



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 41

Les manifestations respiratoires des maladies et syndromes systémiques

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE ... /... /2016

PAR

Mr. Marouane BADRAOUI

Né Le 18 Mars 1990 à Beni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Connectivites- Vascularites - Granulomatoses systémiques -
Manifestations respiratoires.

JURY

Mme.	L.ESSAADOUNI Professeur de médecine interne	PRÉSIDENTE
Mme.	M.ZAHLANE Professeur agrégé de médecine interne	RAPPORTEUSE
M.	M.ZYANI Professeur agrégé de médecine interne	} JUGES
Mme.	N. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Professeur agrégé de radiologie	
M.	R. BOUCHENOUF Professeur agrégé de pneumologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr Badie Azzaman MEHADJI

: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vicedoyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vicedoyen aux Affaires Pédagogique

: Pr.Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignant supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DÉDICACES

*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles
sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »
Marcel Proust.*

*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes
qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut
pour atteindre mon objectif...*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... ✍
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance... ✍
Aussi, c'est tout simplement que... ✍*



Je dédie cette thèse... ✍

Ma mère bien aimée

Tu m'as toujours comblé avec ta tendresse et ton affection, je ne pourrai jamais être assez juste pour témoigner de tout ce que tu as fait pour moi.

Tu as toujours éclairé mon chemin par tes conseils et directives Tu m'as inculqué dès mon jeune âge les valeurs nobles et les bonnes manières et ce dans le respect des traditions.

Tu es pour moi le symbole de droiture, gentillesse, serviabilité, persévérance et de loyauté.

Avec tout l'amour et le respect que je te dois, je te dédie non seulement ce travail mais tout ce que je pourrai faire de bien dans ma vie. Puisse le Tout Puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon cher père

Autant de phrases et d'expression ne sauraient exprimer mes sentiments, ma gratitude et ma reconnaissance.

Ta présence m'a été d'une grande aide, tu as toujours été là pour moi et à mes côtés dans tout moment de ma vie. en me guidant par ton savoir faire et savoir être.

J'espère que je serais toujours à la hauteur de tes espérances. Puisse dieu te prêter santé, longue vie et bonheur.

A mon frère Khalid et sœurs Soukaina et Salwa

Votre affection et votre soutien continus m'ont été d'un précieux secours. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments distingués avec mes souhaits de bonheur et de réussite.

A toute ma famille :

*Votre soutien m'a été d'une grande aide, je ne saurais exprimer ma reconnaissance et mon amour pour vous.
Je vous dédie mon travail comme preuve d'amour et de respect.*

A ma fiancée :

*Noura aucun mot ne peut exprimer ma reconnaissance
Je vous rends hommage par cet humble.
Que dieu vous assure une vie pleine de bonheur et de réussite.*

A tous mes amis

*Soufiane Bennala, Imad Rhioui, Nabil Tirizite, Yafi Achraf,
et spécialement Rabi Adil, Azeddine Charadi, Aoub AARAB, Ahmed
GOURANI, Oussama LASSILIA et Zeroual Oussama.
Recevez ce travail en témoignage des bons souvenirs partagés et du
respect et l'humour qui nous ont toujours liés.
Je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.*

*A mes collègues tout au long des stages d'externat.
A tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s et que j'ai
omis involontairement de citer.*



REMERCIEMENT

*A notre chère Maître et Présidente de thèse
Mme. Professeur L.ESSAAADOUNI
Professeur de médecine interne.*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant
la présidence de mon jury de thèse.
De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs
souvenirs. Nous sommes toujours impressionnés par vos qualités
humaines et professionnelles.
Votre sens professionnel et votre rigueur sont pour moi un exemple.
Veuillez accepter, chère Maître, l'assurance de mon estime de mon
profond respect et de mon admiration.*

*A mon chère Maître et Rapporteuse de thèse
Mme. Professeur M.ZAHLANE
Professeur de médecine interne*

*Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de diriger ce
Travail, et me guider à chaque étape de sa réalisation malgré vos
obligations professionnelles.
Votre compétence, votre modestie et vos qualités humaines demeurent à
mes yeux exemplaires.
Je vous prie, chère Maître, de recevoir mes remerciements renouvelés
ainsi que l'assurance de ma très haute considération et grande estime.*

*A mon Maître et Juge de thèse
Mr. Le Professeur M. ZYANI
Professeur de médecine interne*

*Vous me faites un immense plaisir en acceptant de juger ma thèse.
Qu'il me soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes mon
admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que
votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront
pour nous le meilleur exemple.
Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma gratitude, de
respect et d'admiration les plus sincères.*

*A mon Maître et juge de thèse
Mme. professeur N.CHERIF IDRISSE EL GANOUNI
Professeur de radiologie*

*Je suis heureux de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être
parmi ce respectable jury.*

Votre spontanéité, votre gentillesse m'ont particulièrement marquées.

Vous m'avez reçu avec beaucoup d'amabilité, et j'en été très touché.

*Qu'il me soit permis, chère Maître, de vous exprimer toute ma
gratitude et profonde admiration.*

*A mon Maître et juge de thèse
Mr. le Professeur R.BOUCHENTOUF
Professeur de neurologie.*

*Vous avez accepté très spontanément de faire partie de ce jury. je
vous remercie de votre participation à l'encadrement de ce travail et à
l'intérêt que vous lui avez porté. Veuillez trouver ici, Professeur,
l'expression de mon profond respect.*

*A Docteur haounou Fatima Zahra,
et Docteur Badr Boutakioute*

*Je ne saurais qualifier l'immense soutien, les conseils et les précieuses
directives, que m'avez prodigué au cours de ce travail. Je vous en serais
reconnaissant toute ma vie.*

*A Majda Boussif et toute l'équipe paramédicale du service de médecine
interne du CHU MOHAMMED VI MARRAKECH*

*A toute personne qui, de près ou de loin,
a contribué à la réalisation de
Ce travail*

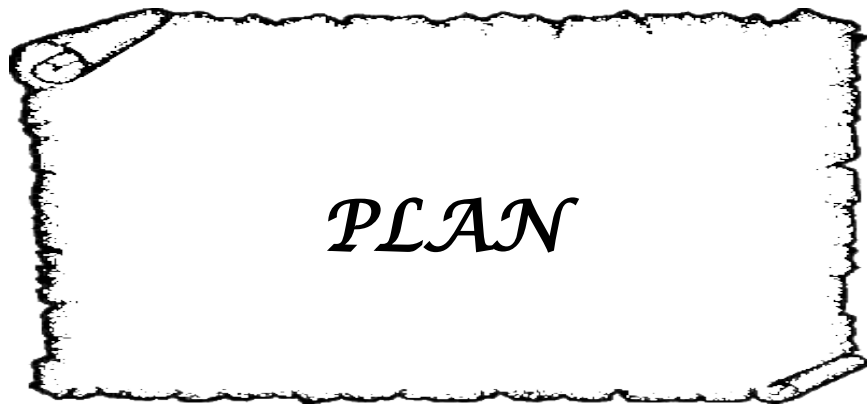


ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

AAN	: Anticorps antinucléaires
AB	: Apathose buccale
ACR	: American college of rheumatology
AG	: Apathose génitale
ALAT	: Alanine aminotransférase
ANCA	: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
ASAT	: Aspartate aminotransférase
BGSA	: Biopsie des glandes salivaires accessoires
CE	: Cellule endothéliale
CPK	: Créatines phosphokinases
CRS	: Crise rénale sclérodermique
CTC	: Corticoïdes
CV	: Capacité vitale
CVF	: Capacité vitale forcée
DDB	: Dilatation des bronches
DLCO	: Capacité de transfert du monoxyde de carbone
DM	: Dermatomyosite
ECA	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
ECG	: Electrocardiogramme
EMG	: Electromyogramme
EULAR	: European league against rheumatism
FR	: Facteur rhumatoïde
GS	: Granulomatose systémique
GW	: Granulomatose de Wegner
HIA	: Hémorragie intra-alvéolaire
HLA	: Human leucocyte antigen
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
IF	: Immunofluorescence
IFI	: Immunofluorescence indirecte
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IPP	: Interphalangienne proximale
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Intra-veineuse
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
LDH	: Lactodéshydrogénase

LES	: Lupus érythémateux systémique
MB	: Maladie de Behçet
MCP	: Métacarpophalangienne
MCTD	: Mixed connective tissue disease
MH	: Maladie de Horton
MO	: Microscopie optique
MTP	: Métyl-prédrnisolone
MTP	: Métatarsophalangienne
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORL	: Oto-rhino-laryngologique
PAN	: Périartérite noeuse
PET	: Tomographie par émission de positons
PIA	: Pneumopathie interstitielle aigue
PIC	: Pneumopathie interstitielle commune
PID	: Pneumopathie interstitielle diffuse
PIL	: Pneumopathie interstitielle lymphoide
PINS	: Pneumopathie interstitielle non spécifique
PR	: Polyarthrite rhumatoide
RGO	: Reflux gastro-oesophagien
ROS	: Reactive oxygen species
SAPL	: Syndrome des antiphospholipides
SCS	: Syndrome de churg et strauss
ScS	: Sclérodermie systémique
SGS	: Syndrome de gougerot-sjogren
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphérique
TDM	: Tomodensitométrie
TNF	: Tumor necrosis factor
UD	: Ulcère digital
VO	: Voie orale
VS	: Vitesse de sédimentation



PLAN

INTRODUCTION.....

PATIENTS & METHODES.....

- I. CRITERES D'INCLUSION :
- II. CRITERES D'EXCLUSION :
- III. RECUEIL DES DONNEES :

RESULTATS.....

- I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :
- 1. AGE :
- 2. SEXE :
- II. ASPECTS CLINIQUES :
- 1. ANTECEDENTS :
- 2. DONNEES SPECIFIQUES :
- 3. MODE D'INSTALLATION :
- 4. Signes cliniques spécifiques à l'atteinte pulmonaire :
- III. DONNEES PARACLINIQUES :
- 1. Radiographie thoracique standard :
- 2. TDM thoracique :
- 3. L'exploration fonctionnelle respiratoire :
- 4. Bronchoscopie :
- IV. TRAITEMENT ET EVOLUTION :

DISCUSSION.....

- I. Sémiologies des atteintes pleuro-pulmonaires :
- 1. Pneumopathies interstitielles diffuses :
- 2. Atteintes des voies aériennes :
- 3. Opacités alvéolaires :
- 4. Atteinte pleurale :
- 5. Atteinte vasculaire :
- 6. Atteinte musculaire :
- 7. Pathologie néoplasique :
- II. LES CONNECTIVITES :
- 1. SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN :
- 2. La sclérodermie systémique :
- 3. Le lupus érythémateux systémique :
- 4. CONNECTIVITE MIXTE :
- 5. La dermatomyosite/polymyosite :
- 6. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (PR) :
- III. LES VASCULARITES :
- 1. INTRODUCTION :
- 2. PHYSIOPATHOLOGIE DES VASCULARITES SYSTEMIQUES :
- 3. CLASSIFICATIONS :
- 4. PRINCIPALES VASCULARITES SYSTEMIQUES :

- 4.1. Maladie de Behçet
- 4.2. POLYANGEITE HYPEREOSINOPHILIQUE GRANULOMATEUSE
- 4.3. POLYANGEITE GRANULOMATEUSE
- 4.4. POLYQNGEITE MICROSCOPIQUE
- 4.5. Artérite à cellules géantes

V. LES GRANULOMATOSES SYSTEMIQUES: La sarcoïdose.....

- 1. Les Atteintes extra-pulmonaires :
- 2. Atteinte pulmonaire :
- 3. Etude Paraclinique :
- 4. DIAGNOSTIC POSITIF :
- 5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

VI. TRAITEMENT :


- 1. TRAITEMENT DES CONNECTIVITES :
- 2. TRAITEMENT DES VASCULARITES :
- 3. TRAITEMENT DES GRANULOMATOSES : SARCOIDOSE [323].....

CONCLUSION

ANNEXES.....

RÉSUMÉS.....

BIBLIOGRAPHIE.....



INTRODUCTION

Les maladies systémiques sont des affections polyviscérales inflammatoires sous-tendues par des mécanismes immunologiques. Elles regroupent par convention les connectivites, les vascularites et les granulomatoses.

Les connectivites sont des maladies inflammatoires systémiques qui peuvent toucher tous les tissus et tous les organes. Les lésions inflammatoires sont la conséquence d'une réaction auto-immune systémique au cours de laquelle sont produits divers auto anticorps le plus souvent non spécifiques d'organes. La détection d'autoanticorps dans le sérum est une opération indispensable qui permet de distinguer les connectivites les unes des autres. Ces maladies étant toutes de cause inconnue, aucune investigation complémentaire n'est à l'heure actuelle disponible pour une recherche étiologique. Dans certains cas cependant, la survenue de la maladie est favorisée par le terrain génétique, et le phénotype de certains antigènes HLA peut étayer un diagnostic. Enfin, les investigations complémentaires biologiques et anatomopathologiques permettent de reconnaître les complications viscérales et d'en évaluer la gravité. Chez l'adulte, les connectivites incluent la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, le syndrome de Gougerot-Sjogren, le lupus érythémateux systémique, la polymyosite, la dermatomyosite et les connectivites mixtes.

Les vascularites systémiques sont un groupe de maladies caractérisées par une atteinte des vaisseaux sanguins. Les parois de ces vaisseaux sanguins sont le siège d'une inflammation se traduisant par un rétrécissement ou une obstruction de ces vaisseaux, gênant alors le passage du sang vers les différents organes. Ces vascularites sont classées selon la taille des vaisseaux sanguins concernés par cette inflammation. On entend par vaisseaux sanguins de gros calibre, l'aorte et ses principales branches de division. Les vaisseaux sanguins de moyen calibre sont les principales artères amenant le sang aux organes, ainsi que leurs branches de division. Les vaisseaux sanguins de petit calibre regroupent les plus petits vaisseaux appelés artérioles, capillaires et veinules. Chez l'adulte, les vascularites incluent la périartérite noueuse, la maladie de Takayasu, l'angéite à cellules géantes, la maladie de Behçet, la polyangéite hyperéosinophilique granulomateuse (anciennement appelée le syndrome de Churg et Strauss) et la polyangéite

granulomateuse (anciennement appelée la maladie de Wegener).

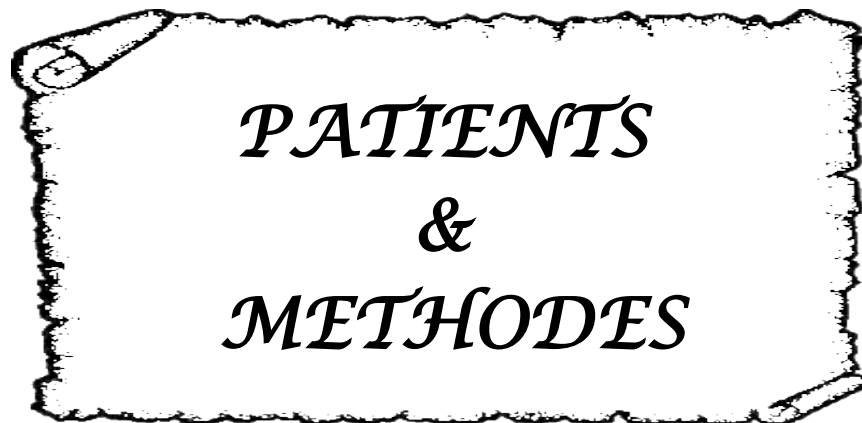
Les granulomatoses systémiques (GS) sont fréquemment rencontrées dans les services de médecine interne. Malgré une liste très importante d'étiologies possibles, l'enquête reste souvent négative faisant retenir par défaut le diagnostic de sarcoïdose. La répartition en termes de fréquence ainsi que l'évolution de ces granulomatoses secondaires ne sont pas précisées dans la littérature.

Les atteintes pulmonaires des maladies de système sont diverses et quelquefois intriquées. Elles sont le plus souvent en rapport avec une pneumopathie interstitielle diffuse. Cependant des manifestations pulmonaires plus rares peuvent survenir comme une atteinte des voies aériennes, une hémorragie alvéolaire, des kystes pulmonaires, des nodules, une atteinte pleurale et une atteinte vasculaire.

L'accent est mis à l'heure actuelle sur le diagnostic précoce et une meilleure prise en charge thérapeutique de cette atteinte.

A partir de ces données, nous avons jugé utile de rapporter l'expérience du service de Médecine Interne au CHU Mohammed VI de Marrakech. Ainsi notre étude porte sur les patients atteints d'une maladie de système avec une atteinte pulmonaire.

Notre propos est de déterminer la fréquence de l'atteinte pulmonaire au cours des maladies de système, d'apprécier les lésions pulmonaires en fonction des caractéristiques cliniques, fonctionnelles, radiologiques et histologiques et de rapporter les modalités thérapeutiques.



*PATIENTS
&
METHODES*

Il s'agit d'un travail rétrospectif, descriptif et mono centré réalisé au service de Médecine Interne du centre hospitalier universitaire (CHU) Mohammed VI MARRAKECH, au cours duquel ont été colligés les dossiers des patients présentant une atteinte pulmonaire dans le cadre d'une maladie de système.

La période considérée pour ce travail est de 5 ans s'étalant entre Janvier 2009 et Janvier 2014.

I. CRITERES D'INCLUSION :

Dans cette étude, nous avons inclus les patients suivis pour maladie de système répondant aux critères diagnostiques internationaux correspondant à chacune de ces affections et présentant une manifestation pulmonaire de la maladie.

II. CRITERES D'EXCLUSION :

Nous avons exclus les patients dont le diagnostic ne répond pas aux critères internationaux, ceux avec atteinte respiratoire infectieuse dont la tuberculose et les patients porteurs de pneumopathies médicamenteuses.

III. RECUEIL DES DONNEES :

Les données démographiques et spécifiques des maladies de système ont été recueillies des dossiers médicaux des patients recrutés pendant la période sus citée.

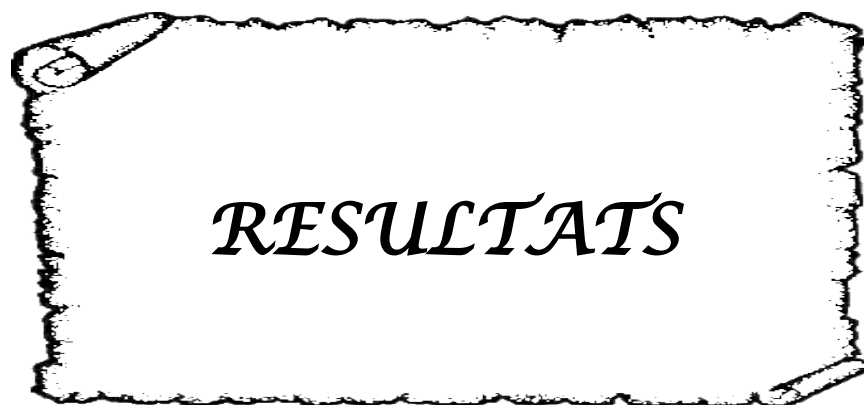
Les données analysées sont :

- Les caractéristiques démographiques usuelles (âge, sexe et origine géographique).
- Les caractéristiques des maladies de système (type de maladie de système, ancienneté de la maladie, les manifestations systémiques selon les

organes).

- Le caractère révélateur de l'atteinte pulmonaire (La date du début des symptômes respiratoires et du diagnostic de l'atteinte pulmonaire).
- L'atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle, hypertension artérielle pulmonaire, etc.).
- Les signes cliniques fonctionnels témoins d'une atteinte pulmonaire parenchymateuse, pleurale, trachéo-bronchique, alvéolaire ou vasculaire.
- Les signes cliniques physiques témoins d'une atteinte pulmonaire parenchymateuse, pleurale, trachéo-bronchique, alvéolaire ou vasculaire.
- Les résultats de la radiographie thoracique standard (présence ou absence des principaux syndromes radiologiques thoraciques et leurs types)
- Les résultats de la TDM thoracique (présence ou absence des principaux syndromes radiologiques thoraciques et leurs types)
- Les résultats des EFR (spirométrie, mesure du transfert libre du monoxyde de carbone).
- Les résultats de la bronchoscopie et éventuelle histologie en cas de biopsie concomitante.
- Le profil immunologique.
- Les traitements prescrits pour l'atteinte pulmonaire et leurs posologies.
- L'évolution de l'atteinte pulmonaire.

Le recueil de l'ensemble des données suscitées s'est effectué à l'aide de la fiche d'exploitation mentionnée dans l'annexe 1.



RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

Dans notre étude on a inclus 25 patients présentant une maladie de système diagnostiquée selon les critères internationaux correspondants, et ayant présentées une atteinte pulmonaire.

1. AGE :

L'âge moyen de nos malades au diagnostic des manifestations pulmonaires était de 46,2 ans, pour des extrêmes de 14 à 65 ans.

2. SEXE :

La population étudiée se composait en majorité de femmes, elles étaient au nombre de 21 soit 84 % avec un sex-ratio F/H de 5,25.

II. ASPECTS CLINIQUES :

1. ANTECEDENTS :

Aucun de nos patients n'avait d'antécédent de pathologie pulmonaire autre que celle pour laquelle il avait consulté.

Aucun patient n'a d'antécédent familial de maladie respiratoire ou d'affection systémique.

2. DONNEES SPECIFIQUES :

2.1. Répartition des affections systémiques :

La répartition des maladies auto-immunes était comme suit (tableau I) :

Tableau I : Répartition des malades selon le type de la maladie de système.

Type de maladie	Fréquence	Pourcentage
SGS primitif	7	28%
SGS+LES	3	12%
SGS+PR	2	8%
SGS+polymyosite	1	4%
ScS	2	8%
Connectivite mixte	1	4%
PR	1	4%
PR+dermatomyosite	1	4%
Behçet	3	12%
SCS	1	4%
Sarcoïdose	2	8%
Sarcoïdose+Behçet	1	4%

Le syndrome de gougerot-sjogren était primitif chez 7 patients alors qu'il était secondaire est présent chez 6 patients dont 3 cas au LES, 2 cas à une PR et 1 cas à une polymyosite. On a noté au total 81 patients suivis pour cette affection toutes atteintes confondues au cours de cette période.

Une sclérodermie systémique est présente chez 2 patients. Vingt-neuf cas sans atteinte respiratoire étaient dénombrés durant la période d'étude.

Une connectivite mixte est présente chez 1 patient avec 11 autres diagnostics similaires au cours de la période d'étude sans atteinte respiratoire.

Une PR isolée est présente chez 1 cas alors qu'une PR associée à une dermatomyosite est retrouvée dans un autre cas. Quarante et un cas de PR étaient retrouvés sur les 5 années.

Une maladie de Behçet est présente chez 3 patients sur 142 avec différentes atteintes

systemiques.

Un syndrome de Churg et Strauss est présent chez 1 patient avec atteinte respiratoire et dans 2 cas sans cette dernière.

Une sarcoïdose isolée est présente chez 2 patients alors qu'une sarcoïdose associée à la maladie de Behçet est présente chez 1 cas. Douze cas sans atteinte respiratoire étaient dénombrés durant la période d'étude.

2.2. Répartition anatomiques des manifestations respiratoires :

La répartition des anomalies respiratoires selon le type de l'atteinte respiratoire est résumée dans la figure 2.

L'atteinte parenchymateuse est prédominante.

Toutefois, certains patients avaient une association de plusieurs atteintes respiratoires.

Les manifestations pulmonaires sont représentées par :

- Les manifestations parenchymateuses chez 19 malades à type de :
 - Pneumopathie interstitielle diffuse chez 12 patients
 - Fibrose pulmonaire chez 4 patients
 - Atélectasie chez 2 patients
 - Nodules intra-parenchymateux chez 1 patient

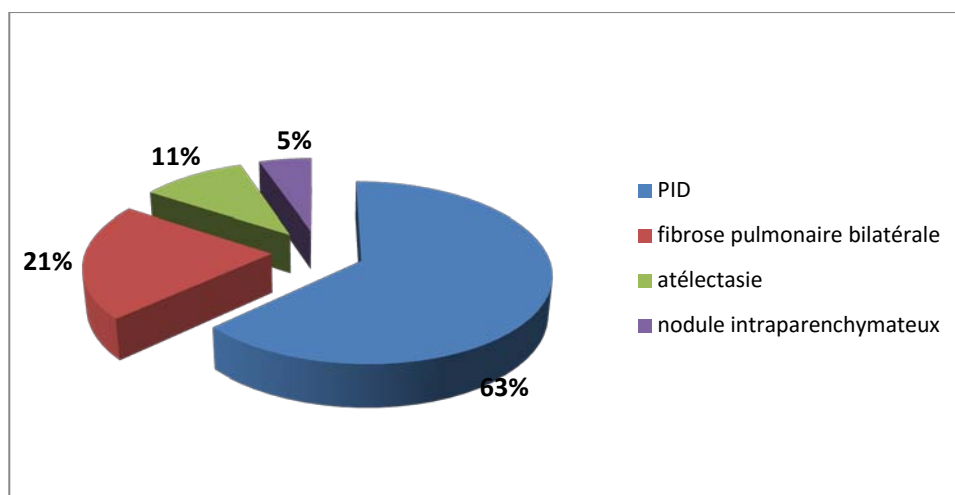


Figure 1 : répartition des patients selon le type de l'atteinte parenchymateuse.

- Les manifestations pleurales :
 - Pleurésie bilatérale chez 2 patients
 - Pleurésie unilatérale chez 1 patient
- Les manifestations trachéo-bronchiques :
 - Bronchectasie chez 3 patients
 - Dilatation des bronches chez 1 patient
 - Asthme tardif chez 1 patient
 - Epaissement des parois bronchiques chez 1 patient
- Les manifestations alvéolaires :
 - Atteinte alvéolaire rétractile chez 1 patient
 - Foyer alvéolaire moyen chez 1 patient
 - Hémorragie alvéolaire chez 1 patient
- Les manifestations vasculaires :
 - Embolie pulmonaire associée à une HTAP et des pseudo-anévrismes des deux artères pulmonaires chez un patient
 - HTAP isolée chez 1 patient
 - Embolie pulmonaire dans 1 cas
 - Anévrisme de l'artère ventrale du lobe supérieur droit chez 1 patient

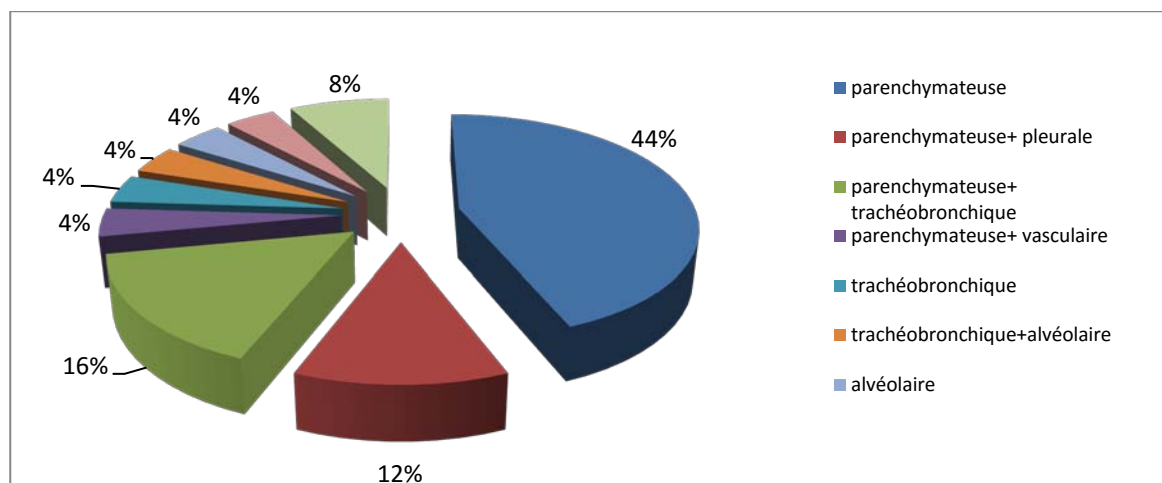


Figure 2 : répartition des différentes atteintes pulmonaires chez nos patients.

