

Manifestations thoraciques du lupus érythémateux systémique

Leila Fekih*, Leila Boussoffara**, Soumaya Chaouachi*, Soraya Fenniche*, Hajer Abdelghaffar*, Ines Akrou*, Hela Hassène*, Dalenda Belhabib*, Mohamed Lamine Megdiche*.

*- Service de Pneumologie Ibn Nafiss, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana, Tunisie.

** - Service de Pneumologie, Hôpital Tahar Sfar de Mahdia, Tunisie.

*** - Université Tunis El Manar

L. Fekih, L. Boussoffara, S. Chaouachi, S. Fenniche, H. Abdelghaffar, I. Akrou, H. Hassène, D. Belhabib, M. L. Megdiche.

L. Fekih, L. Boussoffara, S. Chaouachi, S. Fenniche, H. Abdelghaffar, I. Akrou, H. Hassène, D. Belhabib, M. L. Megdiche.

Manifestations thoraciques du lupus érythémateux systémique

Thoracic manifestations of systemic lupus erythematosus

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°03) : 269 - 273

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°03) : 269 - 273

R É S U M É

Prérequis : Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune chronique et rare. L'atteinte pleuro-pulmonaire peut être la première manifestation de cette maladie.

But : Etudier les différentes manifestations pleuro-pulmonaires du LES.

Méthodes: Etude rétrospective portant sur 10 patients hospitalisés entre janvier 2000 et décembre 2008 pour une manifestation pleuro-pulmonaire compliquant ou révélant un LES.

Résultats : Neuf femmes et un homme âgés entre 21 et 67 ans ont été colligés. Deux patients étaient connus lupiques avant l'apparition des manifestations pleuro-pulmonaires. Chez les 8 patients restants l'atteinte de l'appareil respiratoire était inaugurale. La pleurésie était l'atteinte prédominante dans notre série, elle était présente chez 5 patients sur 10. On a relevé un cas d'atteinte interstitielle chronique, un cas d'embolie pulmonaire, un cas de pneumopathie infectieuse, un cas d'hémorragie alvéolaire et un cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Tous les patients ont bénéficié d'une corticothérapie par voie orale. Un seul parmi eux a été mis d'emblée sous fortes doses afin de juguler une hémorragie pulmonaire massive. L'évolution a été favorable dans 9 cas. Le 10ème malade était décédé d'une hémorragie alvéolaire massive compliquée de détresse respiratoire aigue.

Conclusion : L'atteinte de l'appareil respiratoire fait partie intégrante des manifestations viscérales de la maladie lupique et représente un indicateur pronostic important.

S U M M A R Y

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease. The respiratory system is more commonly involved in SLE than in any other collagen vascular disease.

Aim: To study the pleuropulmonary manifestations of SLE.

Methods: Retrospective study including 10 patients hospitalized between January 2000 and December 2008 for pleuro-pulmonary manifestation revealing or complicating the SLE.

Results: Nine women and only one man aged between 21 and 67 years-old were included in this study. Two patients had already SLE and for the other patients the pleuro-pulmonary manifestations were revealing the SLE. Pleural effusion was the most common manifestation which represents 50% of the patients. For the other patients we find one case of interstitial pneumonia, one case of pulmonary embolism, one case of pneumonia, one case of pulmonary haemorrhage and one case of pulmonary hypertension. All these patients were treated by corticoids and only one patient takes high doses of corticoids for managing a massive pulmonary haemorrhage. The evolution was favourable for 9 patients, one patient died because of massive pulmonary haemorrhage complicated with acute respiratory failure.

Conclusion: Pleuro-pulmonary involvement in SLE is common and may be life threatening, in which case prompt and aggressive treatment is mandatory

Mots-clés

Lupus érythémateux systémique ; poumon ; pleurésie ; évolution ; pronostic.

Key - words

Systemic lupus erythematosus; lung; pleural effusion; evolution; prognosis.

