mortalité dans la ScS (3). L'HTAP est définie à l'occasion d'un cathétérisme cardiaque par une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg et une pression capillaire pulmonaire inférieure à 15 mmHg (10). De récentes avancées thérapeutiques ont permis l'émergence de traitements ciblés de l'HTAP sans apporter toutefois d'amélioration significative du pronostic de l'HTAP-ScS.

La prévalence de l'HTAP-ScS se situe entre 8 et 12 %, conformément à des données prospectives (11). Dans le registre français des HTAP, la forme associée aux connectivites (majoritairement représentées par la ScS) représente 15,3 % des HTAP prises en charge dans le réseau français (12). Dans une étude multicentrique française rassemblant 384 malades avec ScS sans HTAP à l'inclusion, l'incidence estimée de l'HTAP est de 0,61 pour 100 patients-années au cours d'un suivi moyen de 41 mois (13). Habituellement, l'HTAP-ScS apparaît dans les formes cutanées limitées après 10 à 15 ans d'évolution. Toutefois, l'HTAP peut se développer à n'importe quel moment de l'évolution ainsi que dans les formes cutanées diffuses (11). Plusieurs paramètres cliniques ont été identifiés comme étant associés au développement de l'HTAP-ScS et comprennent : la forme cutanée limitée, le sexe féminin, un début tardif de la ScS, une durée d'évolution de la ScS supérieure à 10 ans, un syndrome de Raynaud ancien et une réduction de la densité capillaire à la capillaroscopie (11). Enfin, plusieurs études ont souligné qu'un déclin isolé de la DLCO constituait un marqueur significativement associé au développement d'une HTAP-ScS (11).

Comme dans l'HTAP idiopathique, les symptômes qui évoquent le développement d'une HTAP-ScS ne revêtent aucune forme de spécificité et incluent principalement une dyspnée associée à une limitation fonctionnelle à l'effort. Toutefois, en raison d'une atteinte impliquant souvent le myocarde et/ou le système musculosquelettique, ces symptômes sont habituellement plus prononcés dans la ScS (11). Un algorithme reposant sur une combinaison de signes cliniques et échocardiographiques (vitesse d'insuffisance tricuspide > 3 m/s ou > 2,5 m/s en présence d'une dyspnée inexpliquée) permet la détection d'HTAP-ScS à un stade moins sévère (figure 2) [13] et ainsi une prise en charge plus précoce de la maladie (11). Ainsi, une dyspnée inexpliquée devra faire rechercher la présence d'une HTAP-ScS, particulièrement si elle est accompagnée d'un éclat du deuxième bruit cardiaque (B2) au foyer pulmonaire à l'auscultation, d'un élargissement des artères pulmonaires sur l'imagerie thoracique, de signes échocardiographiques suggérant une élévation des pressions pulmonaires ou d'une augmentation du N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) – associés à une diminution de la DLCO en l'absence de PID (11). Le diagnostic formel de l'HTAP repose sur la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit qui affirmera la nature précapillaire de l'élévation de la



B2 : deuxième bruit cardiaque ; ECG : électrocardiogramme ; NT-pro-BNP : N terminal pro brain natriuretic peptide ; DLCO : coefficient de diffusion du monoxyde d'azote ; HTAP-ScS : hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; CVP : capacité vitale forcée ; IT : insuffisance tricuspide.

* Les signes ECG évocateurs d'HTAP comprennent une rotation axiale droite, un bloc de branche droit et des troubles de repolarisation dans les dérivations précordiales droites.

Figure 2. Algorithme décisionnel pour le dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique.

Certains aspects de cet arbre décisionnel reposent sur l'algorithme proposé par E. Hachulla et al. (13).

pression pulmonaire et écartera ainsi une hypertension pulmonaire postcapillaire consécutive à une atteinte myocardique non rare dans la ScS (14).