3. MODE D'INSTALLATION :

La durée médiane entre le début des maladies de système et le diagnostic des manifestations pulmonaires est de 1,24 ans, avec des extrêmes allant de la même année à 7 ans.

La majorité des patients avec atteinte pulmonaire ont été diagnostiqués dans la même année où l'affection systémique est retenue. On note un patient avec maladie de Behçet où l'atteinte pulmonaire s'est révélée cinq années après le diagnostic et dans un cas de connectivite mixte après un délai de 7 ans.

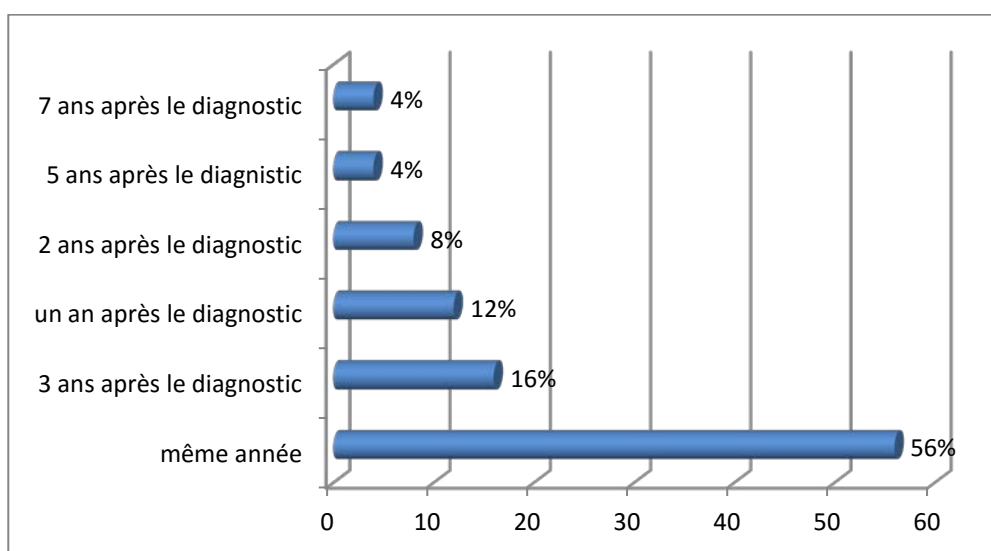


Figure 3 : répartition des patients selon le délai d'apparition des manifestations pulmonaires.

4. Signes cliniques spécifiques à l'atteinte pulmonaire :

4.1. Signes fonctionnels :

- Une dyspnée est retrouvée chez 17 patients, classée stade I chez 11 patients, stade II chez 3 patients et stade III chez 3 patients selon la New York Heart Association (NYHA).
- Une toux sèche est présente chez 13 patients.
- Une hémoptysie est présente chez 2 patients.

- Une douleur thoracique est présente chez 2 patients.
- Les symptômes respiratoires étaient absents chez 6 patients.

Une association de plusieurs de ces signes était retrouvée d'emblée chez certains patients (tableau II).

Tableau II : Signes fonctionnels retrouvés chez les patients atteints pulmonaires.

Signes fonctionnels	Fréquence	Pourcentage
Aucun symptôme	6	24%
toux sèche+dyspnée I	5	20%
dyspnée I	4	16%
toux sèche+dyspnée II	3	12%
dyspnée III	2	8%
toux sèche	1	4%
toux sèche+dyspnée I+douleurs thoracique	1	4%
toux sèche+dyspnée III+douleurs thoracique	1	4%
toux sèche+dyspnée I+hémoptysie	1	4%
toux sèche+hémoptysie	1	4%

4.2. Signes physiques:

L'examen clinique avait retrouvé des râles sibilants bilatéraux chez 2 patients, des râles ronflants chez 1 patient.

Le reste des patients avait un examen pleuropulmonaire normal.

III. DONNEES PARACLINIQUES :

1. Radiographie thoracique standard :

La radiographie thoracique est faite chez tous les patients.

Les différents aspects radiographiques sont résumés dans le tableau III.

Tableau III: Interprétation des radiographies thoraciques standard

Radiographie thoracique standard	Nombre de cas
Syndrome interstitiel diffus	15
Pleurésie	2
Syndrome interstitiel diffus+pleurésie	1
Foyer alvéolaire	2
Aspect en verre dépoli	1
Dilatation de l'artère pulmonaire gauche	1
Nodules intra-parenchymateux	1
Normal	2

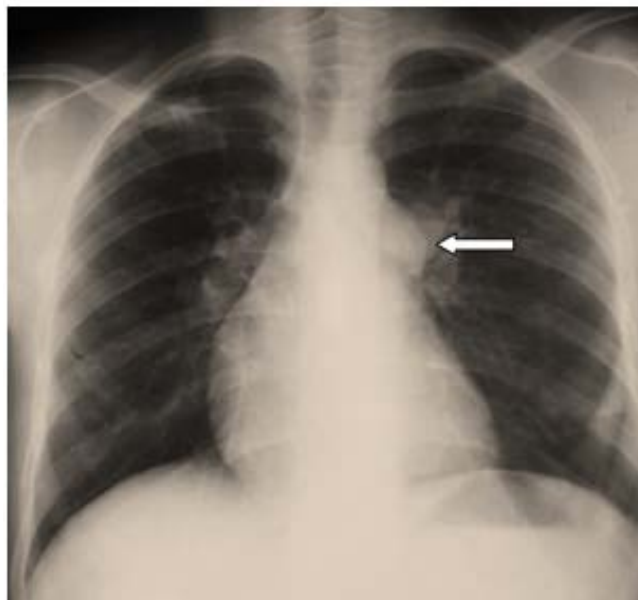


Figure 4 : Patient de 19 ans ayant une maladie de Behçet avec une atteinte vasculaire. Acquisition radiographie thoracique de face en position debout, montrant un bombement de l'arc moyen gauche en rapport avec une dilatation de l'artère pulmonaire gauche.

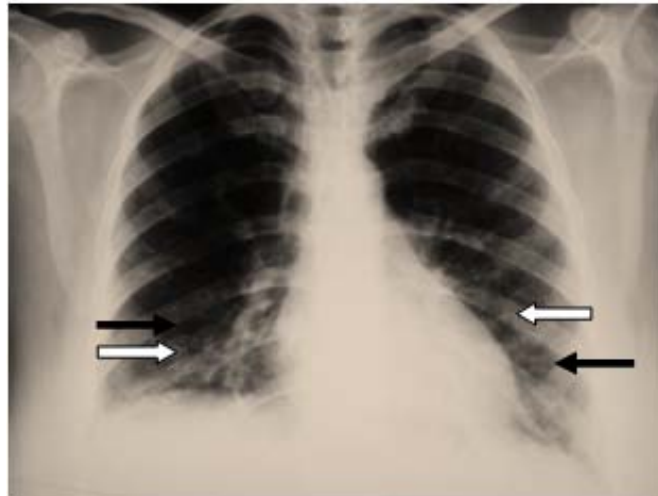


Figure 5: Patiente de 40 ans ayant une Sclérodermie systémique avec atteinte parenchymateuse. Acquisition radiographie thoracique de face montrant un syndrome interstitiel réticulaire basal bilatéral (flèches blanches) associé à des lésions kystiques (flèches noires) en rayon de miel des moitiés inférieures des deux héli champs pulmonaires.

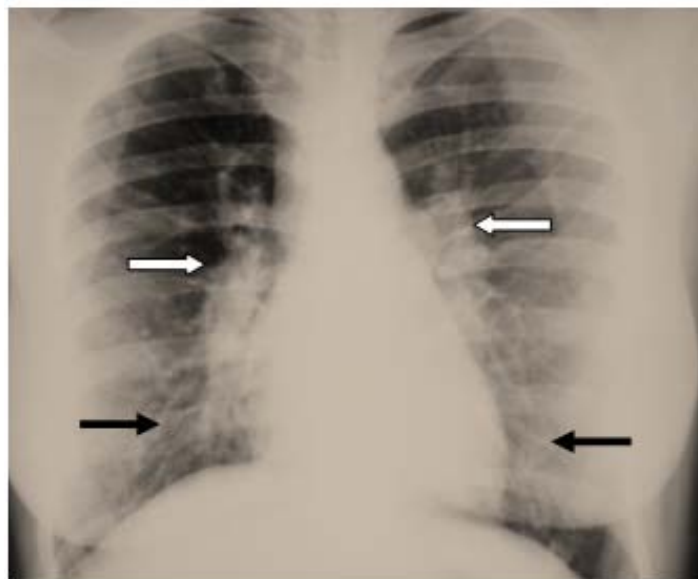


Figure 6 : Patiente de 36 ans ayant une Sarkoïdose associée à une maladie de Behçet avec atteinte parenchymateuse. Acquisition radiographie thoracique de face montrant un élargissement hilare bilatérale (flèches blanches) associé à un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire basal bilatéral (flèches noires).

2. TDM thoracique :

La TDM était réalisée chez 24 patients.

Différentes lésions étaient observées de façon isolées ou associées chez les mêmes patients (tableau IV).

Tableau IV : Résultats du scanner thoracique chez nos patients.

Lésions radiologiques	Nombre de cas
Syndrome interstitiel :	6
• verre dépoli	3
• réticulo-micronodulaire	1
• en mosaïque	1
• nodules	1
Fibrose pulmonaire :	4
Atélectasie :	2
Syndrome pleural : pleurésie	3
Syndrome bronchique :	
• DDB	3
• Bronchectasie	1
Syndrome alvéolaire :	
• Atteinte alvéolaire rétractile	1
• Foyer alvéolaire	1
• hémorragie alvéolaire	1
Syndrome vasculaire :	
• HTAP	2
• EP	2
• Anévrysme de l'artère ventrale du lobe supérieur droit	1
• Pseudo-anévrysme des artères pulmonaires	1

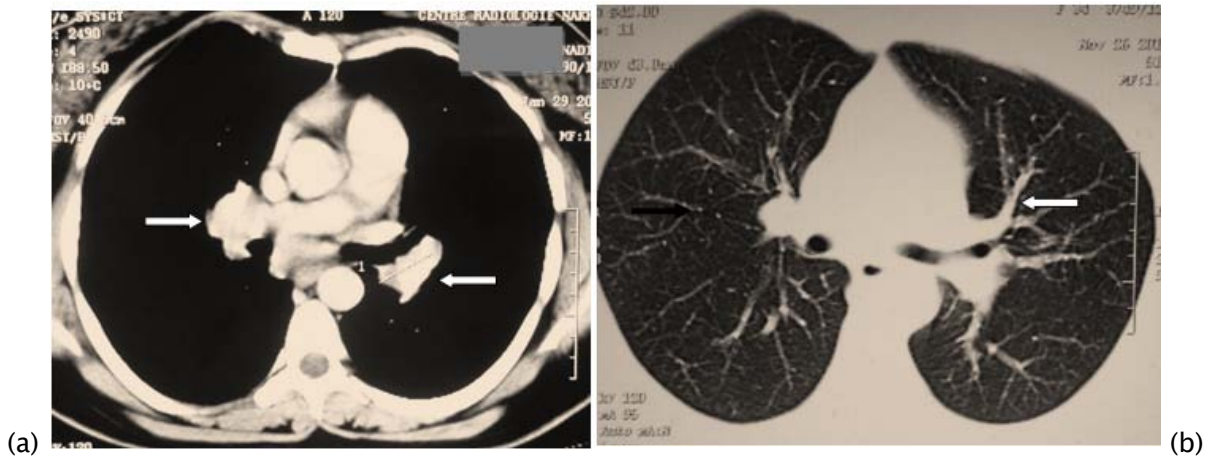


Figure 7(a, b) : Patiente de 36 ans ayant une Sarcoïdose associée à une maladie de Behçet avec atteinte parenchymateuse.

- (a) : Acquisition TDM thoracique en fenêtre médiastinale après injection de PDC montrant des adénopathies hilaires bilatérales de taille supra centimétrique (flèches).
- (b) : Acquisition TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant des micronodules (flèche noire) associé à un épaississement péri-broncho-vasculaire bilatérale (flèche blanche).

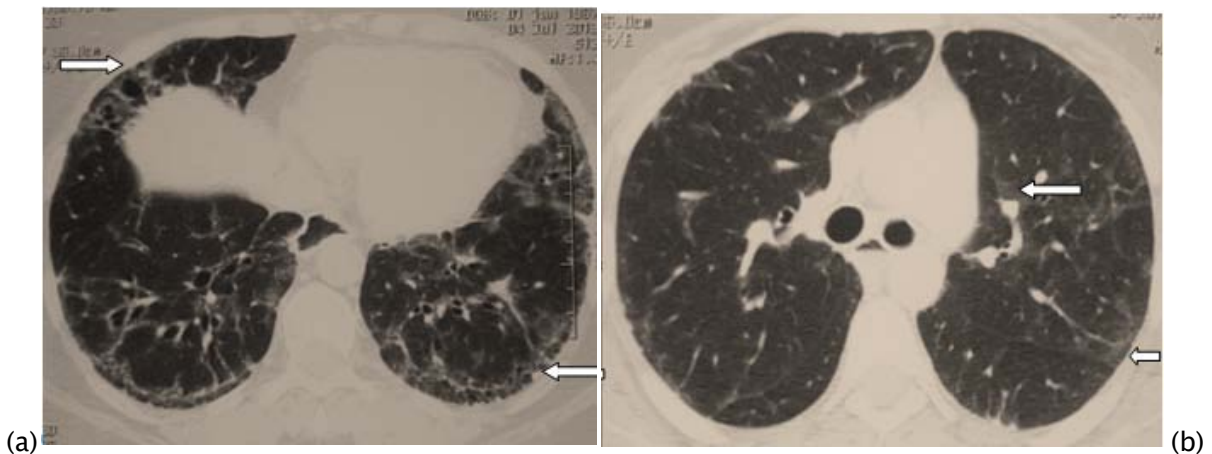


Figure 8 (a, b): Patiente de 40 ans ayant une Sclérodémie systémique avec atteinte parenchymateuse.

- (a) : Acquisition TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse, passant par les lobes inférieurs, montrant un aspect en rayon de miel au niveau des bases (flèches).
- (b) : Acquisition TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse, passant par la bifurcation trachéale, montrant un aspect en verre dépoli sur le reste du parenchyme pulmonaire (flèches)

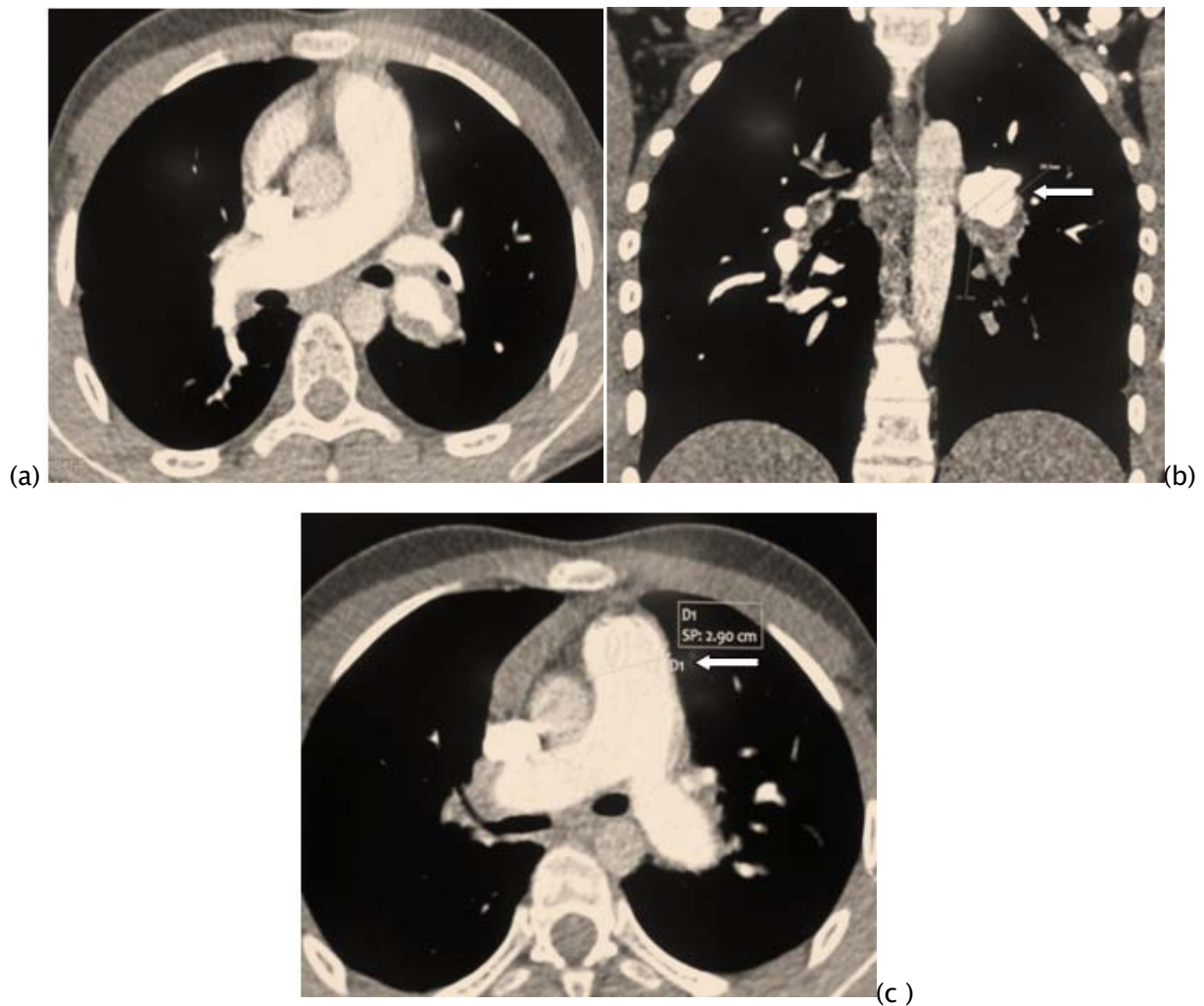


Figure 9 (a, b, c) : Patient de 19 ans ayant une maladie de Behçet avec une atteinte vasculaire.

- (a) : Acquisition Angio-scanner thoracique en coupe axiale montrant un anévrysme fusiforme de l'artère pulmonaire gauche (flèches).
- (b) : Acquisition Angio-scanner thoracique avec reconstruction frontale montrant un anévrysme fusiforme de l'artère pulmonaire gauche (flèches).
- (c) : Acquisition Angio-scanner thoracique en fenêtre médiastinale, coupe axiale passant par le tronc de l'artère pulmonaire qui est augmentée de calibre, mesurant 29mm, ainsi que ses branches de division, sans défaut d'opacification, en rapport avec une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

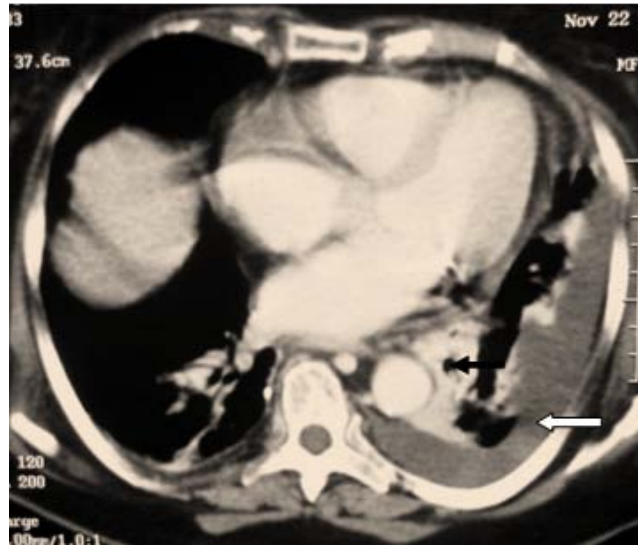


Figure 10 : Patient de 52 ans ayant un SGJ primitif avec atteinte pleurale. Acquisition TDM thoracique en fenêtre médiastinale passant par les bases pulmonaires montrant un épanchement pleural gauche (flèche blanche) associé à une atelectasie du parenchyme pulmonaire en regard (flèche noire).

3. L'exploration fonctionnelle respiratoire :

L'EFR était faite chez 11 malades, elle a objectivé à la spirométrie un trouble ventilatoire restrictif dans 5 cas, un trouble ventilatoire mixte dans 1 cas, un syndrome obstructif dans 1 cas et une atteinte des petites voies aériennes dans 4 cas.

La capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) n'a pu être réalisée ainsi que la gazométrie.

4. Bronchoscopie :

La bronchoscopie était réalisée chez 4 patients et était en faveur d'une lésion inflammatoire chronique non spécifique de la muqueuse bronchique chez 3 patients et une fibrose pulmonaire à la biopsie chez 1 patient.

IV. TRAITEMENT ET EVOLUTION :

Tableau V : Traitement et évolution des malades

Affection systémique	Manifestation respiratoire	Molécules utilisées et doses	Evolution
SGS primitif	PID	Bolus mensuel de cyclophosphamide 1g avec relais par CTC VO à la dose de 1mg/kg/j	Aggravation
SGS primitif	Bronchectasie+foyer alvéolaire rétractile	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne
SGS primitif	PID	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne
Sarcoidose	PID	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne
Sarcoidose	PID	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne
SGS primitif	PID	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j+Azathioprine	Perdue de vue
SGS+LES	PID	Bolus de MTP avec relais par CTC VO à la dose de 1mg/kg/j	Bonne
SGS+LES	Atélectasie des pyramides basales+pleurésie bilatérale	Bolus de MTP avec relais par CTC VO à la dose de 1mg/kg/j	Bonne
SGS+Polymyosite	PID+DDB bilatérale	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne
SGS primitif	PID	bolus de MTP avec relais par CTC VO à la dose de 1mg/kg/j	Bonne
SGS+PR	PID	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne
SGS primitif	Atélectasie+pleurésie	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne
SGS primitif	Nodules parenchymateux	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne
SGS+LES	Foyer alvéolaire	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne
SCS	Fibrose pulmonaire bilat.	Bolus mensuel de cyclophosphamide dose cumulée 12g	Etat stationnaire
SCS	Fibrose pulmonaire+DDB	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Perdue de vue
PR+Dermatomyosite	PID	Bolus mensuel de cyclophosphamide 1g avec relais par CTC VO à la dose de 1mg/kg/j cyclophosphamide remplacée par Azathioprine lors d'une cystite hémorragique	Bonne
PR	Fibrose pulmonaire bilatérale+épaississement	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne

	bronchique		
--	------------	--	--

Tableau V : Traitement et évolution des malades « suite »

Affection systémique	Manifestation respiratoire	Molécules utilisées et doses	Evolution
Behçet	Embolie pulmonaire+HTAP+pseudo-anévrisme des artères pulmonaires	Bolus mensuel de cyclophosphamide 1g avec relais par CTC VO à la dose de 1 mg/kg/j.	Bonne
Vascularite de churg et strauss	Asthme tardif	Bolus de MTP avec relais par CTC VO à la dose de 1 mg/kg/j+cyclophosphamide protocole de WGET	Bonne
Sarcoidose+Behçet	PID	Azathioprine	Bonne
Connectivite mixte	Fibrose pulmonaire bilatérale+HTAP	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j+azathioprine	Bonne
Behçet	Anévrisme de l'artère ventrale du lobe supérieur droit+hémorragie alvéolaire	Bolus mensuel de cyclophosphamide 1g avec relais par CTC VO à la dose de 1 mg/kg/j	Bonne
Behçet	Embolie pulmonaire	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Décès
SGS+PR	PID+DDB bilatérale	CTC VO à la dose de 0,7mg/kg/j	Bonne

Vingt-trois patients étaient revus en consultation pour des réévaluations cliniques régulières.

L'évolution des patients n'a été évaluée sur le plan radiologique que pour 4 patients, alors que l'évaluation par spirométrie n'était faite que chez 1 seul patient.



DISCUSSION

I. Sémiologie des atteintes pleuro-pulmonaires :

1. Pneumopathies interstitielles diffuses (PID): (Tableau VI)

Les atteintes interstitielles sont principalement observées dans les connectivites. Leurs mécanismes physiopathologiques sont partiellement élucidés et impliquent plusieurs facteurs intriqués (**figure 11**). La classification anatomo-clinique des atteintes pulmonaires des pneumopathies interstitielles idiopathiques [1] (**figure 12**) s'applique également aux connectivites [2]. Cinq entités principales peuvent être observées [3] : pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), pneumopathie interstitielle commune (PIC), pneumopathie organisée, pneumopathie interstitielle aiguë (PIA), pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL). La PINS est la PID la plus fréquente dans les connectivites [4, 5]. Par ailleurs, dans les connectivites, l'association de plusieurs aspects histologiques sur une même biopsie est possible [6] de même que la coexistence d'une atteinte interstitielle avec des lésions des voies aériennes. Ainsi, on peut observer la coexistence d'une PINS ou d'une PIC avec une pneumopathie organisée dans la dermatomyosite et dans la polyarthrite rhumatoïde ou avec une bronchiolite dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.