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie inflammatoire auto-immune de cause inconnue. Elle est caractérisée sur le plan biologique par la production de multiples auto-anticorps dont les plus caractéristiques sont dirigés contre certains composants du noyau tels que l'acide désoxyribonucléique (ADN) natif et les nucléosomes. Les infections et l'atteinte rénale sont les causes les plus fréquentes de mortalité au cours du lupus, l'atteinte pulmonaire est la manifestation prédominante de la maladie et reste le premier indicateur du pronostic. Lorsqu'il atteint l'appareil respiratoire, le lupus peut toucher le parenchyme pulmonaire, le tissu pleural, les grosses et les petites voies aériennes, les vaisseaux pulmonaires ainsi que les muscles respiratoires. Le diagnostic des manifestations pleuro-pulmonaires est relativement facile lorsque celles-ci s'intègrent dans le cadre d'une maladie lupique déjà connue ; il devient extrêmement délicat quand les manifestations sont isolées inaugurant la maladie. Le but de ce travail était d'étudier les différentes manifestations pleuro-pulmonaires du LES.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons étudié de manière rétrospective dix dossiers de patients atteints de LES et colligés entre Janvier 2000 et décembre 2008. Le diagnostic de LES chez ces dix patients a été retenu devant l'association d'au moins 4 signes cliniques ou biologiques appartenant aux 11 critères de l'Association des Rhumatologues Américains (ARA) [1].

Tableau 1 : Caractéristiques des cinq patients ayant une manifestation pulmonaire autre que la pleurésie

	Age (ans)	Sexe	ATCD de LES	Type d'atteinte pulmonaire	Moyen diagnostique de l'atteinte pulmonaire	Traitement	Evolution
Observation 1	34	Femme	non	HTAP	Echographie cardiaque	Corticothérapie et antipaludéens de synthèse	Favorable avec un recul d'un an
Observation 2	45	Homme	non	Hémorragie alvéolaire	Biopsie pulmonaire	Corticothérapie	Décès
Observation 3	67	Femme	non	Pneumopathie interstitielle à éosinophiles	-Tomodensitométrie thoracique :Syndrome interstitiel diffus fait d'un nid d'abeilles, d'opacités septales -LBA* : alvéolite à éosinophiles (20%)	Corticothérapie et antipaludéens de synthèse	Favorable avec un recul de 4 ans
Observation 4	21	Femme	oui	Embolie pulmonaire	Angioscanner thoracique	Corticothérapie et traitement anticoagulant	Favorable avec un recul de 3 ans
Observation 5	22	Femme	non	Pneumopathie infectieuse	-RX thoracique : Opacité alvéolaire basale droite. - ECBC**	Corticothérapie et antibiothérapie	Favorable avec un recul de 7ans

LBA* : Lavage broncho-alvéolaire, ECBC** : Examen cyto bactériologique des crachats

RÉSULTATS

La pleurésie était la manifestation respiratoire prédominante dans cette série. Elle était présente chez 5 patients sur 10. L'âge moyen de ces patients était de 39,4 ans. Le sexe féminin était prédominant avec 4 femmes et un homme. La pleurésie était révélatrice du LES chez un seul patient ; chez les autres, la pleurésie est venue compliquer un LES préexistant. La ponction pleurale pratiquée chez les cinq patients a objectivé un liquide séro-hématique de type exsudat. La biopsie pleurale a été réalisée chez trois patients et elle n'a pas mis en évidence de signes de spécificité. L'évolution après ponction pleurale évacuatrice et corticothérapie était favorable chez tous les patients. Le tableau 1 résume les observations des 5 autres patients ayant une manifestation respiratoire du LES autre que la pleurésie.