La présence d'une HTAP augmente significativement la mortalité en cas de ScS (3). De plus, la survie des patients avec HTAP-ScS est associée à un risque de décès 4 fois supérieur à celui d'une HTAP idiopathique (15). Les séries historiques montrent une survie à 1 et à 3 ans à 50 et 30 % respectivement (11). À une époque où la disponibilité des traitements de l'HTAP est devenue plus large, le pronostic de la maladie ne semble pas pour autant en amélioration, comme le suggère le taux de survie à 3 ans, proche de 50 % (11). Une étude récente a inclus 599 patients présentant une ScS, dont 47 avec HTAP à l'inclusion. Au cours d'un suivi prospectif de 37 mois, 47 patients sont décédés, permettant d'évaluer une survie à 3 ans de 91 % et une mortalité cumulée de 3,04 morts pour 100 patients-années. Parmi les 47 patients avec HTAP à l'inclusion, la survie à 3 ans n'était que de 56,3 % (16). Certains marqueurs sont associés à un mauvais pronostic de l'HTAP-ScS et comprennent le genre masculin, un âge avancé au diagnostic, l'existence d'un épanchement péricardique, la sévérité de la dyspnée et des paramètres hémodynamiques (11).

Depuis les 20 dernières années, les thérapeutiques spécifiques de l'HTAP ont ciblé la dysfonction endothéliale et le déséquilibre des médiateurs vasoactifs qui en découle. L'utilisation de vasodilatateurs tels que les inhibiteurs calciques est réservée à la minorité de patients qui ont une HTAP et qui présentent une réponse significative au test de vasodilatation en aigu (17). Cette proportion de patients est encore plus réduite dans la population atteinte de ScS, ce qui explique pourquoi cette classe thérapeutique, en dehors du traitement symptomatique du syndrome de Raynaud, n'est habituellement pas indiquée (11). Plusieurs travaux ont suggéré que l'inflammation pouvait jouer un rôle dans le développement de l'HTAP associée aux connectivites et à la ScS (11). Quoiqu'il en soit, le traitement immunosuppresseur n'apporte pas de bénéfice significatif sur l'évolution de l'HTAP associée à la ScS (11).

L'époprosténol est un puissant vasodilatateur aux propriétés antiprolifératives et antiagrégantes. Il constitue le seul traitement ayant démontré une amélioration à la fois de l'HTAP et de la survie des malades. Dans la population des patients atteints de HTAP-ScS, les bénéfices de ce traitement semblent moins démonstratifs. Une comparaison avec des groupes historiques suggère une amélioration de la survie des patients avec atteinte d'HTAP-

ScS en classe fonctionnelle III et IV de la New York Heart Association (NYHA). Par ailleurs, en raison d'une plus grande prévalence de la maladie veino-occlusive (MVO) dans cette population atteinte d'HTAP-ScS, l'époprosténol doit être utilisé avec prudence en raison du risque théorique d'œdème pulmonaire. Toutefois, ce traitement demeure l'option de choix à envisager pour la prise en charge des patients ayant une HTAP sévère (11).

Les bénéfices du bosentan, inhibiteur des récepteurs de l'endothéline, ont été démontrés dans plusieurs essais randomisés contre placebo dans l'HTAP. Dans ces essais, l'étude de sous-groupe portant sur la population souffrant de HTAP-ScS a révélé un effet plus modeste de ce traitement. Ce résultat plus contrasté pourrait pour une part être expliqué par la plus grande fréquence de l'atteinte myocardique et de MVO chez les malades avec ScS (11).

Concernant le sildénafil, inhibiteur de phosphodiesterase de type 5, son efficacité a été montrée dans l'étude post hoc portant sur 84 malades avec HTAP associée aux connectivites par l'amélioration de la classe fonctionnelle NYHA, des capacités à l'exercice et des paramètres hémodynamiques après 12 semaines de traitement (11).

La transplantation pulmonaire a longtemps été considérée comme une procédure à risque chez les patients atteints de HTAP-ScS. Toutefois, des données récentes suggèrent que cette procédure chirurgicale – proposée à des patients bien sélectionnés ayant une HTAP-ScS – est associée à une survie à 2 ans comparable à celle obtenue en cas de transplantation pour fibrose ou HTAP idiopathique (18).