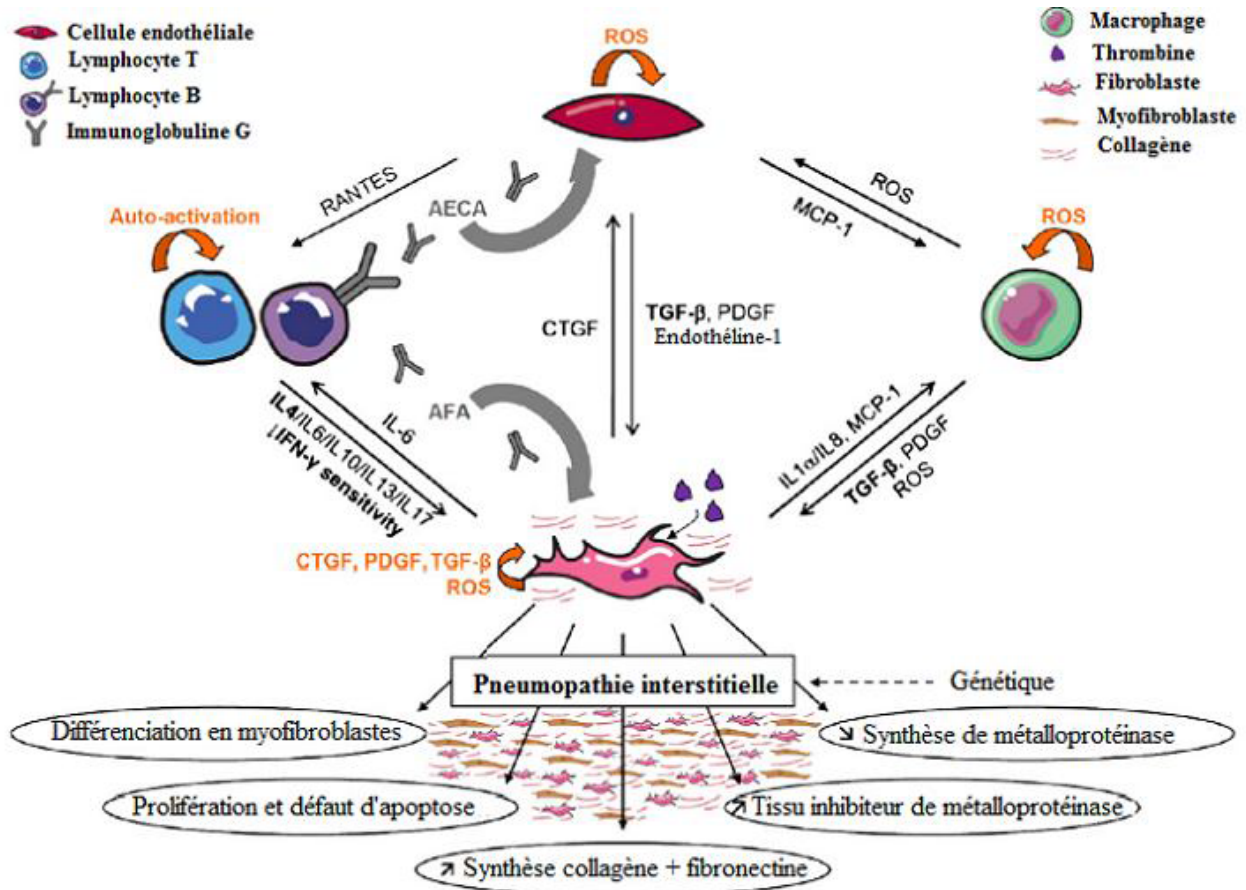
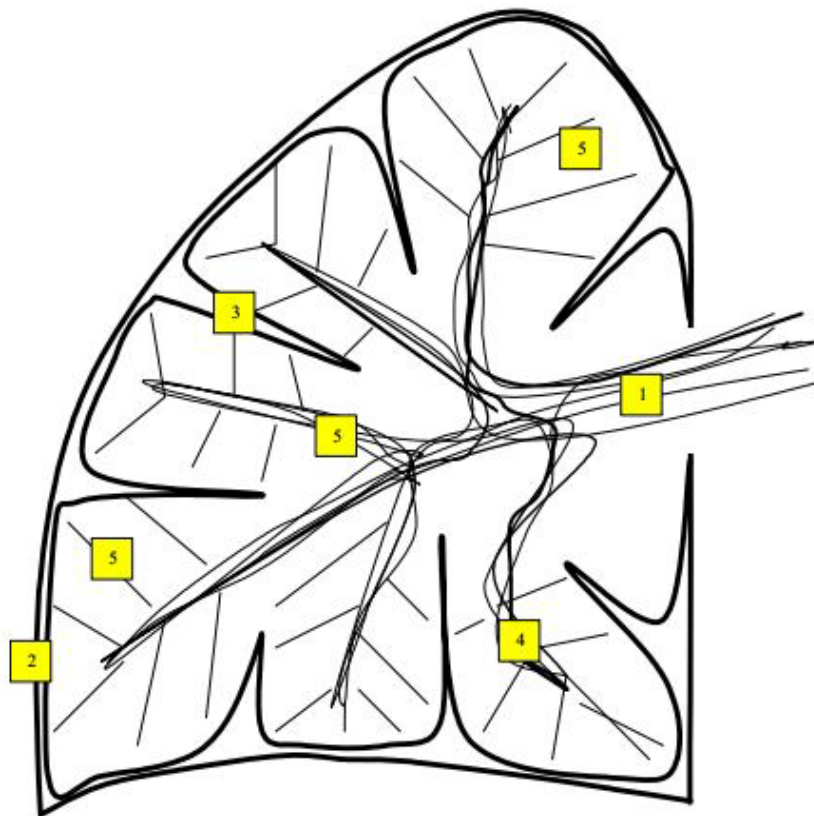


Figure 11 : Physiopathologie de la PID

Elle semble être liée à des interactions anormales entre cellules endothéliales, cellules mononucléées et fibroblastes conduisant à un excès de production de la matrice extracellulaire par les fibroblastes dans le cadre de l'hypoxie tissulaire et de l'hyper-réactivité vasculaire.

AECA: Ac anti-cellule endothéliale; AFA: Ac anti-fibroblaste; CTGF: connective tissue growth factor; IFN- γ : interferon gamma; IL: interleukin; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; PDGF: platelet-derived growth factor; RANTES: regulated on activation normal T-cell expressed and secreted; ROS: espèces reactive d'oxygène; TGF- β : transforming growth factor beta.



1 : Les cloisons péri-bronchovasculaires; 2 :Le tissu sous-pleural; 3 :Les septa inter lobulaires; 4 :Les cloisons intra-lobulaires (inter-alvéolaires); 5 :La membrane alvéolo-capillaire.

Figure 12 : Représentation simplifiée de l'interstitium.

En tomodensitométrie (TDM), les lésions débutantes peuvent se manifester par des réticulations fines intra-lobulaires, associées à du « verre dépoli » et des lignes arciformes sous-pleurales des bases. Dans les cas difficiles, il est licite de réaliser une seconde acquisition en procubitus, afin de différencier des lésions débutantes d'un aspect lié à la déclivité [7, 8].

Tableau VI : Fréquence et types des principales manifestations respiratoires dans les différentes connectivites.[1]

	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodémie systémique	Syndrome de Gougerot-Sjögren	Lupus érythémateux systémique	Polymyosite et dermatomyosite	Connectivites mixtes
Parenchyme pulmonaire						
-PID	++	+++	++	+	++	+++
-Autres	++	-	++	+	-	-
Voies aériennes						
DDB	++	-	+	-	-	-
-Bronchiolite	+	±	+	±	-	-
-Circulation pulmonaire						
HTAP	±	++	±	++	±	++
HIA	±	±	-	++	-	±
Plèvre	++	±	±	+++	±	+
Muscles respiratoires	-	±	-	+	++	±

PID: pneumopathie interstitielle diffuse; DDB: dilatation des bronches; HTAP: hypertension artérielle pulmonaire; HIA: hémorragie intra-alvéolaire.

1.1. Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) :

Sur le plan histologique, la PINS [9] est caractérisée d'une part par un degré très variable d'inflammation et de fibres des parois alvéolaires et d'autre part par une uniformité temporelle et spatiale des lésions permettant de la distinguer de la PIC [1]. Elle peut revêtir trois formes : fibreuse, inflammatoire ou mixte. L'atteinte interstitielle peut être la première manifestation d'une connectivite, et précéder le diagnostic de plusieurs mois ou années. L'apparition des signes cliniques est progressive avec apparition de dyspnée et de toux. Les explorations fonctionnelles montrent un trouble ventilatoire restrictif, avec diminution du facteur de transfert du monoxyde de carbone. Une hypoxémie de repos est présente chez plus de la moitié des patients. Une désaturation oxyhémoglobinique à l'exercice est présente chez deux tiers des patients. [100]

La radiographie du thorax est presque toujours anormale (94 % des cas). Les signes élémentaires les plus fréquemment observés sont des opacités pulmonaires bilatérales prédominantes dans les bases. En TDM, dans sa forme typique [10,11], l'aspect associe à des degrés variables des hyperdensités en « verre dépoli » et des réticulations intra-lobulaires dans les régions sous-pleurales, le plus souvent de manière bilatérale et symétrique, et prédominantes dans les bases. Elles s'associent à des bronchiectasies par traction. D'autres formes sont possibles : forme en « verre dépoli » isolé, forme avec épaississements péri-broncho-vasculaires. Les images en « rayon de miel » sont en général peu fréquentes et rarement au premier plan. Des condensations parenchymateuses peuvent être observées. Certains auteurs insistent sur le respect relatif des régions immédiatement sous-pleurales qui serait évocateur du diagnostic [9].

1.2. Pneumopathie interstitielle commune (PIC) :

Sur le plan histopathologique [1], la PIC est caractérisée par des lésions d'âges différents avec association de poumon normal, inflammation interstitielle, foyers de fibroblastes jeunes et de « rayon de miel ». Ces anomalies sont de répartition hétérogène et de distribution à prédominance sous-pleurale. Le signe fonctionnel dominant est une dyspnée d'effort croissante associée à une toux sèche et à des râles crépitants aux bases (reproduisant le bruit du Velcro®). Le profil

fonctionnelle est caractérisé par un syndrome restrictif avec diminution de la capacité de transfert du monoxyde de carbone et une hypoxémie à l'exercice. Le lavage bronchoalvéolaire montre une alvéolite à polynucléaires neutrophiles et parfois une augmentation modérée des éosinophiles. Une formule lymphocytaire doit faire suspecter un autre diagnostic [2].

Sur le plan radiographique, la PIC se caractérise par une diminution des volumes pulmonaires prédominante dans les territoires inférieurs, une réticulation périphérique beaucoup plus marquée aux bases et des images en « rayon de miel ». La radiographie du thorax peut être normale à un stade précoce de l'atteinte. En TDM, les formes typiques associent du « rayon de miel », des réticulations fines intralobulaires, des bronchiectasies par traction et des hyperdensités en « verre dépoli » toujours moins étendues que les réticulations. Ces anomalies sont de topographie périphérique et à prédominance basale. Les aspects atypiques [12] sont un « verre dépoli » extensif, la présence de nodules ou de condensations, d'épanchement pleural ou d'adénopathies volumineuses. Lorsque tous les signes typiques sont présents, et qu'il n'existe pas de signe atypique, le diagnostic tomodensitométrique peut être considéré comme « définitif » pour le diagnostic de PIC. L'association de réticulations des territoires supérieurs à un « rayon de miel » basal renforce la confiance diagnostique.

1.3. Pneumopathie organisée :

La pneumopathie organisée [13, 14] se traduit histologiquement par une obstruction endoluminale des espaces aériens distaux (alvéoles, canaux alvéolaires, bronchioles) par un tissu de granulation fibreux constitué de cellules inflammatoires, de fibroblastes et de tissu conjonctif. L'architecture pulmonaire est conservée. L'association à d'autres types histologiques de PID est possible dans les cas des connectivites.

La pneumonie organisée peut se voir principalement dans la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot-Sjögren, ou être en rapport avec une infection, une inhalation ou une prise médicamenteuse dans le contexte. L'installation est subaiguë, associant une altération de l'état

général, une toux sèche et une dyspnée à l'exercice, succédant souvent à un épisode d'allure infectieuse. Les signes généraux sont fréquents, avec une perte pondérale, des sueurs, des frissons, une fièvre, des myalgies. L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles crépitants. Un syndrome inflammatoire biologique est fréquent. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre une restriction légère à modérée. Le lavage broncho-alvéolaire comporte souvent une augmentation du nombre absolu de la proportion des lymphocytes (jusqu'à 40 %) avec diminution du rapport CD4/CD8, ainsi qu'une augmentation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. La réponse sous corticoïdes est bonne mais une cortico-dépendance avec récurrence à l'arrêt du traitement peut être observée.

Dans la forme typique, la TDM montre des condensations parenchymateuses le plus souvent bilatérales avec un bronchogramme aérien et parfois une distorsion bronchique mineure. La distribution des opacités prédomine dans les régions sous-pleurales et/ou péribronchiques. Des opacités en « verre dépoli » sont visibles dans 60 % des cas en association aux condensations parenchymateuses. Un aspect en « halo inversé » est parfois présent [15]. Le caractère migratoire des condensations, présent dans 25 à 50 % des cas, est particulièrement suggestif du diagnostic.

D'autres aspects plus rares peuvent être observés. Dans la forme solitaire, la TDM montre une masse ronde souvent de grande taille, qui doit faire éliminer une lésion néoplasique. La localisation sous-pleurale ou péri-broncho-vasculaire, la forme ovale ou trapézoïdale, l'existence de « verre dépoli » central et la présence de nodules satellites orientent vers le diagnostic de pneumopathie organisée. La forme bronchocentrique a été décrite dans les polymyosites et dermatomyosites. La forme linéaire en bande établit une connexion entre bronche et plèvre, avec un aspect arciforme. Plus rarement, des formes périlobulaires sont possibles [16]. Enfin, il existe d'exceptionnelles formes graves, extensives parfois mortelles ou fibrosantes posant des problèmes de diagnostic différentiel avec d'autres PID.

1.4. Pneumopathie interstitielle aiguë (PIA) :

La PIA est une entité rare réalisant un tableau de détresse respiratoire aiguë rapidement progressive en quelques semaines. Elle correspond sur le plan histopathologique à un dommage alvéolaire diffus, combinant notamment œdème lésionnel et membranes hyalines. La distribution des lésions est diffuse et homogène. Le pronostic est très défavorable à court terme [17, 18]. La PIA est une manifestation rare au cours des connectivites où elle peut être soit isolée (de novo), soit associée à une PID chronique sous-jacente [18, 19]. La PIA semble être plus fréquemment observée au cours de la dermatomyosite et de la polymyosite [20]. Elle est moins fréquente au cours de la polyarthrite rhumatoïde, du syndrome de Gougerot-Sjögren et au cours du lupus érythémateux systémique. Elle peut également s'observer chez des patients présentant des signes de connectivite fruste.

La TDM thoracique montre principalement des condensations alvéolaires des régions déclives des poumons avec opacités en « verre dépoli » (dont l'étendue est corrélée avec la durée d'évolution de la maladie).

À un stade plus avancé, lors de la résolution de la maladie, des bronchiectasies, des images kystiques et une distorsion architecturale peuvent se voir.

1.5. Pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL) :

La PIL [21, 22] est définie histologiquement par un infiltrat lymphoïde interstitiel dense, comprenant des lymphocytes, des plasmocytes et des histiocytes; il existe souvent une hyperplasie des pneumocytes de type II. L'infiltration de l'interstitium interalvéolaire est importante. Des follicules lymphoïdes comprenant des centres germinatifs sont fréquemment observés. Une augmentation modérée du nombre de macrophages alvéolaires, une organisation pneumonique, des granulomes peuvent être associés. Les lésions entraînent parfois une désorganisation architecturale avec aspect en « rayons de miel ». La distinction avec les lymphomes requiert souvent une étude immuno-histochimique et/ou génétique moléculaire et le diagnostic est retenu après biopsie pulmonaire chirurgicale.

Dans un tiers des cas, la PIL est associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren. Elle réalise sur le plan clinique une dyspnée et une toux d'installation progressive. Ils y associe

un amaigrissement, des arthralgies et parfois des adénopathies périphériques. Le lavage broncho-alvéolaire est caractérisé par une alvéolite lymphocytaire avec prédominance de lymphocyte T (65 %). Le diagnostic formel nécessite la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale.

2. Atteinte des voies aériennes :

2.1. Atteinte trachéale et bronchique :

L'atteinte trachéale est habituellement la polychondrite atrophiante où elle réalise un épaississement de la paroi respectant la membrane postérieure.

Dans la granulomatose nécrosante de Wegener, l'atteinte peut intéresser les voies aériennes depuis l'hypopharynx jusqu'aux bronches segmentaires. Elle est plus fréquemment localisée au larynx sous-glottique, à la trachée et aux grosses bronches. L'atteinte peut être courte ou longue, uni- ou multifocale. Il s'agit d'épaississements muqueux parfois calcifiés, de masses endobronchiques, de rétrécissements concentriques, parfois responsables d'atélectasies segmentaires ou lobaires. Un autre aspect de l'atteinte bronchique est représenté par les opacités en « manchon » péri-broncho-vasculaires, rétrécissant les lumières bronchiques proximales sans les occlure. La TDM précise bien la topographie et la sévérité des rétrécissements, le caractère intra- ou extraluminal de la composante tissulaire et permet une exploration des voies aériennes en aval des sténoses serrées interdisant le passage du fibroscope [23].

2.2. Atteinte bronchique et bronchiolaire :

L'atteinte bronchique et bronchiolaire se voit principalement dans la polyarthrite rhumatoïde et dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Au niveau des bronches proximales, l'atteinte se traduit en TDM par un épaississement des parois bronchiques et des bronchiectasies. Les dilatations des bronches sont cylindriques et peuvent être localisées (2/3 des cas) ou diffuses (1/3 des cas). Elles sont

souvent reconnues dans les années qui précèdent l'atteinte articulaire. Les symptômes cliniques et l'imagerie n'ont pas de spécificité. Elles sont souvent latentes, découvertes lors d'une TDM.

L'atteinte inflammatoire prédominante des bronches distales (bronchiolite cellulaire) se manifeste par la présence de micronodules de topographie centrolobulaire. Les bronchioles pathologiques peuvent apparaître comme de petites formations tubulées ou branchées, qui, associées aux micronodules centrolobulaires, donnent un aspect d'arbre en bourgeon (aspect en V ou en Y). Les petites bronches peuvent être visibles en périphérie du fait d'une dilatation de leur lumière ou d'un épaississement de leur paroi. Les bronchiolites folliculaires sont décrites, principalement en cas de polyarthrite rhumatoïde et de syndrome de Gougerot-Sjögren. Elles sont en rapport avec une hyperplasie du tissu lymphoïde bronchique (BALT) ou muqueux (MALT), plus fréquemment au niveau des bifurcations des bronchioles. En TDM [24], les lésions associent des micronodules centrolobulaires, des images en « verre dépoli » et d'inconstants nodules infracentimétriques.

Une atteinte inflammatoire conduisant à une fibrose prédominante est responsable de la bronchiolite constrictive. Elle réalise sur le plan histologique une fibrose sous-muqueuse et/ou adventitielle péribronchiolaire. Les lésions prédominent au niveau des bronchioles membraneuses et se distribuent de manière plurifocale et non diffuse même dans les formes sévères. Cliniquement, l'atteinte se traduit par la survenue d'une dyspnée d'installation progressive. En TDM, l'aspect caractéristique est la présence de zones de faible atténuation (hypovascularisées), alternant avec des zones d'hyperatténuation (hypervascularisées) réalisant un aspect de perfusion en mosaïque. La réalisation d'un angio-scanner des artères pulmonaires dans les cas difficiles permet d'éliminer une embolie pulmonaire chronique. La coexistence d'une bronchiolite folliculaire, d'une bronchiolite constrictive, de lésions de pneumopathies organisées et de bronchiectasies est possible et fait discuter l'existence d'un continuum lésionnel entre ces atteintes.

3. Opacités alvéolaires :

3.1. Hémorragie alvéolaire :

L'hémorragie pulmonaire diffuse est définie par un saignement diffus d'origine capillaire pulmonaire dans les espaces aériens distaux. Le pronostic vital peut être mis en jeu par l'inondation alvéolaire ou l'étiologie sous-jacente. Le diagnostic est généralement évoqué devant une triade classique qui associe hémoptysie, anémie et syndrome de comblement alvéolaire diffus. La fibroscopie bronchique élimine une hémorragie localisée et permet la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire. Celui-ci permet d'affirmer le diagnostic en montrant la présence d'hématies ou de macrophages chargés d'hémosidérine (sidérophages). En TDM, la lésion principale est le « verre dépoli » et les condensations alvéolaires à prédominance centrale et basale. Ces anomalies ne s'accompagnent pas de cardiomégalie, ni de signe d'hypertension veineuse pulmonaire. Un aspect en mosaïque avec lignes septales peut s'observer au bout de quelques jours traduisant la résorption lymphatique de l'hémorragie. Cet aspect peut s'associer à la présence d'un épaissement péri-broncho-vasculaire et d'adénopathies. Lorsque la pathologie devient chronique, une fibrose interstitielle peut se voir, avec exceptionnellement la présence de micronodules centro-lobulaires denses traduisant une hémosidérose.

3.2. Condensations alvéolaires :

Les condensations alvéolaires non systématisées sont des opacités en plages à contours mal définis, souvent multifocales et associées à du « verre dépoli » et parfois excavées. Elles ont des significations variées : pneumopathie organisée, infiltrat à éosinophiles du parenchyme pulmonaire dans l'angéite granulomateuse de Churg et Strauss, hémorragie alvéolaire dans la granulomatose nécrosante de Wegener, infarctus pulmonaire dans le cas d'un syndrome des anticorps antiphospholipides, pneumopathie organisée. La localisation sous-pleurale et basale des condensations, leur forme triangulaire à base pleurale, ou la présence d'un centre plus clair, doivent faire discuter un infarctus pulmonaire ou une pneumopathie organisée. Le caractère migrateur des condensations doit faire discuter en priorité dans le contexte une infiltration

éosinophilique, une pneumopathie organisée, une hémorragie alvéolaire ou un lymphome pulmonaire de bas grade.

3.3. Nodules :

Les nodules mesurent de 5 à 20 mm de diamètre et les masses pulmonaires mesurent plus de 20 mm de diamètre. Ces lésions sont uniques ou multiples. Ils peuvent être excavés. Elles prédominent souvent dans les territoires supérieurs et moyens et en périphérie du poumon. Ils sont fréquents dans les vascularites granulomateuses et surtout dans la granulomatose de Wegener où ils constituent le principal signe radiographique. Ils sont relativement fréquents dans la polyarthrite rhumatoïde [4] et plus rares dans le lupus érythémateux disséminé et dans les pneumonies organisées de certaines connectivites. Ils peuvent également se voir dans l'angéite granulomateuse allergique de Churg et Strauss, la granulomatose nécrosante sarcoïdienne et dans certaines vascularites non granulomateuses comme la maladie de Behçet. La présence de nodules doit faire discuter une infection à mycobactérie ou à germe à croissance lente, une néoplasie, une amylose. Le caractère angiocentré des nodules à la TDM, en rapport avec une branche artérielle pulmonaire, et la présence d'un halo de « verre dépoli » sont décrits dans la granulomatose de Wegener.

3.4. Kystes pulmonaires :

Les kystes pulmonaires sont objectivés en cas du syndrome de Gougerot-Sjogren (3-46%). Ils peuvent être isolés ou associés à une PIL, à une amyloïde ou à un lymphome [25].

4. Atteinte pleurale:

L'atteinte pleurale est classique dans les connectivites, mais pose rarement un problème clinique. Il s'agit le plus souvent d'épanchement dans le lupus érythémateux systémique, associé à des épaissements pleuraux dans la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie. Dans les vascularites, les épanchements pleuraux sont également fréquents dans la maladie de Wegener

et l'angéite granulomateuse de Churg et Strauss. L'atteinte pleurale est fréquemment la conséquence d'une atteinte pulmonaire associée atteignant les régions sous-pleurales (nodules rhumatoïdes [26], infection, infarctus) ou, en cas de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, de l'augmentation de la pression interstitielle pulmonaire. Il peut également s'agir d'augmentation de la perméabilité capillaire par un processus inflammatoire (syndrome de Sjögren [27], sclérodermie), d'un mécanisme immunologique (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, angéite granulomateuse de Churg et Strauss) ou d'un syndrome cave avec augmentation de la pression pleurale (maladie de Behçet).

5. Atteinte vasculaire :

L'hypertension pulmonaire peut compliquer surtout la sclérodermie, mais est possible en cas de connectivites mixtes, de lupus érythémateux systémique, et est plus rare dans les autres connectivites. Elle est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à 25 mmHg au repos (ou 30 mmHg à l'effort) au cathétérisme cardiaque droit. Les mécanismes spécifiques du développement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) sont encore mal connus, mais un certain nombre d'anomalies biologiques ont été décrites, pouvant participer au remodelage des artères pulmonaires et des artérioles précapillaires de petit calibre (prolifération des cellules musculaires lisses et endothéliales), ainsi qu'à la vasoconstriction des artérioles pulmonaires [28, 29]. Cependant d'autres mécanismes sont possibles : hypertension postembolique, atteinte cardiaque, atteinte pulmonaire fibrosante, phénomène vasomoteur équivalent d'un syndrome de Raynaud. Dans les vascularites, l'atteinte est rapportée dans la maladie de Takayasu et dans la maladie de Behçet.

En TDM, les artères pulmonaires proximales sont hypertrophiées, mesurant plus de 30 mm pour le tronc pulmonaire et plus de 25 mm pour les artères pulmonaires droite et gauche.

Dans le parenchyme pulmonaire, l'augmentation de calibre des artères peut être affirmée lorsque leur diamètre est supérieur à celui de la bronche homologue. Les cavités droites sont

augmentées de volume. La densité du parenchyme pulmonaire peut être hétérogène du fait de la juxtaposition de zones claires hypovasculaires et de zones denses dues à la redistribution vasculaire. La présence d'un épanchement péricardique est un bon signe prédictif positif d'HTAP [30]. La présence d'anévrysmes artériels pulmonaires doit faire évoquer en priorité une maladie de Behçet [31].

6. Atteinte musculaire :

La myopathie diaphragmatique est responsable d'un syndrome restrictif extrapulmonaire avec diminution des volumes, alors que la capacité de transfert de l'oxyde de carbone est normale. L'examen radiologique confirme le diagnostic en montrant l'anomalie de position et de motilité de la coupole atteinte. La coupole est surélevée et les sinus périphériques sont étroits et profonds. La motilité de la coupole atteinte est diminuée, nulle ou paradoxale. Lorsque l'anomalie de motilité n'est pas évidente en respiration calme, elle peut être sensibilisée par le sniff test ou test du reniflement. La myopathie diaphragmatique retentit sur la ventilation des bases qui est perturbée. Les atélectasies basales en bande sont le symptôme radiologique le plus manifeste de cette perturbation. Le diagnostic radiographique est particulièrement difficile lorsque la paralysie est bilatérale. Il faut alors évaluer simultanément les mouvements du diaphragme et de la paroi thoracique pour constater que le diaphragme descend au cours de l'expiration. Le shrinking lung syndrome [27] est une complication rare du lupus érythémateux systémique et du syndrome de Gougerot-Sjögren associé au lupus. Ce syndrome associe une dyspnée inexplicée, un syndrome restrictif et une élévation d'un hémidiaphragme. Les mécanismes physiopathologiques sont mal compris.

7. Pathologie néoplasique :

Un cancer broncho-pulmonaire de type bronchiolo-alvéolaire, mais aussi adénocarcinome ou à petites cellules, peut compliquer une sclérodémie ancienne, plus rarement

une dermatomyosite ou une polyarthrite rhumatoïde. L'attention doit être attirée par une masse ou une opacité focale. Dans la sclérodémie, l'existence d'une fibrose pulmonaire objectivée en TDM ne semble pas augmenter le risque d'apparition d'une tumeur solide [32].

Les lymphoproliférations sont une complication fréquente puisque 5 % des patients avec un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif vont développer un lymphome de type B extra-ganglionnaire du MALT dans 75 % des cas. Il se manifeste par une ou des condensations alvéolaires, des nodules pulmonaires, du « verre dépoli », parfois associés à un épanchement pleural et à de rares adénopathies médiastinales. La responsabilité du méthotrexate est évoquée [33].

II. LES CONNECTIVITES :

Les connectivites font référence à un groupe hétérogène de maladies inflammatoires, qui ont comme point commun des désordres immunitaires responsables d'altération des composants du tissu conjonctif en divers sites anatomiques. L'atteinte pulmonaire est un problème fréquemment reconnu comme une cause importante de morbidité et de mortalité.

Tous les compartiments anatomiques du poumon peuvent être atteints selon des combinaisons variables: les voies aériennes de la trachée aux bronchioles, les vaisseaux, l'interstitium, la plèvre et le diaphragme. Les deux manifestations les plus spécifiques des connectivites sont l'hypertension artérielle pulmonaire et les maladies interstitielles du poumon.

1. SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une exocrinopathie auto-immune caractérisée sur le plan clinique par l'association d'une kératoconjunctivite sèche, d'une xérostomie et de manifestations générales de nature immuno-inflammatoire.

Le syndrome sec est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire majoritairement CD4, de la plupart des glandes exocrines, affectant principalement les glandes lacrymales et salivaires, entraînant des altérations progressives du parenchyme glandulaire [34].

Le SGSP est la plus fréquente des connectivites après la PR, sa prévalence varie de 0,04% à

4,8% selon les critères de classification utilisés [35].

Il existe une prédominance autour de la ménopause chez les femmes 75% [36], et entre 30 et 45 ans dans la population générale [37].