DISCUSSION

Le LES est une maladie auto-immune non spécifique d'organe évoluant par poussées. Elle est caractérisée par la production d'auto-anticorps pouvant être responsables d'une altération des tissus conjonctifs de différents organes dont le poumon. L'implication du poumon au cours du LES a été évoquée pour la première fois par Osler en 1904 et décrite par Rakov en 1942 avec une incidence variant entre 50 et 70% [2]. La maladie lupique peut toucher le tissu pleural, le parenchyme

pulmonaire, les grosses et les petites voies aériennes, les vaisseaux pulmonaires ainsi que les muscles respiratoires [4]. Les atteintes pleurales sont prédominantes et leur prévalence dans la littérature varie entre 30 et 60%. Elles sont révélatrices de la maladie dans 2,5 à 5% des cas [2]. Les résultats de notre série sont concordants avec ceux de la littérature puisqu'on retrouve une atteinte pleurale prédominante présente chez 5 patients sur 10. La présence de complexes immuns et les taux abaissés des composants du complément dans le liquide pleural nous amène à évoquer un mécanisme probablement d'origine immunologique à l'atteinte pleurale [4]. Plusieurs hypothèses ont été émises concernant la pathogénie de cette atteinte. Elborn et al [5] concluent que l'épanchement pleural au cours du LES est dû au dépôt de complexes immuns au niveau des capillaires pleuraux qui fixent ainsi le complément et libèrent les fractions C3a et C5a. Ce sont ces fractions du complément qui induisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire et le passage de liquide et de protéines dans les cavités pleurales. Sur le plan clinique, dans plus de la moitié des cas, l'atteinte pleurale au cours du LES est asymptomatique et passe inaperçue. La ponction pleurale permet une étude biochimique, cytologique, bactériologique et immunologique du liquide pleural. Il s'agit généralement d'un liquide séro-hématique exsudatif. Plusieurs auteurs s'accordent pour une cellularité variable au cours de l'évolution avec une prédominance de polynucléaires au début de la maladie et de lymphocytes de type T à un stade plus tardif [6]. La biopsie pleurale est rarement pratiquée au cours de la maladie lupique et les résultats ne sont pas spécifiques. Selon Miller et al [7] l'aspect le plus caractéristique est l'épaississement pleural retrouvé sur 100% des autopsies. Dans notre série trois biopsies ont été réalisées et elles n'ont pas mis en évidence de spécificités.

La pneumonie lupique est rarement inaugurale dans le LES [8]. On distingue deux formes : aiguë et chronique. La pneumonie aiguë est l'atteinte la plus bruyante et la plus rare. Selon les séries, sa prévalence varie entre 1 et 12% [9]. La pneumopathie interstitielle chronique complique l'évolution du LES dans 3 à 13% des cas. La forme chronique de la pneumonie lupique ressemble cliniquement et radiologiquement à tous les types de pneumopathies interstitielles diffuses du poumon. La forme chronique la plus fréquente est représentée par la pneumopathie interstitielle lymphoïde [10]. Elle correspond à une infiltration lymphocytaire polyclonale de l'interstitium associée à une hyperplasie pneumocytaire et une alvéolite macrophagique et lymphocytaire modérée. La présentation clinique et fonctionnelle respiratoire est celle d'une pneumopathie infiltrante diffuse. A la tomodensitométrie les opacités prépondérantes sont des images de verre dépoli diffuses qui peuvent s'associer à des micronodules centro-lobulaires flous et des kystes à paroi fine [11-12].

En dehors du cas particulier de la LIP, l'atteinte histologique habituellement observée dans les pneumonies interstitielles chroniques du lupus est celui de la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) avec, à des degrés divers, un infiltrat de cellules inflammatoires, une hyperplasie lymphoïde péri bronchique, une fibrose interstitielle homogène sans alternance de zones saines et pathologiques et une hyperplasie des

pneumocytes de type II [13]. Dans notre étude nous avons retrouvé un cas de pneumopathie interstitielle chronique.