Association d'une pneumopathie infiltrative diffuse et d'une hypertension artérielle pulmonaire

L'HTAP se développe typiquement après 10 à 15 ans d'évolution d'une ScS, le plus souvent dans sa forme limitée. Parallèlement, la PID est une complication plus fréquente des ScS diffuses. Il est toutefois important de noter que l'HTAP peut se développer à n'importe quel stade évolutif de la ScS en association ou non à une PID (11). L'association de ces 2 complications constitue un facteur de surmortalité dans la population ayant une ScS, avec une survie à 3 ans qui se situe entre 21 et 39 % (19, 20). Une étude récente a confirmé l'absence de bénéfice des

traitements de l'HTAP dans cette situation, suggérant la nécessité d'orienter rapidement ces patients vers des centres de transplantation pulmonaire lorsque cette procédure est envisageable (19).

Autres complications pulmonaires

L'atteinte œsophagienne, qui est fréquente dans la ScS, est souvent à l'origine d'un reflux gastro-œsophagien lui-même source d'inhalation pulmonaire récurrente de liquide gastrique. Plusieurs études ont montré l'existence d'une corrélation entre le degré des perturbations de la manométrie œsophagienne et la présence d'une PID (4). Le rôle exact du reflux gastro-œsophagien dans le développement et/ou l'aggravation de la PID reste toutefois à éclaircir. Le risque de développer un cancer pulmonaire semble accru en cas de ScS (4). Ce risque a été particulièrement identifié chez les femmes qui présentent par ailleurs plus fréquemment une PID sans qu'il existe un lien strict avec l'exposition tabagique (4). Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (4).

L'atteinte des muscles respiratoires dans la ScS a le plus souvent une origine plurielle. Habituelle-

ment consécutive à un déconditionnement ou à une restriction de l'activité en rapport avec la maladie, elle peut aussi être le fait d'une atteinte musculaire inflammatoire spécifique isolée ou survenir dans le cadre d'un syndrome de chevauchement (4).

Le développement d'un trouble ventilatoire obstructif est possible et le plus souvent en rapport avec une exposition tabagique. Dans de rares cas, il peut s'agir d'une bronchiolite oblitérante consécutive à la ScS (4).

L'atteinte pleurale a été décrite. Elle se présente souvent sous la forme d'épanchements liquidiens en l'absence d'atteinte myocardique spécifique ou de PID. De même, de rares cas de pneumothorax spontanés ont aussi été décrits (4).

Conclusion

Une atteinte respiratoire constitue une complication fréquente de la ScS et peut revêtir de nombreuses formes, dont les principales – par leur fréquence et par leur gravité – sont la PID et l'HTAP. Une identification et une prise en charge précoce de ces 2 complications associées à une meilleure compréhension de leurs mécanismes constituent les défis à relever pour en améliorer le pronostic. ■

Références bibliographiques

- Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004;140:37-50.
- Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment). *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:211-37.
- Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
- Le Pavec J, Launay D, Mathai SC, Hassoun PM, Humbert M. Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:104-16.
- Wells AU, Hansell DM, Rubens MB et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:462-8.
- Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437-44.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026-34.
- Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-70.
- Berezne A, Ranque B, Valeyre D et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008;35:1064-72.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
- Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1285-93.
- Humbert M, Sitbon O, Chouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
- Hachulla E, Gressin V, Guillevin L et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-800.
- Hachulla E, Launay D, Le Pavec J et al. HTAP associée à la sclérodémie systémique : les pièges. *Presse Med* 2011;40(Suppl. 1):1546-53.
- Fisher MR, Mathai SC, Champion HC et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3043-50.
- Hachulla E, Carpentier P, Gressin V et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:304-8.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11.
- Schachna L, Medsger TA, Jr, Dauber JH et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3954-61.
- Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum* 2011;63:2456-64.
- Mathai SC, Hummers LK, Champion HC et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:569-77.