1.1. SIGNES CLINIQUES :

L'atteinte glandulaire est le principal mode de révélation de la maladie s'exprimant par une xérostomie et/ou une xérophtalmie. Plus rarement, c'est une manifestation extra glandulaire qui est inaugurale. [38]

a. MANIFESTATIONS GLANDULAIRES :

a.1. Xérophtalmie :

Les symptômes oculaires doivent être recherchés de façon systématique par un interrogatoire orienté. Les signes les plus évocateurs sont : une sensation de brûlures oculaires, une impression de corps étranger ou de sable intra oculaire, une sensation de sécheresse oculaire avec absence de larmes sous l'influence d'agents irritants.

a.2. Xérostomie :

Les signes les plus caractéristiques sont une sensation de bouche sèche, pâteuse, gênant parfois l'élocution, la mastication et la déglutition des aliments secs [34, 38, 39, 40].

Cette sécheresse buccale aboutit à des complications bucco-dentaires.

Une tuméfaction parotidienne sensible, bilatérale et symétrique peut être observée.

b. MANIFESTATIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES:

La polyarthrite est certainement la plus fréquente de ses manifestations touchant 50 à 80% des patients. Il s'agit le plus souvent d'une polyarthrite distale, bilatérale et symétrique [34, 41].

L'atteinte musculaire est plus rare, touchant environ 10% des patients et se limite en règle à des myalgies sans déficit musculaire, ni myolyse biologique.

Le phénomène de Raynaud : sa fréquence varie de 30 à 50%. Il est plus souvent d'apparence banale, les ulcérations ou nécroses digitales étant exceptionnelles sauf en cas de

cryoglobulinémie [38].

c. MANIFESTATIONS CUTANÉES: [34]

A côté de la xérodermie, les lésions de vascularite cutanée compliquent l'évolution de la maladie chez 25% des malades. Il s'agit dans la plupart des cas d'un purpura vasculaire typique.

d. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES: [42, 43]

d.1. Manifestations neurologiques périphériques :

Sa fréquence varie de 10 à 50% des patients si l'atteinte neurologique périphérique est systématiquement recherchée.

La polyneuropathie axonale distale symétrique sensitivo-motrice ou sensitive pure, c'est la plus fréquente (50% des cas) de ces manifestations.

d.2. Les manifestations neurologiques centrales : sont diverses et restent moins fréquentes.

e. MANIFESTATIONS RENALES: [40, 44]

L'expression la plus fréquente de la néphropathie interstitielle du SGS est une acidose tubulaire distale souvent latente.

f. MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES:

L'atteinte pulmonaire est le plus souvent infraclinique et associe différents mécanismes : infiltration lymphocytaire des glandes exocrines et des tissus, activation lymphocytaire B responsable de lymphome pulmonaire, dysfonction du système nerveux autonome aboutissant à l'assèchement des sécrétions dans les voies aériennes et à de fréquentes infections bronchopulmonaires. L'atteinte bronchiolaire peut être de type folliculaire ou de type lymphocytaire. L'atteinte constrictive ou les pneumopathies organisées sont rares. Les différents tableaux clinico-paracliniques peuvent être représentés par [45]: une toux chronique; des infections respiratoires récurrentes; des dilatations des bronches et une atteinte bronchiolaire

avec trouble ventilatoire obstructif.

L'atteinte pulmonaire infiltrante diffuse est le plus souvent une PINS, essentiellement sur un mode fibrosant[46]. Cependant, les autres types histologiques de PID peuvent être également observés. Le syndrome de Gougerot-Sjögren est la maladie auto-immune la plus fréquemment associée à une PIL. L'évolution vers la fibrose pulmonaire étendue et vers une insuffisance respiratoire est observée dans un tiers des cas.

L'atteinte pulmonaire en TDM est observée dans 34 % des cas chez 89 % des patients avec symptômes respiratoires. Les lésions élémentaires les plus fréquentes sont : les opacités en « verre dépoli » (11-92 %), les épaississements des parois bronchiques (8-68 %), les nodules centrolobulaires (6-29 %), les bronchiectasies (5-46 %), les condensations (2-25 %) et le « rayon de miel » (8-25 %) [47, 48]. Ces lésions prédominent au niveau des régions périphériques et basales. La présence de kystes (3-46 %) est possible [46, 49]. Elle peut être isolée ou associée à une PIL, à une amyloïdose ou à un lymphome [25]. La TDM permet de distinguer des aspects de PINS (55 %), de PIC (13 %), de bronchiolite (13 %), des kystes isolés (10 %) et de PIL (3 %)[50]. Certains auteurs différenciaient trois tableaux corrélés aux données fonctionnelles: les formes avec atteinte des voies aériennes (54 %, syndrome obstructif), les formes avec fibrose pulmonaire (20 %, syndrome restrictif et diminution de la capacité de transfert du monoxyde de carbone) et les formes ayant un aspect évocateur de PIL (14 %, syndrome restrictif et diminution de la capacité de transfert du monoxyde de carbone)[50]. L'atteinte pleurale et l'HTAP sont rares.

Les complications évolutives peuvent être une amylose pulmonaire et/ou la survenue de lymphome. Les lymphoproliférations sont une complication fréquente puisque 5 % des patients avec un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif vont développer un lymphome B extraganglionnaire du MALT (75 % des cas).[25]

Dans notre série, 13 patients ont un SGS dont 7 ont un SGS primitif et 6 ont un SGS secondaire. Quatre des patients ayant un SGS primitif ont une PID. L'EFR montrait un syndrome mixte chez un patient, un syndrome restrictif dans 1 cas et une atteinte des petites voies aériennes dans un autre cas. Trois des patients ayant un SGS secondaire ont une PID dont un

avec atteinte des petites voies aériennes à l'EFR. Aucun cas de complication lymphomateuse ni d'amylose n'a été noté chez nos patients.

1.2. EVOLUTION : [51, 52]

Les modalités évolutives sont variables :

- Le SGS est une maladie d'évolution habituellement lente se faisant vers la stabilisation ; certaines formes s'éteignent même spontanémentne laissant qu'un syndrome sec séquellaire,
- Des poussées de remissions sont possibles,
- Des complications sont possibles :
 - Complications oculaires et stomatologiques (kératoconjonctivite, abcès parotidiens, surinfection de la cavité buccale...)
 - Complications extra-glandulaires systémiques : à type de manifestations viscérales graves, d'endocardites d'Osler à porte d'entrée dentaire...
 - Complication lymphomateuse : elle doit rester la hantise duSGS, car c'est la complication la plus sévère. Le risque de survenue d'un lymphome au cours du SGS est 44 fois supérieur à celui de la population générale.

1.3. DONNEES PARA-CLINIQUES :

a. ANOMALIES BIOLOGIQUES : [34, 40, 53]

Les leucopénies s'observent une fois sur deuxavec une lymphopénie. On observe parfois une anémie hémolytique et une thrombopénie auto-immune. L'augmentation de la vitesse de sédimentation est fréquente liée à la présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale présente dans 80% des cas.

b. ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES : [54, 55, 56]

b.1. Facteur rhumatoïde :

Il peut être aussi fréquent dans les SGS associés ou non à une polyarthrite rhumatoïde.

b.2. Anticorps antinucléaires :

Il a été isolé dans le SGS deux anticorps antinucléaires dirigés contre les antigènes solubles du noyau : le Ro/SS-A et le La/SS-B. L'anti-SS-B serait plus spécifique que l'anti-SS-A. Ils sont retrouvés par immunofluorescence dans plus d'un cas sur deux, que le SGS soit primaire ou secondaire.

c. Les examens explorant les glandes salivaires et lacrymales :

c.1. TEST DE SCHIRMER :

On accroche au bord palpébral inférieur et externe une bandelette de papier buvard standardisée. Il existe une hyposécrétion lacrymale si moins de 5 millimètre de la bandelette ont été humectés par les larmes au bout de 5 minutes. Ce test connaît environ 20% de faux positifs ou négatifs. [38, 55, 57]

c.2. La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) :

L'étude histologique des glandes salivaires est l'examen déterminant tant pour le diagnostic du SGS que pour sa classification [58].

– **Classification histologique de CHISHOLM ET MASSON**

Quatre grades sont à considérer pour l'infiltrat lympho-histiocytaire :

- **GRADE 0** : Pas d'infiltrat inflammatoire
- **GRADE I** : Infiltrat inflammatoire diffus discret.
- **GRADE II** : Infiltrat inflammatoire diffus modéré ayant moins de 50 cellules par champ de 4 mm².
- **GRADE III** : Infiltrat inflammatoire nodulaire amas ayant plus de 50 cellules par

champ de 4 mm².

- **GRADE IV** : Plusieurs infiltrats inflammatoires par champ de 4 mm²

Seuls les grades III et IV sont spécifiques du SGS.

1.4. DIAGNOSTIC:

a. DIAGNOSTIC POSITIF: [59]

La démarche diagnostique habituelle du SGS peut se résumer en 4 temps essentiels :

- Premier temps: reconnaître le syndrome sec, en particulier dans sa forme oculaire (xérophtalmie) et buccale (xérostomie).
- Deuxième temps : rechercher les éléments d'une connectivite ou de toute autre maladie auto-immune définie, ce qui permettra de définir le caractère primitif ou secondaire du SGS.
- Troisième temps : faire une étude histologique des glandes salivaires accessoires.
- Quatrième temps : évaluer la présence ou non de manifestations extraglandulaires dont certaines pouvant compromettre le pronostic vital.

b. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :[38]

Le SGS peut être primitif ou secondaire associé à une connectivite ou à une autre maladie auto-immune.

1.5. Critères diagnostiques :

Tableau VII : Critères européens modifiés 2002 du syndrome de Gougerot-Sjögren [60].Annexe 2 (Ces critères ont une spécificité de 96% et une sensibilité de 94% pour le diagnostic de SGS primitif ; et une spécificité de 97% et une sensibilité de 90% pour le diagnostic de SGS secondaire)

- 1- Symptômes buccaux : réponse positive à au moins une des questions suivantes :
 - a. sensation quotidienne de sécheresse buccale pendant plus de 3 mois
 - b. gonflement persistant ou récurrent des glandes parotides chez l'adulte
 - c. nécessité de boire fréquemment des liquides pour permettre la déglutition des aliments
- 2- Signes oculaires
 - a. test de Schirmer pathologique : moins de 5 mm en 5 minutes (sans anesthésie)
 - b. test au Rose Bengale ou autre colorant pathologique (score supérieur ou égal 4 selon van Bijsterveld)
- 3- Signes histologiques : sialadénite lymphocytaire appréciée par un expert anatomopathologiste, comportant au moins un foyer lymphocytaire pour 4 mm² de tissu glandulaire. Un foyer lymphocytaire est adjacent à une zone de muqueuse normale et doit comporter au moins 50 lymphocytes. Ceci correspond à un score de Chisholm supérieur ou égal à 3
- 4- Atteinte objective des glandes salivaires, définie par au moins un test pathologique
 - a. flux salivaire non stimulé < 1,5 ml en 15 minutes
 - b. sialographie parotidienne montrant des atélectasies diffuses sans obstruction des canaux principaux
 - c. retard de capture, ou faible concentration, ou retard de sécrétion du traceur sur la scintigraphie salivaire
- 5- Présence d'auto-anticorps anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La) ou les deux

Le SGS primitif est défini par :

la présence de 4 des 6 critères dont le critère histologique ou le critère sérologique ou la présence d'au moins 3 des 4 critères objectifs (items 3, 4, 5 ou 6)

Le SGS secondaire est défini par la présence du critère 1 ou 2, et deux des critères 3, 4 ou 5, chez un patient ayant une maladie associée (autre connectivite)

Le diagnostic de SGS est exclu en cas de :

- irradiation cervicofaciale
- hépatite C chronique
- SIDA
- lymphome préexistant
- sarcoïdose
- réaction du greffon contre l'hôte
- utilisation de médicaments anticholinergiques (après au moins 4 demi-vies)

2. La sclérodermie systémique :

La sclérodermie systémique (du grec « scleros » = dur et « derma » = peau) est une maladie du tissu conjonctif interstitiel et vasculaire associée à des anomalies du système immunitaire conduisant à une fibrose de la peau et/ou des organes internes. Il s'agit d'une maladie rare et hétérogène.

2.1. Physiopathologie :

Les mécanismes physiopathologiques de la sclérodermie systémique sont multifactoriels. La production accrue de protéines de la matrice extracellulaire par les fibroblastes résulte d'interactions anormales entre les cellules endothéliales, les cellules mononucléées et les fibroblastes, dans un contexte d'hyperréactivité vasculaire et d'hypoxie tissulaire [61,62]. Plusieurs hypothèses étiologiques ont été suggérées: prédisposition génétique, implication des facteurs environnementaux et plus récemment, microchimérisme.(Figure13)

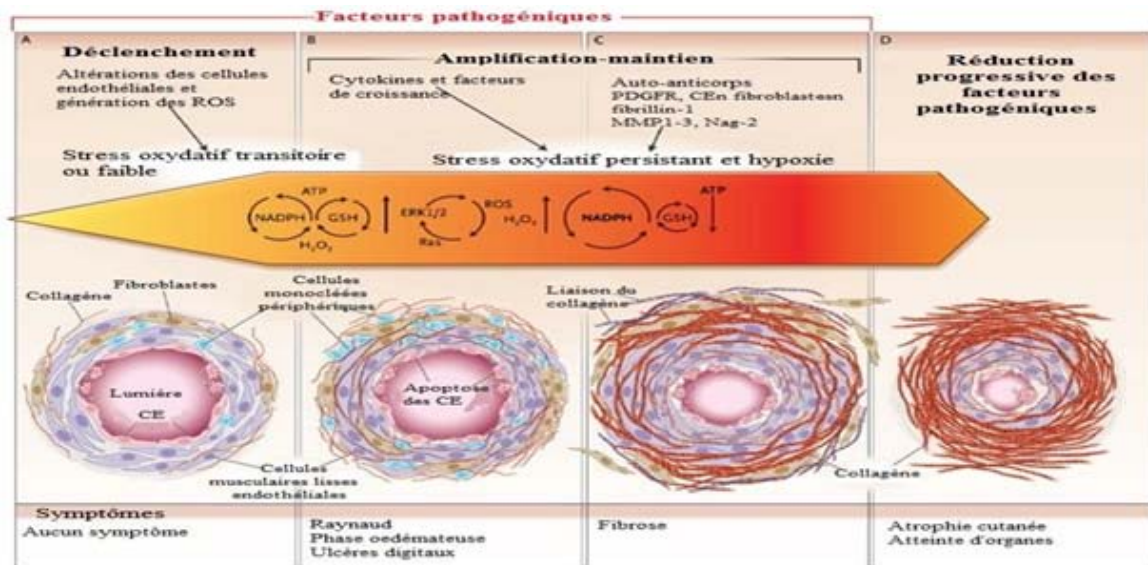


Figure 13 : Lésions lors des différentes étapes de la sclérodermie [63].

- A : l'atteinte microvasculaire est précoce lors de la pathogenèse de la ScS caractérisée par des lésions des cellules endothéliales (CE), la prolifération des couches basales, le piégeage occasionnel des cellules mononucléées sanguines périphériques dans la paroi vasculaire, et des infiltrats mononucléaires périvasculaires. Les CE présentent des signes d'apoptose. Les espèces réactives d'oxygène (ROS) pourraient être les agents déclencheurs de ce stade. Bien que de faibles niveaux de ROS soient nécessaires pour la fonction vasculaire normale, une production excessive est responsable de dommages fonctionnels et structurels.
- B : la production incontrôlée de ROS active les cellules mésenchymateuses locales, induisant chimiotactisme, prolifération, production de matrice extracellulaire et libération de cytokines et de facteurs de croissance amplifiant le mécanisme inflammatoire. Un circuit autocrine maintient les ROS à des niveaux élevés en raison de la diminution de la demi-vie des récepteurs de cytokines. Des anomalies structurelles et fonctionnelles intra-vasculaires et de la paroi des vaisseaux se produisent, conduisant aux manifestations cliniques.
- C : cette étape est dominée par la fibrose, des troubles de l'architecture viscérale, la raréfaction des vaisseaux sanguins, et par conséquent l'hypoxie, ce qui contribue au maintien de la fibrose
- D : une fois que les cellules mésenchymateuses subissent une apoptose ou que les mécanismes responsables de leur activation s'atténuent, le tableau clinique est dominé par l'atteinte des organes internes.

2.2. Manifestations cliniques:

La sclérodermie systémique associe une atteinte cutanée et une atteinte viscérale variable responsable de la gravité de la maladie.

a. Manifestations cutanées:

a.1. Phénomène de Raynaud:

C'est un phénomène vasospastique paroxystique des extrémités déclenché par le froid ou les émotions et atteignant habituellement les doigts des mains de façon bilatérale parfois les orteils, les nez et les oreilles.

Le phénomène de Raynaud se reconnaît cliniquement par la succession de trois phases :

- une phase dite « syncopale » caractérisée par un vasospasme rendant les doigts blancs, insensibles et froids.
- A cette phase succède la phase dite « asphyxique » avec une cyanose et des paresthésies des doigts.
- La troisième phase est dite « érythémalgique », inconstante, correspondant à une hyperhémie des doigts (**Figure 14**) Il s'agit de la première expression de l'altération vasculaire endothéliale. L'examen minutieux de la sertissure de l'ongle permet fréquemment d'observer les mégacapillaires à l'œil nu (**Figure 14**).



Figure 14: figure à droite : phénomène de Raynaud de la main [64].

Figure à gauche : Mégacapillaires bien visibles à l'œil nu à la sertissure de l'ongle [65]

Le phénomène de Raynaud est retrouvé dans 95% des cas de sclérodémie systémique [46] et constitue habituellement le premier signe de la maladie.

Dans notre étude le phénomène de Raynaud était présent chez 100% des patients, ce qui concorde avec les données de la littérature.

a.2. Sclérose cutanée:

L'atteinte de la peau est bilatérale et symétrique. Elle débute initialement aux mains et se réalise un tableau de sclérodactylie. Les doigts sont d'abord œdématiés et boudinés puis la peau devient épaisse, tendue, dure et infiltrée.

Au visage, la sclérose entraîne une disparition des rides avec un faciès figé et une limitation d'ouverture buccale qui constitue un gêne pour l'alimentation et les soins dentaires.

La sclérose cutanée peut secondairement s'étendre à l'ensemble du corps et s'accompagner de troubles pigmentaires.

L'extension cutanée s'évalue habituellement avec le score de Rodnan modifié [67]. Il cotait la possibilité de plisser la peau de 0 (absence de sclérose) à 3 (sclérose adhérente au plan profond) en différentes zones du corps (17 sites). La somme des chiffres indique un nombre qui définit le score de Rodnan pouvant varier de 0 à 51, (Figure 15)

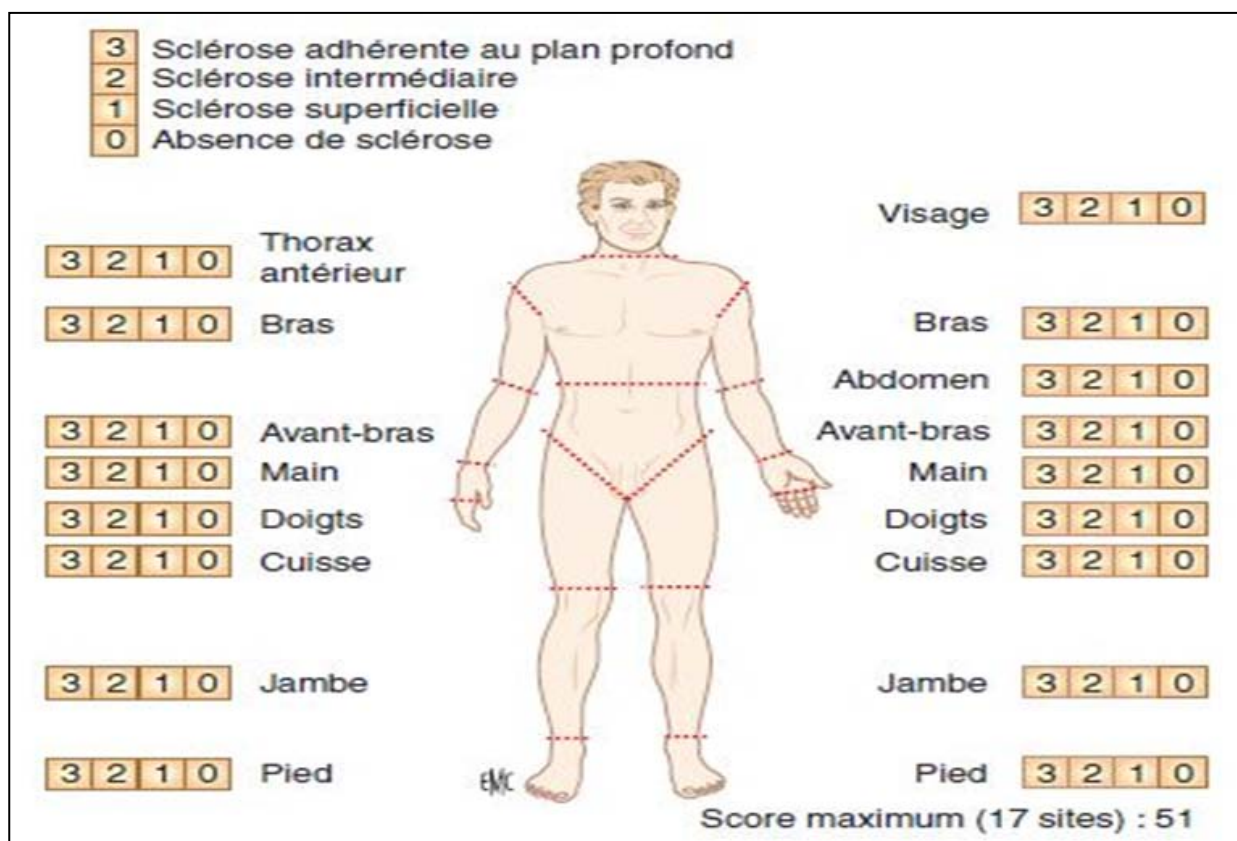


Figure 15: Score de Rodnan modifié [64].

a.3. Ulcères digitaux UD:

Les ulcérations sont en général très douloureuses et s'associent à des troubles trophiques des ongles par ischémie chronique du lit unguéal. Ces ulcérations sont de cicatrisation difficile et peuvent se compliquer d'infection ou de gangrène. Lorsqu'elles cicatrisent, elles laissent place à des dépressions cupuliformes caractéristiques.

Les UD sont une manifestation fréquente de la Sclérose Scléreuse et sont retrouvés chez environ un patient sur deux [68].

a.4. Télangiectasies:

Les télangiectasies sont des signes cutanés extrêmement fréquents lors de la Sclérose Scléreuse, elles se localisent principalement sur le visage et les mains mais peuvent également se retrouver sur les muqueuses.

a.5. Calcinose cutanée:

Ils s'agit de nodules ou de masses sous-cutanées en règle générale qui prédominent au niveau des zones exposées à des microtraumatismes telles les doigts, les avant-bras et les coudes (Figure 16). Les lésions prennent l'aspect d'ulcérations douloureuses chroniques laissant sourdre par intermittence une bouillie crayeuse. Le risque principal est le passage à la chronicité.

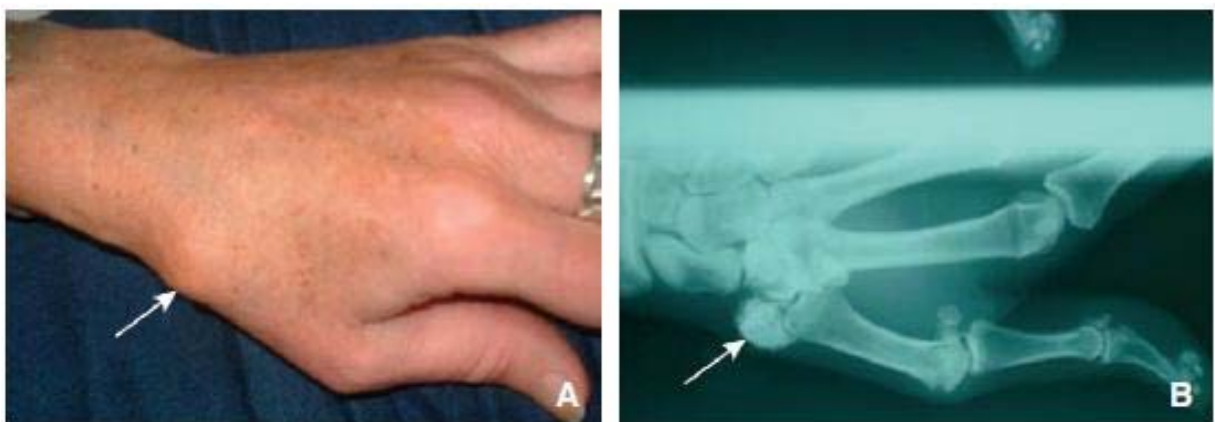


Figure 16 : Lésion decalcinose (A, flèche) visible sur la radiographie conventionnelle (B, flèche) [69]

b. Manifestations muqueuses:

Le syndrome sec fait partie des signes cliniques de la Sclérose systémique avec xérostomie et xérophtalmie. Ils s'agit, soit d'un réel syndrome de Gougerot-Sjögren avec anticorps anti-SSA positifs associés à la Sclérose, soit d'un syndrome sec non auto-immun par fibrose des glandes salivaires. Dans une étude prospective concernant 133 patients ayant une Sclérose, un syndrome sec a été noté dans 68% des cas [70].

c. Manifestations digestives:

L'atteinte digestive est fréquente chez la plupart des patients atteints de Sclérose. L'ensemble du tube digestif est concerné, de l'œsophage jusqu'à l'rectum.

L'œsophage est l'organe du tractus digestif le plus fréquemment atteint (70-80%), cette atteinte est liée à une hypomotilité avec diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage. Tous les patients présentant une manométrie œsophagienne normale doivent ensuite bénéficier d'une endoscopie digestive haute à la recherche de complications de RGO (œsophagite, endobrachyœsophage). Le reflux peut être à l'origine d'une aggravation des signes pulmonaires par inhalation.

L'atteinte de l'intestin grêle est responsable de deux complications majeures de la maladie; ils s'agit de la malabsorption et du syndrome pseudo-occlusif.

L'atteinte colique est rarement au premier plan. Elle se manifeste dans la majorité des cas par une constipation et un météorisme abdominal parfois sévères [71].

Les atteintes ano-rectales sont fréquentes et se traduisent, en règle générale, par la survenue d'une incontinence fécale.

d. Manifestations cardiaques:

L'atteinte cardiaque de la Sclérose conditionne à elle seule une partie du pronostic de la maladie. Les atteintes sont multiples et assez peu spécifiques [72], elles sont

principalement dépistées par l'électrocardiogramme, l'échographie cardiaque bidimensionnelle et l'enregistrement électro-cardiographique de 24 heures.

Une atteinte cardiaque symptomatique est retrouvée chez 15% des patients ayant une ScS diffuse [73].

Cette atteinte cardiaque est secondaire, le plus souvent, faisant suite à une hypertension artérielle pulmonaire ou à une fibrose pulmonaire à l'origine d'une dilatation progressive des cavités droites, aboutissant parfois à un tableau d'insuffisance cardiaque. L'atteinte cardiaque peut aussi être la conséquence d'une hypertension artérielle due à une néphropathie à l'origine d'une cardiomyopathie hypertrophique ventriculaire gauche.

e. Atteinte rénale:

La manifestation rénale principale de la ScS est la crise rénale sclérodermique (CRS), survenant chez 2% à 5% des patients [74, 75].

Elle est définie par la survenue au cours de la ScS d'une hypertension artérielle sévère et/ou d'une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique souvent à la suite d'un traitement par corticoïdes à fortes doses.