Le diagnostic d'une pneumopathie à éosinophile rentrant dans le cadre d'une manifestation du LES n'a pas été auparavant décrite dans la littérature, cependant, l'association d'un LES à un syndrome hyperéosinophilique a été déjà rapportée [14]. Chez notre malade, cette dernière hypothèse pourrait expliquer la pneumopathie à éosinophile, quoique nous n'ayons pas suffisamment de preuves pour retenir ce diagnostic.

Les voies aériennes supérieures et inférieures peuvent être affectées avec des tableaux cliniques variables. La prévalence de l'atteinte des voies aériennes supérieures est retrouvée chez 0,3 à 30 % des malades selon les séries [15]. Cliniquement, les symptômes sont non spécifiques (toux sèche, gêne laryngée, dyspnée, cornage) mais souvent accompagnés des autres manifestations générales du lupus. On retrouve des épiglottites aiguës, des laryngites, des œdèmes des cordes vocales, des trachéites nécrosantes, des sténoses précoces post-intubation et des arthrites crico-aryténoïdes. Une sténose trachéale ou des bronches souches est rare. Une diminution du VEMS/CV a été rapportée avec une fréquence de 10 %. En effet un suivi fonctionnel respiratoire sur 2 à 7 ans des patients atteints de LES avait permis de mettre en évidence un déclin progressif des paramètres reflétant l'atteinte des petites voies aériennes avec le temps [16].

L'hémorragie alvéolaire est rare, sa fréquence est estimée autour de 3%. Elle survient généralement chez des patients déjà connus lupiques avec des anticorps anti-ADN circulants et des manifestations extra pulmonaires témoignant d'un lupus actif. Parmi ces dernières la glomérulonéphrite est la manifestation extra pulmonaire la plus fréquemment associée à l'hémorragie alvéolaire [17]. Un seul cas d'hémorragie alvéolaire massive inaugurale a été rapporté dans notre série. Il s'agissait d'un homme de 45 ans chez qui l'évolution était fatale. Il était décédé dans un tableau de détresse respiratoire aiguë et c'était l'autopsie pulmonaire qui avait confirmé ce diagnostic. L'atteinte pulmonaire chez ce patient était associée à une néphropathie glomérulaire proliférative probablement d'origine lupique selon l'étude anatomopathologique.

L'individualisation du syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) date de 1987 où il a été d'abord identifié en tant que sous-groupe au sein du LES, par la suite il a été reconnu en dehors du LES dans diverses connectivites, dans certaines tumeurs et hémopathies malignes et lors de la prise de certains médicaments. Il peut ainsi s'intégrer dans un LES (SAPL secondaire) ou survenir isolément (SAPL primaire). Le SAPL a été défini par l'association d'un élément clinique (thrombose artérielle et/ou veineuse et/ou avortements spontanés répétés) et d'un élément biologique (la présence d'un anticorps anti-phospholipide : anticorps anti-cardiolipine et/ou anti-coagulant circulant de type lupique) [18]. La distinction entre SAPL primaire et SAPL secondaire au LES n'est pas figée au cours du temps, certains patients peuvent évoluer du syndrome primaire vers le lupus. Un suivi supérieur à 5 ans après la première manifestation clinique est nécessaire pour écarter l'apparition ultérieure d'un LES.

Le syndrome d'hypoxémie aiguë fébrile a été récemment décrit

par certains auteurs en 1991. Le tableau clinique associe à l'hypoxémie, une anomalie de la diffusion probablement due à une vasculopathie occlusive [19]. L'étude d'Ambranson et al montre une occlusion des artérioles pulmonaires par les agrégats de polynucléaires neutrophiles résultant en une hypoxémie avec diminution de la DLCO, une élévation des pressions de l'artère pulmonaire et une perméabilité vasculaire accrue. Il conclut donc à une vasculopathie à l'origine de ce syndrome, induite par l'exposition des polynucléaires neutrophiles circulants à des taux sériques élevés de produits de dégradation du complément.