La CRS, auparavant responsable de plus de la moitié des évolutions mortelles de la ScS, a vu son pronostic complètement modifié par l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion [76].

f. Manifestations musculo-squelettiques:

Une atteinte articulaire peut être la présentation initiale de la ScS, et plus de 50% des patients ont des plaintes articulaires au cours de l'évolution de leur maladie. Des arthralgies et une raideur des doigts, mains et poignets prédominent mais des synovites sont possibles. Les rétractions digitales en flexion, source de gêne fonctionnelle importante, apparaissent en général après plusieurs années d'évolution.

Les friction tendineuses sont fréquentes et caractéristiques des formes diffuses.

Les manifestations musculaires associées à la ScS sont fréquentes, avec une prévalence

rapportéede16%à80%[77].Ilpeuts'agirde simples myalgiesoude façonplussignificatived'unefaiblessemusculaire.

g. Atteintedusystème nerveux:

Elle toucheraitenviron10%dessujetsatteintsdeScS.Ellesemanifesteparuntableaudeneuropathiepériphérique, ou paruneatteinte despaires crâniennes.

Unsyndromeducanal carpien oudesérythroméalgiesontégalementpossibles.

h. Manifestationspulmonaires:

Les manifestations pulmonaires les plus fréquentes sont les PID et l'hypertension pulmonaire, principales causes de mortalité. On distingue deux phénotypes de la maladie en fonction de l'extension cutanée limitée ou diffuse. La forme à extension limitée concerne 60 % des patients sclérodermiques et réalise une sclérose cutanée distale touchant la face et épargnant le tronc et les membres. La forme à extension diffuse concerne 40 % des patients sclérodermiques et réalise une sclérose cutanée proximale épargnant le tronc. L'atteinte pulmonaire peut grever l'évolution des deux types avec cependant deux nuances :

L'atteinte interstitielle est plus fréquente dans les formes diffuses et l'HTP est plus fréquente dans les formes limitées et lesyndrome de CREST. Ce syndrome est une forme particulière desclérodermie qui associe des calcifications sous-cutanées (C), un syndrome de Raynaud (R), des anomalies oesophagiennes (O), une sclérodactylie (S) et des télangiectasies (T).

L'existence d'une microangiopathie en capillaroscopie et laprésence d'anticorps antinucléaires dans 90 à 100 % des cas sont de bons arguments en faveur du diagnostic. Parmi les autoanticorps spécifiques de la sclérodermie, les anticorps antitopo- isomérase 1 (anti-Sc170), 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 anticorps anticentromères sont plus fréquemment associés aux formes cutanées limitées de la maladie et rarement mis en évidence chez des malades ayant une PID de sclérodermie systémique.

La sclérodermie est la connectivite où l'on rencontre le plusde PID [78] ; en effet, la

fibrose interstitielle a été retrouvée dans 75 à 100 % des séries autopsiques, mais n'est observée en TDM que dans 25 % des cas [79, 80]. Il n'existe pas de recommandations claires quant à la faisabilité d'un dépistage des lésions débutantes par TDM [81]. Il existe une bonne corrélation entre l'extension des lésions en TDM [82, 83] et la sévérité de l'atteinte fonctionnelle. L'aspect histologique le plus fréquent est celui d'une PINS et notamment de type fibrosante, et ce quel que soit le phénotype de la sclérodermie [3, 84, 85]. Les principaux éléments du pronostic sont une PID d'emblée sévère, des critères cliniques (dyspnée, râles crépitants), fonctionnels respiratoires, tomодensitométriques, ou l'apparition d'une hypertension pulmonaire.

Chez la majorité des patients, les anomalies observées sont [10,83, 86, 87] :

- Les plages de « verre dépoli » (74–100 %) ;
- Les réticulations intralobulaires (74–90 %) ;
- Les bronchiectasies et bronchiolectasies (68–76 %) ;
- Le « rayon de miel » (30–40 %).

Les condensations (33 %) sont rares et peuvent faire suspecter une pneumonie organisée [88]. L'existence d'une fibrose pulmonaire objectivée en TDM ne semble pas augmenter le risque d'apparition d'une tumeur solide [32]. Une extension des lésions dépassant 20 % du volume pulmonaire couplée à une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) a une valeur pronostique importante [89]. Lors du suivi des patients, les lésions progressent vers les sommets avec substitution du « verre dépoli » par du « rayon de miel » et des bronchiectasies [90]. La prévalence de l'hypertension pulmonaire est de l'ordre de 18 % et son pronostic est sombre. Elle survient généralement tardivement dans l'histoire de la maladie [29]. Elle peut être secondaire à la destruction parenchymateuse et à l'atteinte fonctionnelle associée ou l'atteinte vasculaire pulmonaire peut être primitive, et associer vasoconstriction, remodelage vasculaire pulmonaire et phénomènes de thrombose in situ.

Dans notre série, l'atteinte respiratoire a été notée chez 2 patientes. La première présente une fibrose pulmonaire en rayon de miel au niveau des bases et en verre dépoli sur le reste des deux

champs pulmonaires et la deuxième patiente présente une fibrose pulmonaire bilatérale associée à une DDB bilatérale. La sclérodermie était cutanée limitée chez les 2 patientes avec un bilan immunologique positif chez la première fait des AAN(+) et des AC anti Scl 70 (+) et négatif chez la deuxième.

2.3. Examens complémentaires:

a. Anomalies immunologiques : (Tableau VIII)

Tableau VIII: Intérêt diagnostique des anticorps antinucléaires [91].

Auto-anticorps	Aspect de la fluorescence	Correspondance clinique	Fréquence Dans la littérature
Anti-centromère	Moucheté	ScS limitée HTAP	20-30% [75,76]
Anti-topo- isomérase I	Homogène parfois nucléolaire	ScS diffuse PID sévère HTAP	30-70% [77,78,79]
Anti-U1-RNP	Nucléolaire moucheté	Sd de chevauchement Fibrose pulmonaire HTAP Atteinte articulaire	10-20% [78,80]
Anti-U3-RNP	Nucléolaire	ScS diffuse avec atteinte pulmonaire, hypertension pulmonaire, cardiaque, rénale et musculaire	4-8% [76,81]
Anti-ARN- Polymerase	Nucléolaire	ScS diffuse avec atteinte cardiaque et rénale	10-20% [76,82,83]
Anti-PM-Scl	Nucléolaire	Fibrose pulmonaire Myosite et arthrite	2-3% [76,81]
Anti-B23	Nucléolaire	ScS et HTAP	Rare [84,85]
Anti-histone	Homogène	ScS avec atteinte pulmonaire, cardiaque et rénale	Rare

b. Syndrome inflammatoire:

La présence d'un syndrome inflammatoire dans un contexte de sclérodermie systémique est fréquente et non spécifique.

c. Capillaroscopie unguéale:

La capillaroscopie unguéale est un examen non invasif réalisé à l'angle qui permet de mettre en évidence la microangiopathie distinctive de la ScS. (Figure 17)

Le paysage capillaroscopique caractéristique de la ScS est composé de capillaires géants ou mégacapillaires (diamètre supérieur à 50 µm), avec une diminution hétérogène de la densité capillaire et une désorganisation de l'arrangement des boucles capillaires aboutissant à un désert capillaroscopique.



Figure 17: À gauche: capillaroscopie normale - À droite: Capillaroscopie montrant des capillaires dilatés et tortueux (flèche), une destruction capillaire (tête de flèche), et une néovascularisation (étoile) [92]

2.4. Critères diagnostiques:

Tableau IX: Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism de la sclérodémie systémique 2013 [93].

Annexe 3

Item	Sous-item	Score
Sclérodémie cutanée proximale (critère suffisant)	--	9
Épaississement cutané des doigts (compter le score le plus élevé seulement)	-Doigts boudinés	2
	-Sclérodactylie	4
Lésions digitales pulpaire (compter le score le plus élevé seulement)	-Ulcère digital	2
	-Cicatrice déprimée	3
Télangiectasies	--	2

Anomalies à la capillaroscopie	--	2
Atteinte pulmonaire (score maximal de 2)	-HTAP -Pneumopathie interstitielle	2 2
Phénomène de Raynaud	--	3
Auto-anticorps: anticentromère, anti-topoisomérase I ou anti-ARN polymérase III	--	3

3. Le lupus érythémateux systémique :

3.1. Epidémiologie :

Le lupus érythémateux systémique touche neuf femmes pour un homme. [94] Il peut survenir à tout âge mais le plus souvent, il se manifeste entre 15 et 45 ans.

Sa fréquence est plus élevée chez les populations de race noires ou il réalise des formes sévères avec un taux de mortalité plus important.

L'incidence du lupus a été estimée à 7,3 pour 100 000 aux Etats-Unis, à 1,9 pour 100 000 en Grèce, à 4 pour 100 000 en Angleterre et à 4,8 pour 100 000 en Suède. [95]

3.2. Signes cliniques et paracliniques :

a. Manifestations cliniques :

a.1. *Manifestations dermatologiques :*

Elles sont révélatrices dans 25% des cas et peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années. [94]

❖ Lupus érythémateux aigu :

Les lésions se caractérisent par un aspect érythémateux dit « érythème malaire », en « aile de papillon », plus ou moins œdémateux ou finement squameux qui ne laisse pas de cicatrice. Ces lésions peuvent rester localisées (pommettes, nez, front, cou) ou plus rarement, être diffuses (zones photoexposées du visage, du décolleté, des bras ou du dos des mains). Des lésions des muqueuses sont aussi possibles touchant les gencives, le palais ou les joues. [94]

❖ Lupus érythémateux subaigu :

L'atteinte est maculeuse érythémateuse ou papuleuse évoluant soit vers des lésions annulaires à bordures squameuses avec un centre hypopigmenté grisâtre, soit vers une forme psoriasiforme. Les zones photoexposées sont les plus touchées. [94]

❖ Lupus érythémateux chronique :

Il regroupe le lupus discoïde, le lupus tumidus, le lupus à type d'engelures ou lupus pernio et le lupus profond ou panniculite lupique.[94]

❖ Lésions non spécifiques :

Elles sont souvent la conséquence d'une atteinte vasculaire ou thrombotique pouvant se caractériser par :

- Un phénomène de Raynaud dans 15 à 45% des cas. [96]
- Des lésions de vascularite se manifestant par un purpura ou une vascularite urticarienne.
- Des hémorragies en flammèches multiples sous-unguéales, un érythème plantaire, des télangiectasies périunguéales.

a.2. Manifestations articulaires :

Elles sont souvent inaugurales et sont observées au moins une fois au cours de l'évolution de la maladie dans 95% des cas. [94]

Elles peuvent se limiter à de simples arthralgies d'horaire inflammatoire avec un caractère migrateur et transitoire mais le plus souvent, il s'agit d'arthrites vraies. La polyarthrite peut se compliquer de ruptures tendineuses appelées « rhumatisme de Jaccoud » entraînant des déformations visibles des mains, sans destruction osseuse.[97]

Le LES peut se compliquer d'ostéonécroses aseptiques dans 10 à 15%. [94] Ces infarctus osseux frappent électivement la tête et les condyles fémoraux ainsi que les plateaux tibiaux.

a.3. Manifestations rénales :

Elles peuvent être révélatrices. L'atteinte rénale est l'une des plus fréquentes complications du LES (30 à 50% des patients). [98] Elle survient le plus souvent dans les cinq premières années d'évolution de la maladie et a une importance pronostique majeure.

La maladie rénale chronique se définit par une ou plusieurs anomalies biologiques : diminution de la clairance de la créatinine à moins de 80 ml/min et/ou une protéinurie supérieure à 0,5 g/24h et/ou une hématurie ou leucocyturie avec formation de cylindres. Une ponction-biopsie rénale, réalisée en cas de signes d'atteinte rénale, permet de séparer les lésions glomérulaires en six grandes classes établies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (Tableau X)

Tableau X:Classification internationale des néphropathies lupiques [98]

Classe I	Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts minimes Glomérule normal en microscopie optique (MO) mais présence de dépôts immuns en immunofluorescence (IF)
Classe II	Glomérulonéphrite proliférative mésangiale Hypercellularité mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF
Classe III	Glomérulonéphrite focale Lésions actives ou inactives, atteinte segmentaire ou globale, avec ou sans altération mésangiale, touchant moins de 50% des glomérules A. Lésions prolifératives focales actives B. Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite focale proliférative et scléreuse C. Lésions chroniques inactives : glomérulonéphrite focale scléreuse
Classe IV	Glomérulonéphrite diffuse - Segmentaire quand plus de 50% des glomérules touchés ont des lésions segmentaires - Globale quand plus de 50% des glomérules touchés ont des lésions globales 1. Lésions actives : glomérulonéphrite diffuse, segmentaire ou globale, et proliférative 2. Lésions actives et chroniques : glomérulonéphrite diffuse, segmentaire ou globale, proliférative et scléreuse 3. Lésions inactives et chroniques : glomérulonéphrite diffuse, segmentaire ou focale et scléreuse

Classe V	Glomérulonéphrite extramembraneuse Les dépôts sous-épithéliaux touchent plus de 50% de la surface glomérulaire dans plus de 50% des glomérules. Classe V peut s'associer à une classe III ou IV.
Classe VI	Sclérose glomérulaire avancée 90% ou plus des glomérules sont globalement scléreux

a.4. Manifestations neuropsychiatriques :

Les atteintes neuropsychiatriques sont regroupées sous le terme de *neurolupus*. Il est grave et se caractérise par un polymorphisme clinique et complique 30 à 60% des LES. [99]

a.5. Manifestations cardiaques :

Les trois tuniques peuvent être touchées :

La péricardite est l'atteinte la plus fréquente (20 à 40% des patients [99]).

L'endocardite de Liebmann-Sachs est souvent asymptomatique mais peut se compliquer d'une infection bactérienne ou d'une thrombose valvulaire. La myocardite est suspectée en cas d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme et/ou de la conduction.

a.6. Manifestations respiratoires :

L'atteinte pleuropulmonaire survient chez 50-60 % des patients et elle est à prédominance pleurale [27]. L'atteinte pleurale est décrite classiquement comme la manifestation la plus fréquente au cours du lupus érythémateux systémique. La fréquence de cette atteinte a été évaluée à 45-60 % et retrouvée dans 93 % dans les séries autopsiques.[100]

Les manifestations pulmonaires rares (< 5 %) au cours du lupus érythémateux systémique [101] incluent la pneumonie aiguë lupique, l'hémorragie alvéolaire, l'HTAP, l'embolie pulmonaire, la dysfonction diaphragmatique et le *shrinkinglungsyndrome*, les lésions bronchiolaires dont la pneumopathie organisée. Des atteintes de PID chroniques peu ou asymptomatiques sont retrouvées dans environ 30 % des cas de lupus érythémateux systémique qui ont eu une TDM [102]. Ces anomalies incluent l'épaississement des septa interlobulaires (33 %), les bandes parenchymateuses irrégulières (33 %) et la distorsion architecturale (22 %).

Dans notre travail, les trois cas de LES sont associés au SGJ, dont 2 cas avaient un

épanchement pleural bilatéral et 1 cas avait un foyer alvéolaire.

b. Signes biologiques :

L'hémogramme, les trois lignées peuvent être touchées. [94]

Au moment des poussées, il est fréquent d'observer une augmentation presque constante de la vitesse de sédimentation (VS), une hypergammaglobulinémie, une hypoalbuminémie et une hypocomplémentémie CH50, C3 et C4.

Les anticorps antinucléaires (AAN) sont les marqueurs sériques les plus caractéristiques. Ils sont le plus souvent détectés par immunofluorescence indirecte (IFI)(tableau XI).

Tableau XI: Fréquence et spécificité des principaux AAN. [103, 104]

Type	Sensibilité	Spécificité
Antinucléaires totaux	98%	Non
Anti-ADNn	70-95%	++
Anti-histones	30-80%	Non
Anti-nucléosomes	74-85%	++
Anti-Sm	10-30%	+++
Anti-RNP	40%	Non
Anti-Ro/SSa	30-50%	Non
Anti-La/SSb	18-28%	Non

3.3. Critères diagnostiques : (tableau XII)

Tableau XII: Critères de classification du LES de l'ACR en 1997 [96, 99]

(Sensibilité et une spécificité de 96%). Annexe 4

1- Eruption malaire en ailes de papillon
2- Eruption de lupus discoïde
3- Photosensibilité
4- Ulcérations orales ou nasopharyngées
5- Polyarthrite non érosive
6- Pleurésie ou péricardite
7- Atteinte rénale: protéinurie > 0,5g/24h ou cylindres urinaires
8- Atteinte neurologique : convulsions ou psychose en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordre métabolique
9- Anomalies hématologiques : anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose ou
- leucopénie < 4000/mm ³ retrouvée à au moins deux reprises ou
- lymphopénie < 1500/mm ³ retrouvée à au moins deux reprises ou
- thrombopénie < 100 000/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse
10- Désordre immunologique : présence d'anticorps

- anti-ADN natif
 - anti-Sm
 - anti-phospholipides : taux élevé d'anticardiolipines de type IgG ou IgM ou présence d'un anticoagulant circulant lupique ou sérologie syphilitique dissociée à deux reprises en 6 mois
- 11- Anticorps antinucléaires à taux anormal
La présence de plus ou égale à 4 critères = diagnostic de LES

4. CONNECTIVITE MIXTE :

La connectivité Mixte affecte essentiellement la population féminine (8 à 9 femmes pour un homme). Sa prévalence demeure imprécise dans la population de type caucasienne. L'âge moyen de début se situe entre 20 et 40 ans. [105]

C'est à l'orée des années 1970 que Sharp et son équipe ont isolé un nouvel ensemble clinico-biologique, baptisé récemment « mixed connective tissue disease » ou MCTD, regroupant en proportion variable des signes de lupus érythémateux systémique, de sclérodermie, de dermatopolymyosite et de polyarthrite rhumatoïde. Cette entité s'associe de façon quasi-constante à un titre élevé d'un auto-anticorps dirigé contre un antigène ribonucléoprotéique.

4.1. Les manifestations cliniques :

a. Le phénomène de Raynaud :

Ce signe est enregistré dans environ 90% des cas. Habituellement non compliqué au départ, il peut secondairement occasionner des troubles trophiques distaux. [105]

b. Les atteintes articulaires et tendineuses :

Les arthralgies et les arthrites sont retrouvées précocement chez 60% des patients. L'atteinte articulaire réalise en général une atteinte symétrique et distale. Cette atteinte peut devenir déformante. Les signes radiologiques de destruction sont habituellement absents.

L'atteinte ténosynoviale a été observée aux tendons fléchisseurs et tenue pour partiellement responsable du gonflement et de l'aspect boudiné des doigts. [105]

c. Les atteintes cutanées :

Certains patients développent une acrosclérose de type sclérodermique. Des nodules rhumatoïdes s'observent dans les formes de passage vers une polyarthrite rhumatoïde.

Les doigts gonflés donnent lieu à un aspect tuméfié, boudiné, avec difficulté à la mobilisation. Cet aspect est réversible au début notamment sous corticoïdes et évolue souvent vers une sclérodactylie. [105]

d. Les atteintes musculo-squelettiques :

Au début, les signes musculaires sont soit absents, soit réduits à des myalgies et à une fatigabilité à l'effort, sans stigmate biologique ni histologique de myosite. Le syndrome myogène est généralement proximal, sans grand retentissement fonctionnel. Dans 10 à 20% des cas, une polymyosite sévère se développe, avec une fréquente réaction générale fébrile et une myolyse majeure. [105]

Quelques cas d'ostéonécrose aseptique ont été rapportés, apparemment sans lien direct avec la corticothérapie. La résorption des houpes phalangiennes s'observe dans les acroscléroses évoluées. [105]

e. Les atteintes cardiaques :

Ils sont multiples. La péricardite aiguë est la manifestation la plus fréquente puisqu'elle est retrouvée chez 10 à 30% des patients. Des formes chroniques et de rares cas de tamponnade ont été mentionnés. [105] Des myocardites peuvent également s'observer, sans association obligatoire à une myosite sévère.

f. Les atteintes digestives :

Un trouble de la motilité œsophagienne semblable à la sclérodermie touche près de 70% des patients souffrant de MTCD, et représente l'atteinte digestive la plus fréquente. [106]

g. Les atteintes neurologiques :

Les céphalées sont le signe neurologique fonctionnel le plus fréquent, il peut s'agir d'une migraine authentique ou d'une algie vasculaire de la face.

Les manifestations centrales sont polymorphes : atteinte cérébelleuse, myélite transverse, hémorragie intracérébrale, ou encore ischémie cérébrale par thrombose carotidienne.[105]

h. Les atteintes rénales :

L'atteinte rénale affecte 10 à 50% des patients selon les séries. Elle se manifeste le plus souvent sous la forme d'une glomérulonéphrite membraneuse asymptomatique ou à l'origine d'un syndrome néphrotique. [106]

Une atteinte vasculaire proliférative, avec possibilité d'hypertension artérielle maligne, traduit souvent une évolution vers la sclérodermie systémique.

i. Les atteintes respiratoires :

i.1. L'hypertension artérielle pulmonaire :

Lorsque le diagnostic de connectivité mixte est retenu, il est indispensable de dépister une HTAP. Les premiers signes cliniques (fatigue, dyspnée d'effort), de faible spécificité et d'installation insidieuse, ne doivent pas être négligés, de même qu'un éclat du deuxième bruit au foyer pulmonaire. Le meilleur examen de dépistage est l'échographie cardiaque couplée au doppler. Un cathétérisme des cavités droites, avec de tests de réactivité à différentes substances vasoactives permet d'affirmer le diagnostic d'HTP, d'en apprécier l'importance et d'en étudier la réversibilité. [105]

i.2. La pneumopathie interstitielle :

Les principales manifestations révélatrices sont la dyspnée et la toux sèche. Les signes radiographiques initiaux sont généralement discrets. Il s'agit d'infiltrats prédominant aux bases pulmonaires, que la tomodensitométrie à haute résolution permet de mieux visualiser, sous la forme d'images en « verre dépoli ». L'histologie pulmonaire peut identifier une fibrose interstitielle ou une capillarite pulmonaire. [105]

i.3. Autres manifestations respiratoires :

Quelques cas d'épanchements ou d'épaississements pleuraux ou encore d'hémorragies

intra-alvéolaires ont été signalés.

Dans notre travail, un cas de connectivité mixte était noté présentant une fibrose pulmonaire bilatérale en rayon de miel associée à une HTAP modérée.

4.2. Les Examens complémentaires :

L'anémie est retrouvée dans 75% des cas, parfois secondaire à une hémolyse avec test de Coombs positif. Une leucopénie/lymphocytopenie est retrouvée dans 75% des cas et tend à être corrélée avec le degré d'activité de la maladie.

Une hypergammaglobulinémie et des lymphadénopathies sont également signalées. [106]

Les anticorps anti-RNP sont quasiment constants au cours des connectivités mixtes. Cependant ces anticorps anti-RNP peuvent s'observer au cours du lupus systémique, de la sclérodémie systémique ou du syndrome de Gougerot-Sjögren. [105]

4.3. Critères diagnostiques:

Tableau XIII: Critères diagnostiques de la « mixed connective tissue disease »
symposium internationale de Tokyo 1987 [105]. Annexe 5

A-critères majeurs :

- 1-Myosite sévère
- 2-Atteinte pulmonaire :
 - DLCO < 70 %
 - HTAP
 - lésions histologiques vasculaires prolifératives
- 3-Phénomène de Raynaud ou hypomotilité œsophagienne
- 4-Mains gonflées ou sclérodactylie
- 5-Anticorps anti-ECT > ou = 1/10000 avec anti-RNP positifs et anti-Sm négatifs

B-Critères mineurs : alopecie, leucopénie, anémie, pleurésie, péricardite, arthrite, névralgie du trijumeau, rash malaire, thrombopénie, myosite modérée, antécédent de main gonflée

MTCD certaine si : 4 critères majeurs, absence d'anti-Sm, anti-RNP > 1/4000 **MTCD probable si**
: 3 critères majeurs et absence d'anticorps ou 2 critères majeurs et un critère mineur et anti-RNP > 1/1000

5. La dermatomyosite/polymyosite :

La polymyosite (PM) et la dermatomyosite (DM) sont des maladies auto-immunes qui rentrent dans le cadre des myopathies inflammatoires idiopathiques (incidence annuelle 0,1/100 000, prévalence 6–10/100 000). La PM est caractérisée par une faiblesse musculaire proximale des membres épargnant les muscles de la face et oculaires, d'évolution rapidement progressive [5, 107]. La DM associe des signes cutanés : rash, photosensibilisation, nodules.

La PM peut survenir à n'importe quel âge, avec un pic entre 50 et 60 ans. Il existe une prédominance féminine des maladies. Une association avec une pathologie néoplasique est notée dans 20 à 30 % des cas, la symptomatologie musculaire précédant le plus souvent la découverte du cancer. [100]

5.1. Signes cliniques et paracliniques :

a. Les manifestations cliniques :

a.1. *Les manifestations cutanées :*

L'atteinte cutanée n'est pas toujours typique. Le caractère photodistribué des lésions est habituel. [108]

Plusieurs aspects cliniques très caractéristiques de la maladie sont présents dans 70 % des cas, et permettent, à eux seuls, d'affirmer le diagnostic même sans atteinte musculaire :

L'érythème œdémateux, plus ou moins violacé des paupières (*rash héliotrope*)

L'érythème maculeux en bande du dos des mains en regard des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes.

L'atteinte de la sertissure de l'ongle, douloureuse (*signe de la manucure*).

L'érythème flagellé, réalisant un aspect en bandes linéaires sur le tronc et la racine des membres, est rarement observé, mais serait spécifique de la DM.

a.2. *Les manifestations musculaires :*

L'atteinte musculaire est cliniquement parlante dans la moitié des DM au moment du diagnostic, elle apparaît dans 30 % des cas dans les mois qui suivent l'apparition des signes cutanés. Le testing musculaire réalisé par un opérateur entraîné est très utile au diagnostic initial et au suivi du traitement. [108]

Il existe souvent des signes fonctionnels (asthénie, fatigue à l'effort, myalgies spontanées ou à la pression des masses musculaires) même sans déficit musculaire franc. Lorsque celui-ci devient cliniquement parlant, il prédomine de façon symétrique aux ceintures scapulaires et pelviennes. [108]

L'atteinte des muscles striés pharyngés et œsophagiens, entraînant une dysphonie et une dysphagie proximale, peut être observée dès le début de la maladie ou en cours d'évolution [109]. Cette atteinte est de mauvais pronostic en raison des pneumopathies d'inhalation.

L'histologie musculaire est indispensable lorsqu'il n'y a pas d'atteinte cutanée, pour différencier les différents types de myosite. La biopsie musculaire montre une myosite parenchymateuse non systématisée et une myosite interstitielle.

a.3. Les manifestations articulaires :

L'atteinte articulaire concerne 25 % des patients et se manifeste par des arthralgies, ou plus rarement des arthrites, de topographie distale. On trouve un syndrome du canal carpien dans un quart des cas. [108]

a.4. Les manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque peut être mortelle, en particulier en raison des troubles du rythme. Sa fréquence varie selon les séries de 10 à 70 %. [108]

L'ECG, peut montrer des troubles conductifs variés.

L'échocardiographie peut quantifier le retentissement de l'atteinte cardiaque sur la fonction contractile du ventricule gauche.

a.5. Les manifestations respiratoires :

Les manifestations respiratoires sont fréquentes au cours des PM/DM et représentent un facteur important de morbidité et une cause majeure de mortalité. Elles sont en rapport avec une atteinte indirecte secondaire à la dysfonction des muscles respiratoires (hypoventilation et insuffisance respiratoire) ou liée à une faiblesse des muscles pharyngés (40–45 % responsable de pneumopathies bactériennes d'inhalation) ou avec une atteinte directe pulmonaire (PID). En TDM, des bronchiectasies secondaires aux infections répétées peuvent être observées (16–50 %) [110]. La prévalence de PID au cours de PM/DM est évaluée à 40 % environ [111]. Selon une série récente [112] qui étudiait de façon prospective la prévalence des DM/PM, les symptômes pulmonaires étaient présents dans 71 % des cas et une PID (sur la radiographie thoracique /TDM) était retrouvée dans 65 % des cas. La TDM montre différentes anomalies évocatrices de pneumopathies interstitielles diffuses avec des fréquences variables [110, 113, 114] : les opacités linéaires (30–92 %), le « verre dépoli » (30–92 %), les condensations parenchymateuses (30–55 %), le « rayon de miel » (0–16 %). Une PIA peut survenir avec ou sans lésion interstitielle préexistante, dans 0–28 % [6, 18, 114]. Il existe une relation étroite entre les anticorps antisynthétases (anti-JO-1 en particulier) et la survenue de PID.

Le syndrome des antisynthétases est parfois individualisé en cas d'association d'une polymyosite avec anticorps anti-JO-1, d'un fébricule, d'un phénomène de Raynaud, d'arthralgies et/ou d'arthrites et d'une hyperkératose desquamante et fissurée (« mains de mécaniciens»). La fréquence de la pneumopathie interstitielle au cours de ce syndrome est évaluée entre 50 % et 100 % [107, 115]. Ce syndrome peut également se présenter sur le plan pulmonaire par une PIA.

Une hypertension pulmonaire peut être observée. Elle peut être liée à une atteinte directe de la maladie et donner un tableau ressemblant à celui observé dans l'HTAP idiopathique, être liée à une cardiopathie dilatée ou à l'insuffisance respiratoire restrictive secondaire à l'atteinte musculaire. Elle est de mauvais pronostic. Des pneumothorax et pneumomédiastins spontanés sont également rapportés dans la littérature.

b. Les examens complémentaires :

Les enzymes musculaires peuvent être normales ou modérément augmentées, mais sont

parfois très élevées. On doit doser les créatines phosphokinases (CPK) principalement.

D'autres enzymes peuvent être augmentées : aldolase, lactodéshydrogénase (LDH), aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT). Elles peuvent néanmoins être utiles à la phase de chronicité de la maladie, et témoigner de la persistance d'une atteinte musculaire alors même que les CPK sont normales. [108]

L'électromyogramme doit être réalisé de préférence sur un muscle cliniquement atteint et montre 3 aspects caractéristiques :

- 1/ Des potentiels de fibrillation spontanée au repos ;
- 2/ Un tracé d'activité volontaire anormalement riche pour un effort d'intensité minime avec potentiels d'unités motrices courts et polyphasiques, déchiquetés, de durée étalée, supérieurs à 10 millisecondes ;
- 3/ Des salves pseudomyotoniques au déplacement de l'aiguille. Cet aspect permet aussi de différencier une atteinte neurogène d'une atteinte myogène. [108]

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut montrer des anomalies, en cas d'atteinte musculaire infraclinique, à type d'œdème et d'hypersignaux en séquence T2 dans les masses musculaires.

Le PET-scan au 18-fluorodésoxyglucose peut montrer des anomalies de fixation des muscles atteints et mettre en évidence un éventuel cancer associé. [108]

5.2. Critères diagnostiques:

Tableau XIV: Critères diagnostiques de Bohan et Peter [116]. Annexe 6

Critères diagnostiques de Bohan et Peter	
<ul style="list-style-type: none"> - Déficit musculaire proximal avec ou sans dysphagie, avec ou sans atteinte des muscles respiratoires. - élévation du taux sérique des enzymes musculaires. - Biopsie musculaire compatible : nécrose des fibres musculaires, infiltrat mononucléé. - Electromyogramme : potentiels d'unités motrices courts, polyphasiques, fibrillations. - Atteinte cutanée typique. 	
Diagnostic de Dermatomyosite	Diagnostic de Polymyosite
<p>Certain : en cas d'atteinte cutanée et 3 autres critères.</p> <p>Probable : en cas d'atteinte cutanée et 2 critères.</p> <p>Possible : en cas d'atteinte cutanée et 1 critère.</p>	<p>Certain : 4 premiers critères.</p> <p>Probable : 3 des 4 premiers critères.</p> <p>Possible : 2 des 4 premiers critères</p>

6. POLYARTHRITERHUMATOIDE (PR):

La PR est une maladie auto-immune, la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. [117]

Comme toutes les maladies auto-immunes, la PR se manifeste par un ensemble de lésions secondaires à l'inflammation et la destruction des articulations.

C'est une maladie sévère et particulièrement invalidante dans 20-25% des cas, elle justifie une prise en charge thérapeutique précoce, personnalisée, avec instauration rapide de ce qu'on appelle les traitements de fond [117].

6.1. Manifestations cliniques:

Le diagnostic d'une PR récente a un stade de début n'est pas une chose simple car aucun signe clinique ni biologique n'est caractéristique. C'est habituellement une maladie inflammatoire polysynoviale, intéressante au moins trois articulations et évoluant depuis plus de six semaines et moins de six mois. [117, 118, 119, 120]

Les dernières recommandations du « Guide de la pratique » notent que tout ardeur matinales supérieure à 30 minutes associée ou non à une douleur des MCP et/ou des MTP objectivée par un squeeze test positif et un gonflement de plus de trois articulations nécessitent une prise en charge spécialisée par rhumatologue qui doit évaluer les facteurs d'évolution vers la chronicité. [117, 118, 119, 121]

Les localisations extra-articulaires sont fréquentes, principalement pulmonaires. L'atteinte pulmonaire est responsable de 10 à 20 % des décès liés à la maladie et s'observe le plus souvent dans les 5 ans suivant la découverte de la maladie [4]. Tous les compartiments pulmonaires peuvent être atteints et se traduire par des anomalies tomodensitométriques [11, 122, 123].

L'atteinte pleurale est fréquente (15 %), pouvant se manifester par des épaississements pleuraux focaux ou des épanchements. Ceux-ci sont rarement abondants et ont souvent une évolution chronique [26]. Ils doivent faire éliminer une cause infectieuse ou une pathologie cardiovasculaire.

Les nodules pulmonaires rhumatoïdes sont plus fréquents lorsqu'il existe des nodules rhumatoïdes sous-cutanés, ils siègent souvent en position sous-pleurale dans les territoires supérieurs du poumon. Pour la plupart leur taille est centimétrique et est susceptible de varier en fonction de l'évolution de la maladie. Ils sont constitués d'un granulome à centre nécrotique, entouré d'histiocytes à disposition palissadique. Des dépôts anthracosiques et silicotiques peuvent être observés au sein du nodule en cas d'exposition professionnelle respiratoire (syndrome de Caplan-Colinet). Le plus souvent asymptomatiques, ils peuvent se compliquer d'excavation, d'hémorragie, d'infection ou de rupture avec fistule bronchopleurale. Ils précèdent exceptionnellement l'installation de la connectivite et sont peu influencés par le traitement. Ils sont parfois difficiles à différencier d'un carcinome bronchique, en particulier chez un patient fumeur et en cas de nodule unique fixant le fluorodéoxyglucose en tomographie par émission de positons (Pet) [124, 125]. Une confirmation histologique est alors nécessaire.

En se basant sur la TDM, la prévalence de l'atteinte interstitielle diffuse est de 33 % dans la polyarthrite rhumatoïde de découverte récente [126]. L'atteinte de type PID est plus fréquente chez les hommes, les sujets fumeurs, un titre élevé de facteur rhumatoïde et une atteinte sévère. Les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques et sur le plan fonctionnel, un syndrome restrictif est noté, à l'exception des patients ayant un emphysème associé. L'aspect des lésions en TDM est bien corrélé aux atteintes histologiques [11, 127]. Les lésions élémentaires les plus fréquentes [11] sont les réticulations et le « verre dépoli ». [128]

Sur 28 cas de PID prouvés histologiquement, 62 % étaient des PIC et 38 % des PINS [84]. Le type histologique aurait une incidence sur la survie des patients, mais le pronostic resterait meilleur que celui des patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique [129].

L'atteinte des voies aériennes (25-50 %) peut toucher l'ensemble de l'arbre respiratoire depuis le larynx (arthrose cricoaryténoïdienne) jusqu'aux petites voies aériennes. Les tableaux cliniques dépendent de la prédominance proximale ou distale de l'atteinte [123]. En TDM, les bronchiectasies (30 %) peuvent être soit secondaires à la fibrose parenchymateuse (par traction), soit en rapport avec une atteinte de la paroi bronchique et bronchiolaire elle-même. Des nodules

centrolobulaires et des aspects d'arbre en bourgeon traduisent l'atteinte bronchiolaire cellulaire.

Dans notre série, la patiente ayant une PR isolée présentait une fibrose pulmonaire bilatérale associée à un épaississement des parois bronchiques. Alors que la patiente ayant une PR associée à une dermatomyosite présentait une PID.

6.2. Données biologiques:

Le facteur rhumatoïde (FR) est souvent absent et manque de spécificité pour la maladie.

Les tests ELISA qui utilisent des peptides cycliques citrullinés (anti CCP dits aussi ACPA) sont positifs chez 52 à 57 % des PR récentes [130, 131].

Leur spécificité serait de 96 % dans les PR récentes [132]. Les anti-CCP sont positifs chez 30 % des PR négatives pour le FR [132].

La positivité conjointe des FR et des anti-CCP donne les meilleures performances en termes de spécificité et de valeur prédictive positive (98-100%), rendant quasiment le diagnostic de PR [130].

6.3. Données radiographiques:

Les érosions semblent être le critère le plus fiable alors que la déminéralisation en bande, qui fait aussi partie des critères de classification de l'ACR, reste très controversée. Les radiographies des pieds augmentent la sensibilité du critère radiographique [133, 134].

L'échographie articulaire peut amener deux informations distinctes et importantes en cas d'arthrite: d'une part objectiver les synovites et d'autre part rechercher le caractère érosif de l'arthrite [135, 136].

L'IRM permet une évaluation des lésions osseuses précoces (œdèmes, géodes et érosions), une description de la synoviale inflammatoire de l'articulation et des gaines tendineuses, et permet surtout de distinguer entre lésions inflammatoires actives et lésions synoviales chroniques fibreuses [135, 137].

6.4. Critères de diagnostic:

Tableau XV : critères diagnostiques ACR 1987. Annexe 7

<p><u>1-Raideur articulaire matinale</u>: raideur matinale articulaire ou périarticulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.</p> <p><u>2-Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires</u>: gonflement de tissu mou ou épanchement (et non passif osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les IPP (interphalangiennes proximales), les MCP (métacarpo-phalangiennes), les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les MTP (métatarso-phalangiennes).</p> <p><u>3-Arthrite des articulations des mains</u>: gonflement d'au moins un groupe articulaire par un poignet, IPP ou MCP.</p> <p><u>4-Arthrite symétrique</u>: atteintes simultanées des mêmes groupes articulaires des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue).</p> <p><u>5-Nodules rhumatoïdes</u>: nodules sous-cutanés, sur les prééminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin.</p> <p><u>6-Facteur rhumatoïde</u>: sérique mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5% des sujets témoins normaux.</p> <p><u>7-Modifications radiologiques</u>: modifications radiologiques typiques de polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas).</p> <p><u>VAu moins 4 des 7 critères sont exigés</u> <u>Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines</u></p>

III. LES VASCULARITES :

1. INTRODUCTION :

Les vascularites sont nombreuses et hétérogènes par leur description, leur pathogénie et leur traitement. Les vascularites systémiques peuvent être graves et engager le pronostic vital,

en particulier en cas de manifestations multiviscérales, de localisations particulières (dermatologiques, ophtalmologiques, pulmonaires...) ou de complications des traitements. Une meilleure connaissance de l'étiologie, du mécanisme pathogénique et de l'histoire naturelle de ces affections permet d'en optimiser l'approche thérapeutique et de l'adapter selon le type de vascularite.

Les vascularites systémiques primitives comprennent ainsi des angéites non nécrosantes, comme la maladie de Takayasu et l'artérite à cellules géantes, et des angéites nécrosantes comme la périartérite noueuse (PAN), la maladie de Kawasaki, la polyangéite granulomateuse (anciennement appelée GW), la polyangéite éosinophilique granulomateuse (anciennement appelée le purpura rhumatoïde de Schonlein-Henoch ou le syndrome de Churg et Strauss) [138].

Les vascularites peuvent être secondaires à des infections (streptocoque, virus de l'hépatite B), à des médicaments (en particulier sulfamides et pénicillines), ou à des maladies malignes ; ou certaines situations variées, par exemple, au cours de certaines maladies systémiques (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) ou on peut observer des lésions de vascularite [139].

2. PHYSIOPATHOLOGIE DES VASCULARITES SYSTEMIQUES:

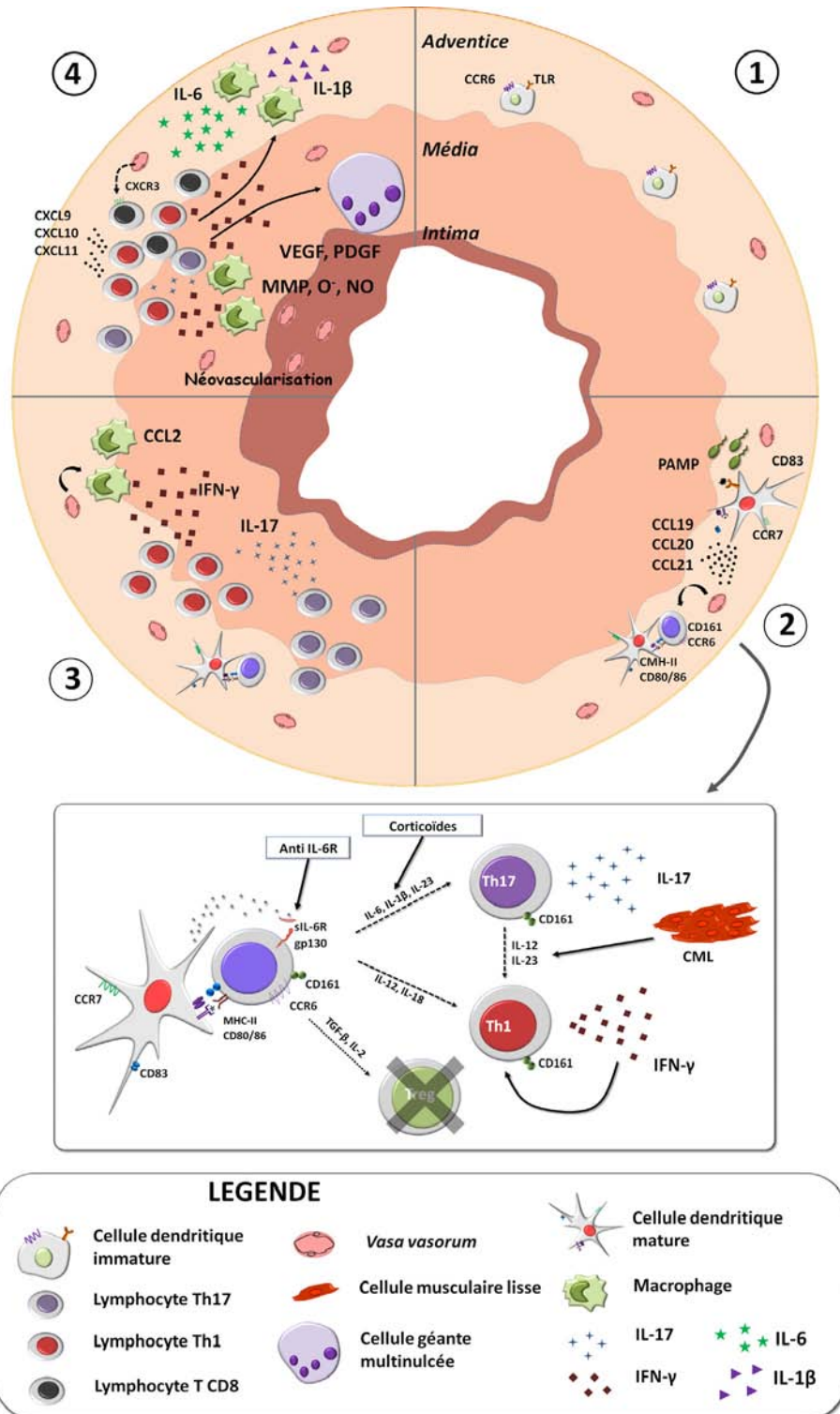


Figure 18 :Modèle physiopathologique des vascularites[140].

1. Artère normale : les cellules dendritiques (DC) résidentes de l'adventice sont à l'état immature. Elles expriment CCR6 et des TLR dont la nature varie en fonction du type d'artère. Le modèle physiopathologique de l'ACG peut ensuite se diviser en 3 phases : (1) la rupture de tolérance et l'activation des cellules dendritiques (DC) ; (2) le recrutement, l'activation et la polarisation des LT ; (3) le recrutement des MP et le remodelage vasculaire.
2. Activation des DC par un signal « Danger » (PAMP : pathogen associated molecular pattern) par l'intermédiaire des TLR. Une fois activées, les DC changent de morphologie, expriment CCR7 et CD83 et produisent des chémokines (CCL19, CCL20 et CCL21) qui vont recruter les LT CD4+ via les vasa vasorum et piéger les DC dans la paroi artérielle. Les DC expriment fortement le CMH-II et les molécules de co-stimulation CD80 et CD86, ce qui leur permet d'activer les LT CD4+ reconnaissant l'antigène qu'elles ont appréhendé au sein de leurs molécules de CMH-II. Les LT recrutés sont majoritairement caractérisés par un phénotype CCR6+CD161+ et se polarisent en lymphocytes Th17 (en présence d'IL-6, IL-1 β et IL-23) et/ou en Th1 non classiques (CD161+, en présence d'IL-12 et IL-18). Il existe probablement une 3^e voie de différenciation, Th1 classique, impliquant les LT CD4+CD161-, ces derniers étant minoritaires dans l'infiltrat inflammatoire au sein des lésions de vascularite. Les cytokines Th1 et Th17 empêchent le développement d'une réponse T régulatrice suffisante pour contrôler l'intensité de la réponse inflammatoire qui va alors se chroniciser. Les lymphocytes Th17 produisent de l'IL-17 qui pourrait entraîner la production d'IL-23 et d'IL-12 par les cellules résidentes, stabilisant ainsi la voie Th17 (via l'IL-23) et induisant une polarisation Th1 (via l'IL-12). Les corticoïdes sont capables d'inhiber la voie Th17 mais n'auraient pas d'effet sur la réponse Th1. Le tocilizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-6 est quant à lui capable de corriger la balance Th17/Treg en diminuant la réponse Th17 et en augmentant le nombre de Treg.
3. Infiltration lymphocytaire T oligoclonale et polarisation Th1 et Th17. Les DC produisent des cytokines qui vont favoriser la polarisation des LT en lymphocytes Th1 et Th17. En présence d'IL-12, les LT CD4+ se polarisent en lymphocytes Th1 producteurs d'IFN- γ . En présence d'IL-1B, d'IL-6 et d'IL-23, les LT CD4+ se polarisent en lymphocytes Th17 producteurs d'IL-17. Suite à la production de CCL2 par les lymphocytes et les cellules musculaires lisses (CML) présentes dans la paroi vasculaire, les monocytes qui expriment CCR2 (le ligand de CCL2) sont recrutés dans la paroi vasculaire et se différencient en macrophages (MP) qui sont à leur tour activés par les cytokines lymphocytaires, notamment l'IFN- γ .
4. Les MP de l'adventice produisent de grandes quantités d'IL-1B et d'IL-6 qui sont responsables des signes généraux de l'ACG et qui vont entretenir des boucles d'amplification aboutissant à la pérennisation de la réponse inflammatoire. Dans la média, les MP et les cellules géantes produisent des facteurs de croissance : le VEGF provoque une néoangiogenèse qui va accroître le recrutement des cellules inflammatoires, le PDGF est responsable de la migration et de la prolifération des CML aboutissant à l'hyperplasie intimale. Sont aussi produits des métalloprotéases (MMP), du monoxyde d'azote (NO) et des radicaux libres oxygénés (O \cdot) qui vont détruire la média et la limitante élastique interne. Ce remodelage vasculaire est à l'origine des manifestations ischémiques de l'ACG. La production d'IFN- γ par les lymphocytes Th1 pourrait également induire une production de CXCL9, CXCL10 et/ou CXCL11 par les lymphocytes et les cellules résidentes et ainsi recruter les LT CD8+ exprimant CXCR3, le ligand de ces 3 chémokines. Les LT CD8+ pourraient participer à la destruction de la paroi artérielle et à la chronicisation de la réponse inflammatoire via la production de molécules cytotoxiques (perforine et granzymes), d'IL-17 et d'IFN- γ . DC : cellule dendritique ; CCL et CXCL : chémokines (famille CC ou CXC) ; CCR et CXCR : récepteur de chémokine (famille CC ou CXC) ; CD : cluster of différenciation ; CMH-II : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ; CML : cellule musculaire lisse ; IFN- γ : interféron-gamma ; IL : interleukine ; LT : lymphocyte T ; MMP : métalloprotéases ; MP : macrophage ; PAMP : pathogen associated molecular pattern ; O \cdot : radicaux libres oxygénés ; PDGF : platelet-derived growth factor ; TLR : toll like receptor ; VEGF : vascular endothelial growth factor.

3. CLASSIFICATIONS :

Il n'existe pas de classification universellement reconnue des vascularites systémiques, celle de Chapel Hill est la plus connue ; elle reste critiquable.

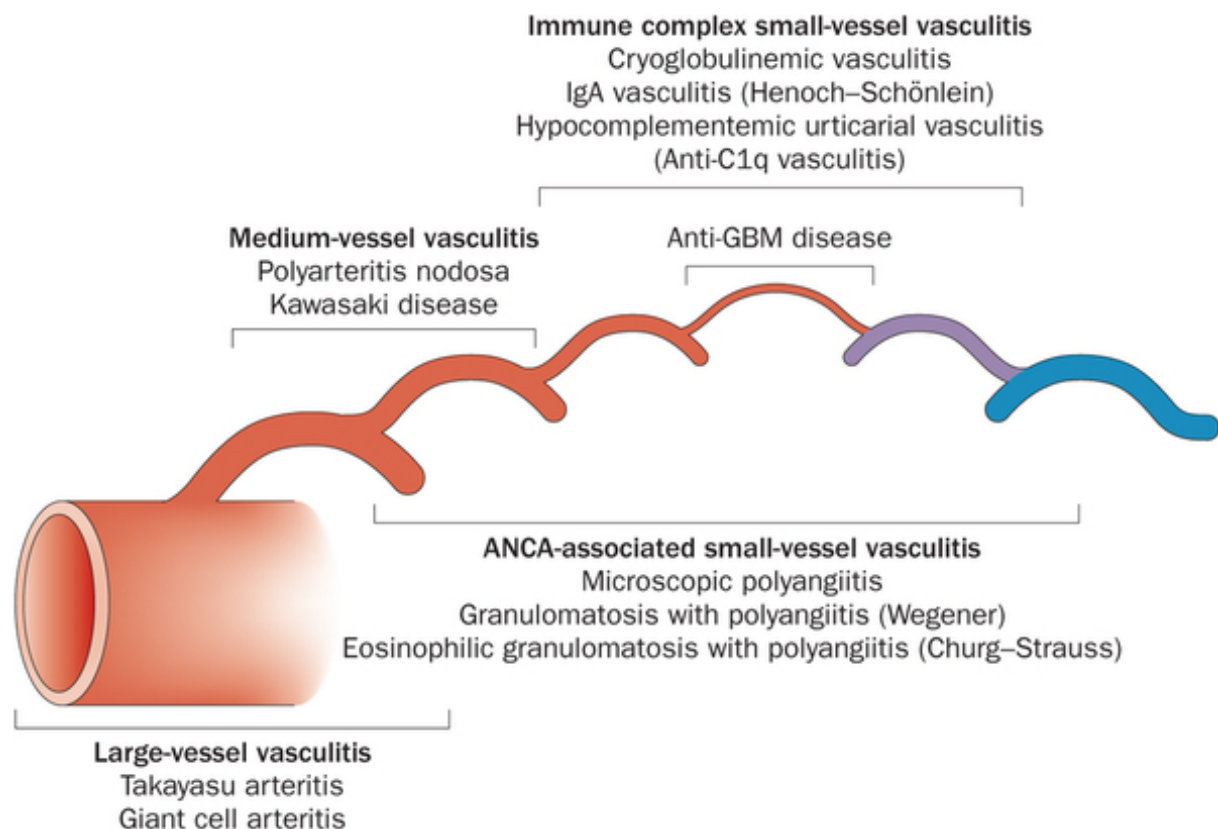


Figure 19 : classification de Chapel Hill montrant les 3 types de vaisseaux atteints[141].

Elle se base sur des données anatomopathologiques et cliniques, en distinguant 3 groupes principaux de vascularite selon la taille des vaisseaux atteints (figure 19)[141]. : Vascularites des vaisseaux de gros calibre touchant l'aorte et ses branches principales, les vascularites de moyen calibre touchant les artères de type musculaire et les vascularites des petits vaisseaux atteignant les petites artères, les artérioles et les capillaires.

En Janvier 2013, the Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides international a publié une nomenclature et des définitions des vascularites révisée (Figure 20). En plus des trois catégories décrites dans le Chapel Hill consensus conference nomenclature of

vasculitides international 1994, ils ont ajouté quatre catégories : vascularite pouvant atteindre des vaisseaux de taille variable dont la maladie de Behçet (MB), vascularites localisées à un organe, vascularite associée à une maladie systémique et vascularite associée à l'étiologie probable.

Nouvelle classification des vascularites de Chapel Hill, 2012

- **Les vascularites des gros vaisseaux (Large Vessel Vasculitis (LVV))** : maladie de Horton (Giant Cell Arteritis (GCA)) et maladie de Takayasu (Takayasu Arteritis (TAK)) = distinction selon l'âge >50 ans (GCA) et <50 ans (TAK).
- **Les vascularites des vaisseaux de moyens calibres (Medium Vessel Vasculitis (MVV))** : périartérite noueuse (Polyarteritis Nodosa (PAN)) et maladie de Kawasaki (Kawasaki Disease (KD))
- **Les vascularites des vaisseaux de petit calibre (Small Vessel Vasculitis (SVV))**:
 - **Vascularites à ANCA** (ANCA-Associated Vasculitis (AAV)) : Micropolyangéite (Microscopic Polyangiitis (MPA)); Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) (Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's) (GPA)); Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg Strauss) (Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg Strauss) (EGPA)
- avec précision du statut ANCA (PR3-ANCA GPA, EGPA ANCA-négatif, MPO-ANCA MPA etc.)
 - **Vascularite à complexes immuns** (Immune Complex SVV) : maladie avec anticorps anti-GBM (Goodpasture); vascularite cryoglobulinémique; purpura rhumatoïde à IgA (Henoch-Schönlein); vascularite hypocomplémentémique urticarienne (avec anticorps anti-C1q) (HUV).
- **Les vascularites pouvant atteindre des vaisseaux de taille variable (Variable Vessel Vasculitis (VVV))** : Maladie de Behçet (BD); Syndrome de Cogan (Cogan's Syndrome) (CS)
- **Les vascularites isolées à un organe (Single Organ Vasculitis (SOV))** : Vascularite leucocytoclastique cutanée (Cutaneous Leukocytoclastic Angiitis); vascularite du système nerveux central (Primary CNS Vasculitis); aortite isolée (Isolated Aortitis)
- **Les vascularites associées à des maladies systémiques (Vasculitis Associated with Systemic Disease)** : Vascularite lupique (Lupus Vasculitis) ; Vascularite rhumatoïde (Rheumatoid Vasculitis); Vascularite de la sarcoïdose (Sarcoid Vasculitis);
- **Les vascularites (probablement) secondaire (Vasculitis Associated with Probable Etiology)** : vascularite associée au HBV; vascularite cryoglobulinémique associée au HCV; aortite syphilitique; vascularite à immuns complexes de la maladie sérique; vascularite induite par des médicaments; vascularite induite par des drogues (cocaïne); vascularite associée à un cancer

Figure 20 : Classification de chapel hill modifiée 2012 [142].