Les infections pulmonaires tiennent une place prépondérante parmi les infections au cours du LES. Les agents pathogènes peuvent être classés en deux catégories : les germes non opportunistes qui sont les plus fréquents et les germes opportunistes responsables d'infections plus graves et surviennent dans un contexte d'immunodépression [20].

La bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée (BOOP) est une association qui a été rarement décrite avec le LES [21]. Dans notre série aucun cas de BOOP n'a été relevé.

Parmi les autres manifestations respiratoires du LES, le dysfonctionnement diaphragmatique isolé est une entité exceptionnelle de découverte généralement fortuite lors des études pulmonaires (étude de la mécanique ventilatoire et électromyographique) ou des études biopsiques [22]. L'association d'un trouble restrictif à une réduction de la capacité de diffusion du CO avec surélévation des coupes diaphragmatiques sur la radiographie thoracique sans atteinte parenchymateuse ou pleurale définit le « Shrinking Lung Syndrome » ou le syndrome des poumons lupiques rétractés [23]. La prévalence de cette entité au cours du LES n'est pas clairement déterminée dans la littérature. Dans notre étude, aucun cas d'atteinte musculaire diaphragmatique n'a été diagnostiqué, probablement en raison de l'association à d'autres lésions pulmonaires beaucoup plus bruyantes. En effet, ce type d'atteinte passe souvent inaperçu en raison de la pauvreté et de l'absence de spécificité du tableau clinique.

L'étude histologique du tissu pulmonaire au cours du LES

montre que l'atteinte du système vasculaire se voit chez presque la moitié des patients mais de larges variations sont rapportées dans la littérature [2]. La question de l'éventuelle intervention des anticorps anti-phospholipides dans la pathogénie de l'hypertension artérielle pulmonaire et de l'embolie pulmonaire au cours du LES reste encore posée [24].

En dehors des manifestations pleuro-pulmonaires et vasculaires, les autres manifestations thoraciques du lupus sont essentiellement cardiaques avec une atteinte de l'endocarde, du myocarde et/ou du péricarde.

Le traitement du lupus érythémateux systémique reste largement empirique basé sur l'emploi des corticoïdes en première intention. Le dosage est adapté à la sévérité des manifestations cliniques [16]. En cas de résultat insatisfaisant, les corticoïdes peuvent être associés à des thérapeutiques adjuvantes comme les anti-paludéens de synthèse [25]. En cas d'infection ou d'embolie pulmonaire les antibiotiques et les anticoagulants doivent être utilisés en association à la corticothérapie. En cas d'échec de ces différentes thérapeutiques, de nouvelles alternatives basées essentiellement sur les traitements immunosuppresseurs sont proposées [26]. Il est également possible de proposer des transplantations de cellules souches hématopoïétiques autologues en cas de pneumonie lupique aigue réfractaire aux traitements usuels ou des greffes cœur/poumon pour l'hypertension artérielle pulmonaire avancée [26].

Le pronostic est généralement bénin lorsque l'atteinte pleuro-pulmonaire est isolée.

CONCLUSION

L'atteinte de l'appareil respiratoire fait partie intégrante des manifestations viscérales de la maladie lupique, elle est plus fréquente qu'au cours des autres connectivites avec une prévalence variant entre 50 et 70%. C'est aussi un indicateur de pronostic important puisque certaines manifestations comme l'embolie pulmonaire et l'hémorragie alvéolaire mettent en jeu le pronostic vital à court terme.