4. PRINCIPALES VASCULARITES SYSTEMIQUES :

4.1. MALADIE DE BEHCET :

La maladie de Behçet (MB) est une affection inflammatoire systémique idiopathique caractérisée par une inflammation intra-oculaire, des ulcérations orales et génitales, des lésions cutanées ainsi que de nombreuses autres atteintes viscérales [143]. Elle peut concerner quasiment tous les organes, et est actuellement classée au sein des vascularites primitives non nécrosantes [144, 145].

L'évolution est chronique, alternant des phases d'exacerbation et des phases de quiescence spontanées, et pouvant compromettre sévèrement le pronostic fonctionnel et vital.

a. Physiopathologie de la maladie de Behçet :

La MB, longtemps non classée parmi les vascularites primitives, a connu d'importantes avancées physiologiques (figure 21, 22).

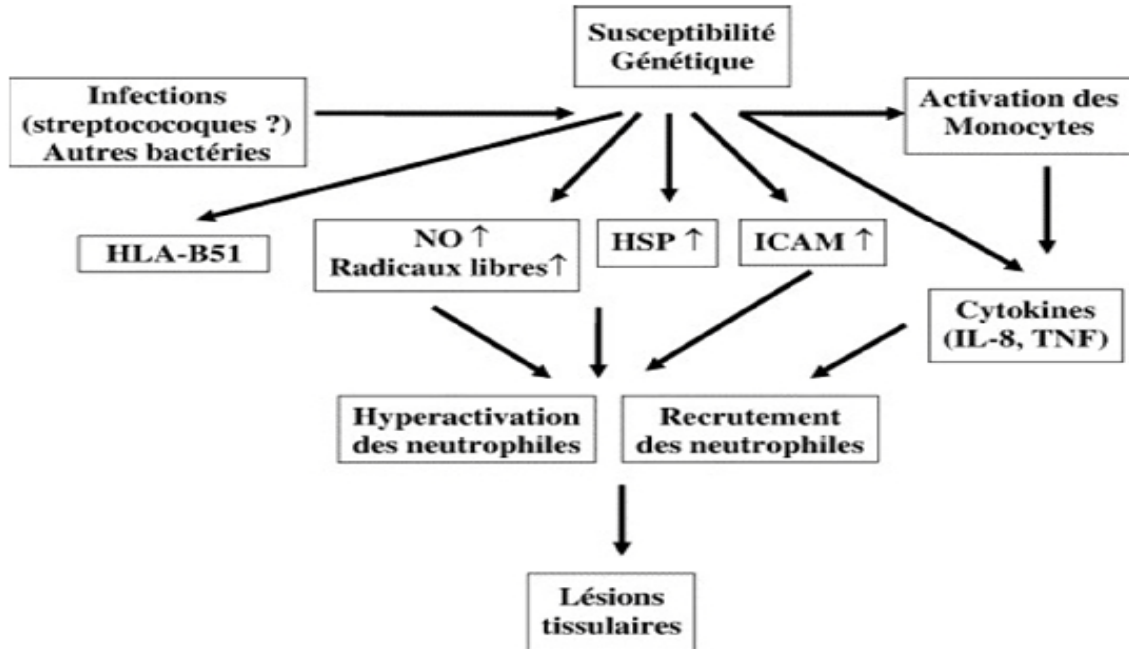


Figure 21 : physiopathologie de la maladie de Behçet (première étape)[146]

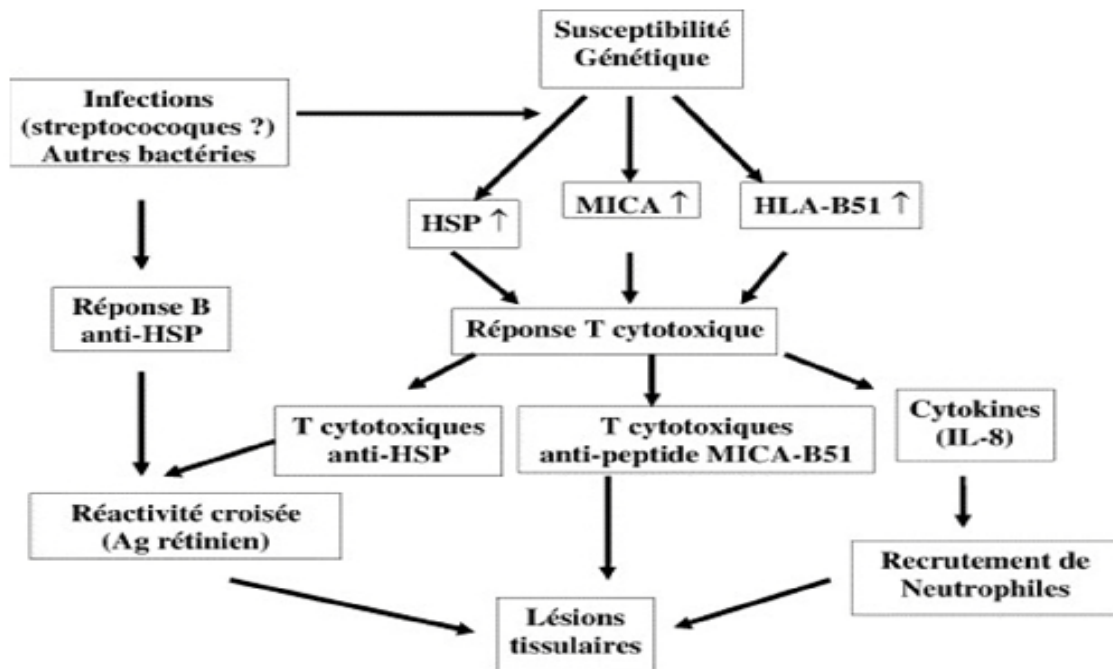


Figure 22 : physiopathologie de la maladie de Behçet (seconde étape) [146]

b. EPIDEMIOLOGIE :

En Turquie, la prévalence de la MB a été estimée à 19,6 à 420/100 000 habitants [147]. La fréquence de la MB en Turquie est très largement supérieure à celle observée dans d'autres pays. Pour les autres pays d'Asie, les estimations suggèrent une prévalence entre 2,1 et 19,5[148].

En Europe se dégage un gradient de fréquence Sud-Nord décroissant avec des taux de prévalence rapportés de 1,5 à 15,9/100 000, contrairement à des taux de 0,3 à 4,9/100 000 en Suède [147]. Et elle est inférieure à un aux États-Unis [149].

Au Maghreb, elle est de 110 pour 100 000 habitants en Tunisie, et de plus de 900 cas au Maroc entre 1977 et 2002 [150].

La MB touche essentiellement des adultes d'âge jeune et moyen. Dans les études de population, l'âge moyen au début de la maladie se situait entre 22 et 31 ans et l'âge moyen au diagnostic entre 31 et 33 ans.

L'incidence de la MB spécifique en fonction du sexe ne suggère pas d'inégalité claire dans l'incidence de la MB chez l'homme ou la femme [151, 152, 153].

c. CRITERES DECLASSIFICATION ET DIAGNOSTIQUE :[147]

En l'absence de marqueur biologique fiable, la MB est définie par des critères cliniques.

c.1. Classification de la MB :

Ces différents critères sont structurés de manière assez semblable en s'appuyant sur l'aphtose et les manifestations cutanées et ophtalmologiques comme principales caractéristiques (**Tableau XVI**).

Tableau XVI : Caractéristiques de 5 systèmes de classification de la MB[55]

Variables	Critères					
	Mason et Barnes	O'Duffy	JBDRC 1974	JBDRC 1987	International Study Group	International criteria for Behçet's disease
Année de publication	1969	1974	1974	1987	1990	2013
Eléments de classification:						
Aphthose buccale	Majeur	Majeur	Majeur	Majeur	Obligatoire	2 points
AB	Majeur	Majeur	Majeur	Majeur	Facultatif	2 points
Aphthose génitale AG	Majeur	Majeur	Majeur	Majeur	Facultatif	2 points
Atteinte oculaire	Majeur	Majeur	Majeur	Majeur	Facultatif	1 point
Atteinte cutanée	Mineur	majeur	Mineur	Mineur	Facultatif	1 point *
Test pathergique + Arthrite /Arthralgie	Mineur		Mineur	Mineur		1 point
Atteinte vasculaire	Mineur					
Thrombophlébite	Mineur	majeur	Mineur	Mineur		1 point
Atteinte card_vasc	Mineur		Mineur	Mineur		
Atteinte neuro	mineur					
Atteinte digestive						
Orchiépididymite						
Histoire familiale						
Conditions de remplissage des critères	3 items majeurs. 2 items majeurs et 2 mineurs.	Forme complète : AB ou AG et 2 autres items majeurs. Forme incomplète : AB et un autre item majeur ou AG et un autre item majeur.	Forme complète : 4 items majeurs. Forme incomplète : 3 items majeurs ; Atteinte oculaire et un autre item majeur.	Forme complète : 4 items Majeurs. Forme incomplète : 3 items Majeurs, 2 items Majeurs et 2 Mineurs, Atteinte oculaire et un item Majeur, 2 items Mineurs.	AB et au moins 2 items facultatifs	Au moins 4 points

JBDRC:JapaneseBehçet'sDiseaseResearchCommittee.*Elementfacultatif.

c.2. Les manifestations cliniques au cours de la MB :

❖ Les manifestations ophtalmologiques :

L'uvéite antérieure est la manifestation la plus caractéristique de la maladie, rarement isolée, environ 10 % des cas [154].

L'uvéite intermédiaire est fréquente et d'intensité variable et doit être recherchée systématiquement [154].

L'uvéite postérieure est l'atteinte la plus fréquente et la plus grave pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel. Elle se voit dans 32 à 53 % des cas [154].

L'uvéite totale (panuvéite) : La fréquence de l'uvéite totale au cours de la maladie de Behçet varie entre 24 et 70% [155,156].

❖ Manifestations cutané-muqueuses :

✓ Lésions muqueuses :

Aphthose buccale: Quasi constante, l'aphthose buccale, est présente chez 90 à 100% des patients. Ils agissent d'ulcérations douloureuses isolées ou multiples, à bords nets, tapissées d'un enduit blanchâtre et dont le pourtour est inflammatoire et douloureux.

Aphthose génitale

: Les aphthes génitaux existent dans 60 à 65% des cas [157]. Ils réalisent des aspects voisins des lésions observées au niveau buccal. Les aphthes génitaux laissent dans les 2/3 des cas des cicatrices dépigmentées, permettant le diagnostic rétrospectif de la maladie.

✓ Lésions cutanées :

Pseudofolliculites : Ces sont des lésions non centrées par un poil à type de papule de 2 mm de diamètre [158].

Les folliculites : Au cours de la MB, peuvent exister de véritables folliculites réalisant une éruption acnéiforme.

Les aphthes cutanés : Ils sont rares et se voient surtout dans les zones des plis, aisselles, espaces interdigitaux des pieds et le périnée.

Les nodules dermo-hypodermiques : se voient dans 30 à 40% des cas [158]. Ils siègent sur les membres inférieurs, régressives en quelques semaines avec possibilité de variations chromatiques semblables à celles de la biligénielle locale.

– Les Phlébites superficielles : Elles se présentent sous forme d'induration linéaire le long d'une veine superficielle accompagnant souvent une phlébite du réseau profond.

✓ Phénomène pathergique cutané :

Il s'agit d'une hyperréactivité cutanée aspécifique aux agressions de l'épithélium qu'il s'agisse d'injection, d'éraflure superficielle ou d'intradermoréaction à des antigènes variés. Il est positif chez 15 à 53% des patients [159].

Ce test qui fait partie des critères diagnostiques de la maladie est en fait d'un apport très faible, car il est rarement positif et négatif chez les sujets traités par anti-inflammatoires [159].

❖ L'atteinte vasculaire :

L'atteinte vasculaire, rapportée en 1946 par Adamantiades [160] moins de dix ans après la première description de la maladie, est dite « angio-Behçet » ou « vasculo-Behçet ». Elle est particulière, car elle survient chez des hommes jeunes sans facteurs de risque thrombotiques ou cardiovasculaires. Tous les vaisseaux, quel que soit leur type (artériels ou veineux), leur taille ou leur localisation peuvent être touchés. Ces atteintes s'associent volontiers entre elles, avec des manifestations vasculaires multifocales [161, 162].

L'atteinte vasculaire est grave, considérée comme la principale atteinte pouvant engager le pronostic vital ; elle justifie ainsi une prise en charge thérapeutique rapide et agressive [163, 164].

✓ L'atteinte veineuse :

Les thromboses veineuses regroupent 80 à 90% des atteintes vasculaires et sont retrouvées dans près de 30% des cas de MB. Les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs sont les plus fréquentes et représentent 60 à 70% des localisations veineuses de la

maladie [165,166]. Les thromboses veineuses superficielles sont également fréquentes. Elles sont fugaces, migratrices, volontiers récidivantes, et sont classiquement intégrées au sein des atteintes cutanées où elles sont confondues avec un érythème noueux [167,168]. Elles sont souvent associées à des thromboses profondes, voire même à une atteinte artérielle [169].

Les thromboses caves correspondent à la deuxième localisation de l'atteinte veineuse par leur fréquence au cours de la MB. Elles sont rapportées dans 2 à 10% des cas de MB [170,171] et regroupent près d'un quart des cas des manifestations thrombotiques. L'extension de cette thrombose cave au système porte ou aux veines sus-hépatiques n'est pas rare, leur prévalence étant de 3 à 7% des atteintes veineuses de la MB [172, 173].

Les thromboses veineuses cérébrales sont rapportées dans 5 à 10% des MB et représentent 30% des manifestations neurologiques [174, 175]. Les thromboses intracardiaques sont reconnues comme une complication classique de la MB [176].

Les thromboses veineuses au cours de la MB ont un caractère emboligène moindre que les thrombophlébites idiopathiques, du fait des phénomènes inflammatoires pariétaux qui rendent le thrombus plus adhérent. Les embolies pulmonaires sont cependant rapportées dans 10 à 15% des cas et sont souvent associées à des anévrismes des artères pulmonaires (AAP) ou à une thrombose intracardiaque droite [177].

✓ L'atteinte artérielle :

Les anévrismes sont plus fréquents et de plus mauvais pronostic car ils exposent au risque de rupture. C'est la première cause de mortalité au cours de la MB [164, 178, 179]. Ils s'accompagnent souvent de signes généraux (fièvre) et d'un syndrome inflammatoire biologique. Tous les territoires peuvent être touchés avec une fréquence particulière pour l'aorte abdominale et les artères pulmonaires [180]. Ces anévrismes ont de très mauvais pronostic avec une mortalité de 50% la première année [181].

❖ L'atteinte cardiaque :

L'atteinte cardiaque est diagnostiquée dans 1-6% des cas. Les trois tuniques peuvent être

atteintes.

L'atteinte péricardique est la plus fréquente, habituellement elle cède rapidement sous anti-inflammatoires ou corticoïdes [182].

L'atteinte coronarienne se manifeste le plus souvent par un infarctus myocardique. La coronographie objective une occlusion ou une sténose parfois située en aval d'une lésion anévrysmale sur un réseau artériel dépourvu de lésions athéromateuses [182].

L'atteinte myocardique peut être secondaire à l'atteinte coronarienne, ou plus rarement d'origine myocardique inflammatoire [182].

L'atteinte endocardique est exceptionnelle, elle peut se limiter aux valves ou s'étendre à la paroi ventriculaire. Elle réalise au maximum une fibrose myocardique du cœur droit. Des thrombus intracardiaques sont également rapportés [182].

❖ L'atteinte neurologique :

Il s'agit d'une atteinte grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du patient. L'atteinte neurologique de la MB, peut prendre plusieurs formes. [183]

❖ L'atteinte articulaire :

Il s'agit d'arthralgies et/ou d'oligoarthrite, inflammatoires siégeant aux articulations porteuses (genoux, chevilles). Quel que soit le tableau articulaire réalisé l'évolution est souvent aiguë ou subaiguë et récidivante. Les accès d'inflammation se produisent à des intervalles irréguliers, coïncidant souvent avec l'évolution générale de la maladie. [184]

❖ L'atteinte gastro-intestinale :

Regroupées sous le terme d'entéro-Behçet, ces manifestations se voient chez 3 à 30% des patients [185].

Les principales manifestations cliniques sont à type de douleur abdominale, diarrhées ou d'hémorragies digestives. Elles réalisent des ulcérations œsophagiennes ou gastro-duodénales qui peuvent s'associer aux ulcérations iléales ou caeco-coliques. Le risque majeur en est la

perforation [185].

❖ Manifestations pleuro-pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire est rare [186], elle s'exprime le plus souvent par une dyspnée, des douleurs pleurales et des hémoptysies.

Les anomalies thoraciques sont diverses [186, 187, 188] :

- Les anévrismes artériels pulmonaires sont rares mais particulièrement graves. Les anévrismes sont multiples, bilatéraux et peuvent être partiellement thrombosés. Ils siègent volontiers sur les artères pulmonaires en amont de territoires occlus. La TDM analyse bien ces anévrismes artériels pulmonaires, mais lorsqu'ils sont thrombosés, l'IRM peut être d'une aide diagnostique précieuse. Un thrombus anévrisimal subaigu ou chronique donne un hypersignal évocateur, homogène en T1 et T2 ;
- Les thromboses caves supérieures ou inférieures avec phlébites des membres peuvent être isolées ou associées aux anévrismes artériels pulmonaires. L'association porte le nom de syndrome de Hughes-Stovin, variante de la maladie de Behçet ;
- les infarctus pulmonaires peuvent être au premier plan de l'atteinte pulmonaire ;
- les épanchements pleuraux sont rares, liés à un syndrome cave, à d'éventuels infarctus, mais une vascularite pleurale est également possible ;
- l'atteinte cardiaque est possible, de type endocardite, myocardite, péricardite, fibrose endomyocardique, pathologie coronarienne, thrombus intracardiaque, anévrisme du sinus de Valsalva, pseudo-anévrisme aortique.

L'évolution et le pronostic de l'atteinte pulmonaire sont souvent très sévères. Les anévrismes peuvent entraîner une hémoptysie fatale par érosion bronchique. L'occlusion artérielle extensive peut aboutir à un cœur pulmonaire chronique. Le traitement médical permet parfois la thrombose et l'affaissement des anévrismes. L'embolisation associée au traitement médical est favorisée en première intention par rapport au traitement chirurgical [189].

Dans notre série, trois de nos patients ont une MB avec manifestations respiratoires. Ces

patients sont jeunes de sexe masculin, le premier a une embolie pulmonaire, le deuxième a une embolie pulmonaire associée à une HTP et un pseudo-anévrisme des artères pulmonaires et le troisième a un anévrisme de l'artère pulmonaire ventrale du lobe supérieur droit.

4.2. POLYANGEITE HYPEREOSINOPHILIQUE GRANULOMATEUSE OU SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS :

a. Manifestations cliniques :

a.1. Manifestations neurologiques :

Les neuropathies périphériques sont les plus fréquentes des manifestations neurologiques du SCS et très suggestives du diagnostic. Elles consistent en une mononévrite multiple de topographie distale prédominant aux membres inférieurs. L'atteinte la plus caractéristique est celle du nerf sciatique poplité externe.

L'électromyogramme montre le caractère axonal de cette neuropathie.

Les manifestations neurologiques centrales sont moins fréquentes, et plus difficiles à rattacher au SCS si elles sont inaugurales. Elles sont la conséquence d'une vascularite du système nerveux central et s'observent dans les formes graves de la maladie.

a.2. Manifestations cutanées :

Les manifestations cutanées du SCS sont polymorphes et très fréquentes. Elles s'observent dans la moitié des cas. Le purpura vasculaire prédomine aux membres inférieurs.

a.3. Manifestations digestives :

L'atteinte digestive est un facteur de mauvais pronostic du SCS [190].

Les lésions siègent tout au long du tractus digestif avec des particularités histologiques à type de granulomes extravasculaires. La survenue d'hémorragies et/ou de perforations intestinales, la persistance de douleurs abdominales intenses malgré le traitement et un amaigrissement sont des éléments cliniques de mauvais pronostic.

a.4. Manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque est une cause importante de morbidité et la première cause de mortalité spécifique au cours du SCS. Elle est à type de péricardite ou d'atteinte myocardique. A l'échocardiographie, on peut observer une dilatation ventriculaire gauche, une hypokinésie diffuse ou segmentaire, une baisse de la fraction d'éjection ou une régurgitation mitrale.

a.5. Manifestations ORL :

Une rhinite allergique est fréquente (70 %) à la phase initiale de la maladie à l'origine d'obstruction nasale, de sinusite et de polypose nasale.

a.6. Manifestations pleuropulmonaires :

L'asthme est au premier plan. Quasi constant, il précède dans presque tous les cas les signes de l'angéite systémique avec parfois un intervalle très long (30 ans) entre l'apparition de l'asthme et le diagnostic du SCS. La maladie asthmatique débute vers l'âge de 30 ans et elle est souvent sévère, corticodépendante, et presque d'emblée, à dyspnée continue et/ou avec des crises paroxystiques graves.

Des hémorragies alvéolaires caractérisées par un saignement diffus dans les espaces aériens distaux ont été rapportées au cours du SCS. Il s'agit d'une manifestation pulmonaire sévère mais rare au cours de cette affection. La fréquence des manifestations pleurales au cours du SCS est relativement faible, inférieure à 10%. Les pleurésies observées au cours du SCS sont le plus souvent asymptomatiques, uni- ou bilatérales et en règle, de faible abondance.

La radiographie de thorax est souvent anormale au cours du SCS. Leur présence associée à l'asthme et à l'hyperéosinophilie est très évocatrice du diagnostic de SCS bien que non spécifique. Il s'agit le plus souvent d'opacités alvéolaires localisées, non systématisées, uni- ou bilatérales, généralement à type d'infiltrats, rarement nodulaires [191]. Ces opacités sont labiles, ayant tendance à régresser spontanément ou après traitement. Dans d'autres cas plus rares, elles traduisent une hémorragie alvéolaire (figure 23).

Chez notre patiente, un asthme est noté à l'âge de 54 ans avec un délai diagnostique de

2 ans, et qui s'est manifesté par une dyspnée stade II.

L'atteinte respiratoire avait bien évolué sous CTC voie orale et b2 mimétiques.



Figure 23 : Opacités alvéolaires localisées, non systématisées au cours du syndrome de Churg et Strauss.

b. Examens paracliniques :

L'hyperéosinophilie sanguine, l'élévation des IgE sériques et la présence d'ANCA constituent les trois principales anomalies biologiques. Un syndrome inflammatoire est habituel.

Les ANCA sont présents chez moins de la moitié des patients. En Elisa, il s'agit presque constamment d'ANCA anti-MPO bien que des ANCA anti-PR3 puissent être observés.

c. Critères diagnostiques :

Tableau XVII : Les critères diagnostiques du syndrome de Churg et Strauss selon l'American College of Rheumatology (1990). Annexe 8

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %.

1. Asthme
2. Eosinophilie sanguine > 10 %
3. Mono ou polyneuropathie

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">4. Infiltrats pulmonaires labiles5. Douleur ou opacité sinusienne6. Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie |
|---|

4.3. POLYANGEITE GRANULOMATEUSE OU GRANULOMATOSE DE WEGENER :

a. Manifestations cliniques :

a.1. Signes généraux :

Des signes généraux sont fréquents au cours de la granulomatose de Wegener, mais non spécifiques, en particulier une asthénie, de la fièvre, des arthralgies, ou parfois d'authentiques arthrites inflammatoires, des myalgies et/ou un amaigrissement.

a.2. Manifestations ORL :

Une obstruction nasale persistante, des douleurs nasales, une sinusite, une rhinite trainante, éventuellement hémorragique et/ou crouteuse, des épistaxis répétées, une otite moyenne séreuse et/ou une hypoacousie sont les signes les plus fréquents, notés chez 70 à 100% des patients.

a.3. Atteintes rénales et urologiques :

Les manifestations rénales sont fréquentes mais non constantes. L'atteinte la plus typique est une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, pouci-immune, associée à une prolifération extracapillaire avec croissants. L'association hématurie et l'hémorragie intra-alvéolaire définit le syndrome pneumorénal, dont la survenue évoque un certain nombre de vascularites dont la granulomatose de Wegener.

Des sténoses urétérales uni ou bilatérales, uniques ou étagées, ou une fibrose rétro-péritonéale engainante ont été décrites.

Des manifestations rénales beaucoup plus rares ont été rapportées, comme des anévrismes des branches des artères rénales, voire d'authentiques microanévrismes intraparenchymateux, comme au cours de la périartérite noueuse.

a.4. Manifestations neurologiques :

Une neuropathie périphérique est notée chez 11 à 68 % des patients, sous la forme essentiellement d'une multinévrite (45 à 79 % des cas), et plus rarement d'une polyneuropathie sensitivomotrice [192]. Les atteintes neurologiques centrales sont plus rares, concernant 6 à 13% des patients [193] en moyenne, et plus tardives que l'atteinte périphérique, en moyenne 8 mois après le diagnostic de granulomatose de Wegener [192]. Elles résultent soit de l'extension par contiguïté de lésions granulomateuses sinusiennes, soit du développement d'authentiques lésions intracérébrales granulomateuses et/ou de vascularite.

a.5. Manifestations cutanées et muqueuses :

Des lésions cutanées sont retrouvées chez 10 à 50 % des patients, à type surtout de purpura, mais parfois aussi de papules ou d'ulcérations, éventuellement nécrotiques et extensives, ou plus rarement de nodules sous-cutanés [194].

a.6. Atteintes oculo-orbitaires :

Les atteintes oculaires et/ou orbitaires sont fréquentes, rapportées chez 14 à 60 % des patients [193], parfois inaugurales et/ou isolées. L'extension locale d'une lésion granulomateuse ORL, méningée et/ou développée à l'intérieur du cadre orbitaire peut entraîner une exophtalmie et/ou une ophtalmoplégie.

a.7. Atteintes cardiaques :

Les atteintes cardiaques sont relativement rares, décrites chez 6 % des patients en moyenne [195]. Les atteintes du péricarde, évoluant parfois jusqu'à la tamponnade et/ou la péricardite constrictive.

Les atteintes coronariennes, la plupart du temps silencieuses cliniquement, représentent la moitié de ces cas.

Les atteintes myocardiques et épicaudiques représentent respectivement 25 et 8 % des cas [196].