Références

1. Meyer O. Lupus érythémateux systémique. *Encycl Med Chir, Paris. Rhumatologie-Orthopédie* 2005 ; Volume 2, Issue 1: 1-32.
2. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The Lung in Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of the Pathologic Changes in 120 Patients. *Am J Med* 1981 ; 71 :791-8.
3. Carmier D, Marchand Adam S, Diot P, Diot E. Atteinte respiratoires au cours du lupus érythémateux systémique. *Rev Mal Resp* 2008;25:1289-303.
4. Guo H, Leung JCK, Chan LYY, Chan TM, Lai KN. The pathogenetic role of immunoglobulin G from patients with systemic lupus erythematosus in the development of lupus pleuritis. *Rheumatology* 2004; 43:286-93.
5. Elborn JS, Conn P, Roberts D. Refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus treated by pleurectomy. *Ann Rheum Dis* 1987; 46 :77-80.
6. Evans SA, Hopkinson ND, Kinnear WJM, Watson L, Powel RJ, Johnston IDA. Respiratory disease in systemic lupus erythematosus: correlation with results of laboratory tests and histological appearance of muscle biopsy specimens. *Thorax* 1992; 47:957-60.
7. Miller LR, Greenberg SD, McLarty JW. Lupus Lung. *Chest* 1985; 88:265-9.
8. Kerbouc'h JF, Clodes J, Garre M, Zabbe C, Gouva S, Clavier J. Pneumopathies aiguës mortelles au cours du lupus érythémateux disséminé. *Rev Pneumol Clin* 1988 ; 44:6-13.
9. Keane MP, Lynch III JP. Pleuropulmonary manifestations of

- systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55:159-66.
10. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK : Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 364-9.
 11. Hedgpeth MT, Boulware DW. Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 545-8.
 12. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP, 3rd : Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 159-93.
 13. Langford CA, Sneller MC, Hoffman GS. Methotrexate use in systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 841-53.
 14. Habibagahi Z, Ali Nazarinia M, Aaflaki E, Ali Ostovan M, Hadi Bagheri M. Systemic lupus erythematosus and hyper-eosinophilic syndrome: an unusual association. *West Indian Med J.* 2009; 58:69-71.
 15. Nossent JC, Berend K. Cricoarytenoiditis in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 237-8.
 16. Eichacker PQ, Pinsker K, Epstein A, Schiffenbauer J, Grayzel A : Serial pulmonary function testing in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1988; 94: 129-32.
 17. Liu MF, Lee JH, Weng TH, Lee YY. Clinical Experience of 13 cases with Severe Pulmonary Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus with Active Nephritis. *Scand J Rheumatol* 1998 ; 27:291-5.
 18. Piette JC, Cacoub P, Karmochkine M, Godeau P. Le syndrome des antiphospholipides et le pneumologue. *Rev. Pneumol. Clin.* 1994 ; 50:99-105.
 19. Abramson SB, Dobro J, Eberle MA et al. Acute Reversible Hypoxemia in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 :941-7.
 20. Porges AJ, Beattie SL, Ritchlin C, Kimberly RP, Christian CL. Patients with sytemic lupus erythematosus at risk for pneumocystis carinii pneumonia. *J Rheumatology* 1992; 19:1191-4.
 21. Kim JS, Lee KS, Koh EM, KIm SY, Chung MP, Han J. Thoracic Involvement of Systemic Lpupus Erythematosus : Clinical, Pathologic, and radiologic Findings. *J Comput Assist Tomogr* 2000 ; 24:9-18.
 22. Meyer O, Dusser D, Aubier M, Chretien J, Ryckewaert. Dysfonctionnement diaphragmatique au cours de la maladie lupique. *Presse Med* 1986; 15:844.
 23. Elkhayam O, Segal R, Caspl D, Yaron M, Greif Y. Restrictive lung disease due to diaphragmatic dysfunction in systemic lupus erythematosus. Two case reports. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10 : 267-9.
 24. Asherson RA, Higenbottam TW, Xuan ATD, Khamashta MA, Hughes GRV. Pulmonary Hypertension in a Lupus Clinic: Experience with Twenty-Four Patients. *J Rheumatol* 1990; 17 : 1292-8.
 25. Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, Rozenman J, Frankl O. Pleuro-pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features of its Subgroups Prognostic and Therapeutic Implications. *Chest* 1985; 88:129-35.
 26. Eiser AR, Shanies HM. Treatment of lupus interstitial lung disease with intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 :428-31.