Viennent ensuite les atteintes valvulaires, principalement aortiques, rapportées avec une fréquence de 21 %.

a.8. Atteintes digestives :

Les atteintes digestives concernent 5 à 11 % des patients, se manifestant par de simples douleurs abdominales, non spécifiques, mais parfois aussi par des tableaux sévères de perforations digestives du grêle, colique ou gastrique [197].

a.9. Manifestations gynéco-obstétricales :

Des cas de mastite, d'atteinte mammaire et de localisations utérines ont été décrits [198].

a.10. Manifestations pulmonaires :

Les nodules ou les masses plus ou moins bien limités sont les lésions les plus habituelles (figure 24A). Ils sont constitués d'une quantité variable d'inflammation granulomateuse et de nécrose. Ils sont rarement uniques, plus souvent multiples et bilatéraux, mais en nombre limité. Leur taille est très variable, de quelques millimètres à quelques centimètres. La TDM permet de préciser certains éléments sémiologiques caractéristiques dont la présence d'un halo de « verre dépoli » périphérique traduisant la présence d'une hémorragie périnodulaire, la localisation angiocentrique des lésions et leur caractère périphérique. Les images sont excavées dans 50 % des cas. Les cavités ont des parois épaisses et irrégulières (figure 24B). Les lésions cavitaires ont une paroi de plus en plus fine puis généralement disparaissent avec ou sans séquelles : opacités linéaires de fibrose, emphysème paracatriciel, calcifications.

Les opacités alvéolaires ont trois présentations radiologiques différentes: les images évocatrices d'hémorragies alvéolaires, les opacités alvéolaires localisées non systématisées, les plages de condensation systématisées d'aspect pneumonique [199].

L'atteinte des voies aériennes peut être révélatrice de la maladie. Elle peut évoluer pour son propre compte indépendamment du reste de la maladie (figure 24C). Il peut s'agir d'un épaississement et/ou d'un rétrécissement des voies aériennes supérieures ou des grosses bronches, unique ou multiple.

L'atteinte pleurale est plus rare. Elle s'exprime le plus souvent par un épanchement pleural, uni- ou bilatéral, associé à des anomalies parenchymateuses. Un pneumothorax, un hydro- ou un

pyopneumothorax ont été rapportés dans quelques cas. Les adénopathies sont rares.

L'évolution sous traitement est généralement favorable avec des rechutes fréquentes (50% des cas). Les images pulmonaires régressent en quelques semaines ou mois avec des rémissions durables [200]. La non-régression, l'extension ou la réapparition de signes radiologiques sous traitement immunosuppresseur doivent faire évoquer une surinfection bactérienne par le staphylocoque ou par des germes anaérobies, tout particulièrement lorsqu'il s'agit de lésions excavées à contenu hydro-aérique.

L'atteinte peut s'accompagner d'atélectasies segmentaires ou lobaires.

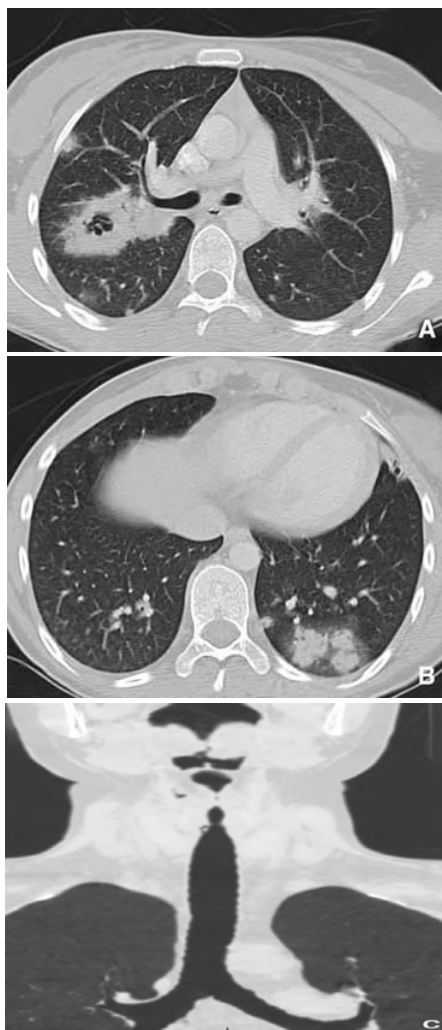


Figure 24 : Patiente de 35 ans ayant une maladie de Wegener débutant à l'étage pulmonaire et évoluant 3 ans plus tard vers une atteinte trachéale.

A. Acquisition TDM montrant la présence d'une condensation alvéolaire parahilaire droite excavée.
B. Présence au niveau basithoracique de nodules avec halo de « verredépoli ».
C. Sténose trachéale avec épaissement pariétal et images diverticulaires. Reconstruction coronale de type projection d'intensité minimale sur la trachée montrant l'origine immédiatement sous-glottique de la sténose.[100]

a.11. Critères diagnostiques :

Tableau XVIII : Critères diagnostiques de la granulomatose de Wegener
selon l'American College of Rheumatology (1990). Annexe 9

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %.

1. Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)
2. Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes)
3. Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres)
4. Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)

a.12. Évolution et facteurs pronostiques :

Non traitée, la granulomatose de Wegener est constamment mortelle. Avec les traitements actuels, la rémission est obtenue dans plus de 80% des cas et le taux de mortalité globale a diminué à 10-15% à 5 ans. Le risque de rechutes est quasi inéluctable en l'absence de traitements prolongés visant à maintenir la rémission, dits d'« entretien » [201].

4.4. POLYANGEITE MICROSCOPIQUE :

a. Manifestations cliniques :

a.1. Signes généraux :

Des manifestations générales inaugurales, fièvre et/ou altération de l'état général, sont présentes chez la plupart des patients, parfois plusieurs semaines ou mois avant que ne s'installe une forme plus bruyante de la maladie. Des myalgies, des arthralgies et/ou plus rarement des arthrites sont constatées dans 56-76 % des cas au moment du diagnostic.

a.2. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale est caractérisée par une glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire, pauci-immune. Une hématurie microscopique et/ou une protéinurie peuvent être présente(s) chez les malades ayant une fonction rénale normale et doivent donc être recherchées systématiquement. À l'inverse, l'insuffisance rénale peut être sévère d'emblée et nécessiter la dialyse. La biopsie rénale montre la coexistence de lésions de glomérulonéphrite aiguë et de cicatrices glomérulaires témoignant de poussées antérieures.

a.3. Manifestations cutanées :

Elles sont présentes dans 30–60% des cas. Le purpura vasculaire déclive des membres inférieurs est la manifestation la plus fréquente. On peut aussi observer des ulcérations, des nécroses cutanées, des hémorragies sous-unguéales, des lésions vésiculeuses.

a.4. Autres manifestations cliniques :

Parmi les autres manifestations, il faut retenir les neuropathies périphériques (en particulier le tableau de multinévrite), les atteintes digestives (douleurs abdominales ou des perforations ischémiques). Les atteintes du système nerveux central ainsi que les manifestations cardiovasculaires sont rares au cours de la polyangéite microscopique. L'œil peut également être affecté, de façon assez exceptionnelle, sous la forme d'une sclérite, d'une iridocyclite, ou d'une vascularite choroïdienne et/ou rétinienne. Les manifestations ORL sont assez peu fréquentes au cours de la polyangéite microscopique, ou alors non spécifiques [202].

a.5. Atteintes pulmonaires :

La polyangéite microscopique est une vascularite nécrosante des petits vaisseaux avec présence fréquente de p-ANCA de spécificité antimyéloperoxydase [203]. L'expression pulmonaire de la maladie est principalement une hémorragie alvéolaire chez un tiers des patients, en association à une atteinte glomérulaire rénale (syndrome pneumorénal).

Un épanchement pleural et un œdème pulmonaire sont possibles [204].

b. Critères diagnostiques :

Tableau XIX : Critères diagnostiques de la polyangéite microscopique selon l'American College of Rheumatology (1990). Annexe 10

- 1-Présence d'une hémorragie alvéolaire confirmée par le lavage alvéolaire en excluant une infection pulmonaire.
- 2-Glomérulonéphrite nécrisante segmentaire pauci-immune à la biopsie rénale ou lésions d'angéite pauci-immune des petits vaisseaux sur la biopsie rénale ou d'autres tissus.
- 3-ANCA circulants positifs.

c. Évolution et pronostic :

Environ 1/3 des patients atteints de polyangéite microscopique feront une rechute, après avoir été mis une première fois en rémission complète. Le pronostic à long terme reste généralement bon, car les patients en rechute, alertés par la réapparition des signes de leur maladie, consultent rapidement la plupart du temps. De ce fait, les rechutes sont souvent moins sévères que la poussée initiale.

4.5. Artérites à cellules géantes :

a. MALADIE DE TAKAYASU:

La maladie de Takayasu est la plus fréquente des artériopathies inflammatoires du sujet jeune. Il s'agit d'une aorto-artérite qui touche essentiellement la femme jeune. C'est à l'occasion d'une prise tensionnelle qu'est observée une asymétrie entre les deux bras. Outre cette atteinte sous-clavière, l'artérite de Takayasu peut également toucher l'ensemble de l'aorte et les artères pulmonaires [205]. La maladie de Takayasu est classée en différentes formes selon la topographie des atteintes vasculaires (figure 25) [206].

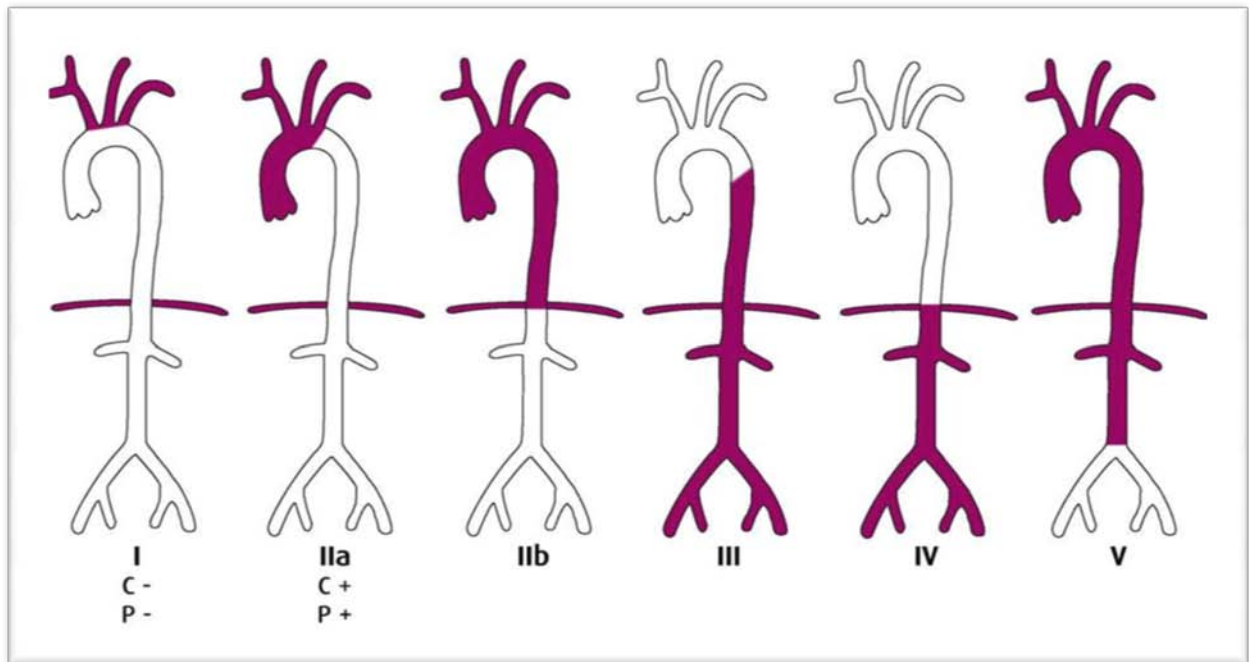


Figure 25 : Classification anatomique de l'artérite de Takayasu [206].

Sur le plan histologique, il s'agit d'une angéite granulomateuse ayant un tropisme plutôt pour la partie externe de la tunique vasculaire, limitante élastique externe et adventice. Macroscopiquement cet épaissement péri-adventiciel peut être une aide diagnostique précieuse à l'examen échographique [205].

Le traitement en est très discuté. Certains auteurs restent favorables à la corticothérapie durant la période inflammatoire ou en cas de poussées évolutives. Un traitement prolongé systémique n'admet par contre aucun support scientifique validé [205].

L'atteinte des artères pulmonaires peut évoluer vers une hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque droite.

La symptomatologie est fonction de la localisation de l'atteinte. Les sténoses serrées et les occlusions des artères pulmonaires proximales siègent le plus souvent à droite. Elles s'expriment fréquemment par des hémoptysies. Les sténoses pulmonaires distales peuvent également s'exprimer par des hémoptysies mais exposent particulièrement au risque d'HTAP. Les hémoptysies sont liées au développement d'une circulation systémique bronchique, intercostale, mammaire interne. L'IRM semble être particulièrement adaptée à l'exploration de

l'atteinte pulmonaire en permettant une exploration non invasive de la perfusion pulmonaire [207] et également une analyse directe de la paroi artérielle et la mise en évidence des thrombus marginés [208].

Tableau XX : Les critères diagnostiques de la maladie de Takayasu
Selon l'American College of Rheumatology (1990). Annexe 11

La présence de trois des six critères suivants est nécessaire pour retenir le diagnostic :

1. Age de début de la maladie inférieur ou égal à 40 ans.
2. Claudication des membres.
3. Diminution des pouls de l'une ou deux artères brachiales.
4. Différence d'au moins 10 mm Hg de pression artérielle systolique entre les deux bras.
5. Souffle sur l'une ou les deux artères sous-clavières ou l'aorte abdominale.
6. Aspect artériographique de rétrécissement ou d'occlusion de l'aorte globale, de ces branches principales ou des artères de gros calibre proximales des membres supérieurs ou inférieurs et non liés à l'athérosclérose, à une dysplasie fibromusculaire ou d'autres causes.

b. MALADIE DE HORTON:

La maladie de Horton ou l'artérite à cellules géantes est la plus fréquente des vascularites primitives systémiques [209]. Son incidence annuelle est estimée entre 15 et 35/100 000 habitants (\geq 50 ans) pour les populations habitant ou descendant des pays du nord de l'Europe et à moins de 10/100 000 en Europe du Sud [210, 211, 212, 213]. La MH atteint préférentiellement les artères de gros et moyen calibre, principalement du territoire céphalique [214, 215]. Histologiquement, l'atteinte vasculaire intéresse les 3 tuniques, avec un infiltrat inflammatoire essentiellement mononucléé, une destruction du tissu élastique, en particulier de la limitante interne, et une réaction histiocytaire. On constate des cellules géantes au contact de la limitante élastique interne [206].

La MH survient dans la majorité des cas chez les sujets de plus de 55 ans. Sa clinique, très polymorphe, impose de pratiquer, comme pour toute vascularite, une biopsie afin d'en affirmer le diagnostic [206]. Son mode de révélation associe classiquement un syndrome

inflammatoire majeur à des céphalées avec hyperesthésie du cuir chevelu, voire également une claudication des mâchoires. L'inflammation de l'artère temporale est classique mais rarement rencontrée.

L'association avec la pseudo-polyarthrite rhizomélique est classique et souvent précieuse pour confirmer le diagnostic clinique. Le traitement d'urgence comprend la corticothérapie à fortes doses, 0,7 à 1 mg/kg puis diminuer progressivement en fonction des bilans inflammatoires réalisés périodiquement [205].

L'atteinte aortique et des troncs supra-aortiques est fréquente et bien mise en évidence en tomographie par émission de positons au fluorodéoxyglucose[216].

La toux est un symptôme particulièrement fréquent alors que les autres manifestations pulmonaires sont rares. Quelques rares cas de nodules, de syndromes interstitiels, de lésions artérielles pulmonaires, de pleurésies ont été rapportés.[100]

IV. LES GRANULOMATOSES SYSTEMIQUES: La sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire granulomateuse, diffuse de cause indéterminée.

L'unité de la maladie est liée à la présence dans les organes atteints de lésion histologique élémentaire représentée par le nodule sarcoïdosique, évocateur mais non spécifique de la sarcoïdose.

La lésion histologique typique est un granulome à cellules épithélioïdes et géantes sans nécrose caséuse. Il n'y a classiquement pas de nécrose caséuse au sein de ce granulome ce qui le différencie du granulome tuberculeux. Cependant on peut observer dans quelques cas au centre du granulome sarcoïdien, des zones limitées de nécrose éosinophile acellulaire. [217]

La sarcoïdose se caractérise par un grand polymorphisme clinico-biologique lié à des atteintes poly-viscérales, au premier rang les localisations médiastino-Pulmonaires.

Aux Etats-Unis l'incidence est comprise entre 10 à 20/100.000 par an chez les blancs et

autour de 30/100.000 par an chez les noirs.[218]

En France elle serait de 6 à 7/100.000 par an avec une fréquence plus grande chez les métis originaires des Caraïbes et les africains noirs.[218]

Toutes les études s'accordent sur un pic d'incidence de la sarcoïdose entre 20 et 34 ans, et un second pic de la maladie a été noté de 45-65 ans.[219]

Une nette prédominance féminine, s'accorde avec la notion habituellement admise montrant l'atteinte préférentielle de la femme jeune. [220]

1. Les Atteintes extra-pulmonaires :

1.1. L'Atteinte cutanée :

Elle est présente dans environ 25% des cas et on distingue classiquement des lésions spécifiques dont le support histologique est un granulome (Sarcoïdes à petits nodules, sarcoïdes à gros nodules, Les plaques, les lésions hypodermiques, sarcoïdose sur cicatrice), et des lésions non spécifiques (L'érythème noueux).[221, 222, 223]

1.2. Atteinte ophtalmologique :

Les localisations oculaires sont présentes dans environ 25% des cas et sont révélatrices dans 10 à 20% des cas. Pratiquement toutes les structures de l'oeil peuvent être atteintes. Elles nécessitent fréquemment une corticothérapie rapide pour éviter les séquelles.

1.3. Atteinte ostéo-articulaire

Déjà décrites par Besnier lors de la description des premiers cas de sarcoïdose, elles sont révélatrices de la maladie dans 6 à 7% des cas.[224] Les arthralgies sont les manifestations les plus fréquentes et surviennent chez plus de la moitié des patients (76%), elles sont symétriques, fugaces et peuvent atteindre toutes les articulations surtout les grosses articulations des membres inférieurs [225].

Les Atteintes osseuses sont beaucoup plus rares (5% si l'on effectue des radiographies

systématiques). Ces dernières montrent la présence de géodes arrondies, de taille variable, à l'emporte-pièce sans réaction périosté et sans sclérose ni atteinte articulaire en règle.[225, 226]

1.4. Atteintes musculaires :

Les manifestations cliniques sont rares et ne sont observées que dans 2%des cas [227]. Il peut s'agir d'une fatigabilité chronique, des nodules palpables, d'une myosite aigue, d'une myopathie chronique ou d'une pseudo-hypertrophie musculaire [227].

1.5. Atteinte cardiaque : [228, 229]

Les manifestations cardiaques peuvent être secondaires à l'atteinte respiratoire sous forme de complications ou liée à des localisations cardiaques dues à l'infiltration myocardique granulomateuse, en particulier au niveau du tissu de conduction, du ventricule gauche et du septum inter ventriculaire. La prévalence des localisations cardiaques rapportées à partir de malades autopsies est variable (12 à 75%), une faible proportion de ces patients ayant eu des signes cliniques en rapport avec cette localisation.

La localisation cardiaque est cependant l'une des plus graves et elle est responsable d'environ 50% des décès.

La découverte d'anomalies l'électro-cardio-gramme du rythme, de la conduction et de la repolarisation est très variable selon les séries (9 à 51%).[230]

1.6. Atteinte neurologique :

Elles peuvent être multiples et diffuses. Elles sont observées cliniquement chez moins de 10% des patients [231], elles sont associées dans 80% des cas à une localisation intra-thoracique [232]. Les atteintes peuvent être méningées, du système nerveux central ou du système nerveux périphériques. [233, 234, 235]

1.7. Atteinte ganglionnaire :

Elle est fréquente, estimée à 75%. Elle réalise des adénopathies indolores, fermes, mobiles, siégeant dans les aires cervicales, sus-claviculaires, axillaires, epitrochléennes. L'intérêt majeur des adénopathies est d'être biopsiables et de permettre le diagnostic. [236, 237]

1.8. Atteinte des glandes salivaires : [238]

En dehors des syndromes de Heerfordt et de Mikulicz, une atteinte des glandes salivaires est observée dans environ 8 % des cas.

La parotidite est uni ou bilatérale, indolore, de développement aigu ou chronique.

L'atteinte infra-clinique des glandes salivaires est très fréquente. Elle peut être soit purement histologique, soit comporter un retentissement fonctionnel minime.

1.9. Atteinte rénale :

Sont le plus souvent latentes mais parfois à expression chronique, observée chez moins de 1% des cas [239], à type de : néphrites interstitielles ou de glomérulonéphrites. [240, 241]

1.10. Les Atteintes endocriniennes :

Les atteintes endocriniennes comptent les atteintes hypothalamo-hypophysaires et les atteintes thyroïdiennes.[242, 243, 244]

1.11. Atteinte digestive :

Essentiellement hépatiques dans 20% des cas, on observe une élévation des phosphatases alcalines ou des transaminases [245]. Ces localisations sont très rarement parlantes sur le plan clinique. C'est une localisation très fréquente au plan histologique avec 60 à 90% des cas, d'autant plus qu'il s'agit de formes florides [246].

Des atteintes spléniques ou du tractus gastro-intestinal sont décrites.[247, 248]

1.12. Atteinte des voies aériennes hautes :

L'incidence de la sarcoïdose des voies aériennes supérieures est probablement sous-estimée chez les patients atteints de sarcoïdose du fait d'une recherche non systématique d'une atteinte oto-rhino-laryngologique, et des difficultés du diagnostic [249].

L'atteinte nasosinusienne Reste rare. Sa fréquence varie entre 1-20% selon les séries. Elle s'inscrit généralement dans le cadre d'une sarcoïdose systémique.

Les principaux signes retrouvés n'ont rien de spécifique (obstruction nasale, rhinorrhée purulente, épistaxis, anosmie, algies faciales, rhinite croûteuse). [250]

L'atteinte laryngée est exceptionnelle et ne concerne que 1 à 6 % des cas de sarcoïdose et touche préférentiellement les femmes. Elle peut être isolée. [251, 252]

Cliniquement s'exprime le plus souvent par une dysphonie.

2. Atteinte pulmonaire :

2.1. Atteinte médiastino-pulmonaire :[252]

Comme il a été déjà signalé, la localisation médiastino-pulmonaire est de loin la plus fréquente de la sarcoïdose. En effet, elle est présente dans plus de 90 % des cas sur l'radiographie standard et avoisine 100 % des cas en se référant aux méthodes actuelles de diagnostic (Lavage Broncho-Alvéolaire, Biopsie trans-Bronchique, Scanner).

La sarcoïdose médiastino-pulmonaire est souvent cliniquement latente et les signes d'inconfort respiratoire n'apparaissent généralement qu'avec l'installation de remaniement anatomique. L'importance de cet inconfort, et notamment de la dyspnée, n'est pas toujours corrélée à l'étendue de l'atteinte radiologique et au niveau d'altération du fonctionnement respiratoire.

Découverte à son début (type I radiologique) ce qui est souvent le cas.

Les formes « intermédiaires » admises avec (un type II ou III radiologique) sont symptomatiques dans 2/3 des cas : toux sèche ou productive, dyspnée d'effort, douleurs thoraciques. La symptomatologie fonctionnelle est en général plus fréquente et plus sévère chez les sujets de race noire. Signalons que parfois, bien que la circonstance de découverte soit radiologique, l'interrogatoire poussé retrouve, à posteriori, l'existence de symptômes généraux et/ou fonctionnels respiratoires qui ont été négligés.

Dans ces formes, l'examen clinique est souvent normal. Dans certains cas, l'auscultation révèle des râles crépitants au niveau des bases.

La sarcoïdose est rarement découverte au stade de fibrose pulmonaire diffuse. A ce stade, les signes fonctionnels sont bien entendus constants, d'installation progressive et d'intensité variable. La perception de râles fins au niveau des bases est rare et l'hippocratisme digital est exceptionnel. Des cas d'insuffisance respiratoire d'installation subaiguë d'emblée ont été décrits.

2.2. Atteinte pleurale : [253, 254]

a. La pleurésie :

La pleurésie est une manifestation rare au cours de la sarcoïdose. Elle se voit dans moins de 5% des cas. Elle se rencontre plus souvent en cas de sarcoïdose pulmonaire étendue avec des localisations extra-thoraciques. La biopsie pleurale à l'aveugle est peu sensible dans le diagnostic des pleurésies sarcoïdiques. De ce fait le liquide jaune citrin exsudatif et lymphocytaire dans un contexte radio-clinique évocateur est caractéristique à condition d'éliminer une tuberculose.

b. Le pneumothorax [255]

L'association sarcoïdose et pneumothorax est rare et concerne 1% à 3% des patients atteints de sarcoïdose, malgré différentes publications dans la littérature. La plupart des cas se voient lors de l'atteinte diffuse du parenchyme pulmonaire, et particulièrement dans les cas de fibrose pulmonaire avec présence de microkystes. Le pneumothorax est dû à la rupture d'une bulle sous pleurale ou à la nécrose d'un granulome sous pleural.

3. Etude Paraclinique :

3.1. Bilan inflammatoire :

L'hémogramme objective dans 40% des cas une lymphopénie [256]. Une négativité des tests tuberculiques est habituellement associée à la lymphopénie. Une leucopénie peut également être retrouvée. Une anémie est présente dans 5 à 20% des cas, elle peut être liée à un hypersplénisme ou à une granulomatose de la moelle osseuse, exceptionnellement à une hémolyse auto-immune. Une éosinophilie et une thrombopénie sont rarement observées [257].

La VS n'est retrouvée élevée que dans les formes aiguës et récentes et dans les formes fébriles et très évolutives ou encore en cas de syndrome de Löfgren.[258, 259]

Une élévation des phosphatases alcalines ou des transaminases sont fréquentes. Tazi a relevé une élévation des phosphatases alcalines dans 20% des cas [260].

3.2. Les marqueurs de l'activation monocyttaire :

a. Les anomalies du métabolisme phosphocalcique :[261]

Sont le reflet de la synthèse enzymatique par les macrophages des granulomes d'une hydroxylase qui transforme la 25 hydroxy Vitamine D3 (25 OH D3) en calcitriol (1-25 OH D3). Une hyper calciurie supérieure à 0,1mmol/kg/24h est retrouvée dans 40 à 60% des cas, une hypercalcémie dans 40% des cas. La phosphorémie est normale et la parathormone sérique est basse.

b. L'Enzyme de conversion de l'angiotensine :

Représente l'élément biologique le plus pertinent [262]. Elle est élevée dans 40 à 90% des cas et son taux peut être considéré comme le reflet de la masse granulomateuse et de son activité [263]. Elle est aussi utile dans la surveillance de la maladie par la répétition des dosages. Il est classique de retrouver un taux normal ou bas au cours des formes aiguës récentes.

3.3. Anomalies immunologiques :

a. Le taux sérique de beta2 micro-globuline :

La beta 2 micro-globuline est élevée dans 20 à 60% des cas, elle reflète l'activation lymphocytaire [264].

b. L'examen cytologique du liquide du Lavage Broncho-Alvéolaire :

Il montre une élévation des lymphocytes rencontrée dans plus de 70% des cas dans les syndromes de Löfgren avec augmentation des CD4+, diminution des CD8+ et augmentation du rapport CD4+/CD8+, qui est moins marquée chez les fumeurs. Cette alvéolite lymphocytaire n'est pas propre à la sarcoïdose mais retrouvée dans de nombreuses autres pneumopathies interstitielles comme l'asbestose, la tuberculose et la béryllose [265]. De plus, tous les patients atteints de sarcoïdose ne présentent pas nécessairement cette alvéolite. Cette lymphocytose n'a donc aucune valeur diagnostic [265].

c. L'élévation des neutrophiles et des éosinophiles :

Est évocatrice de l'évolution vers la fibrose, elle peut se voir également dans les formes aiguës et récentes tels le syndrome de Löfgren [266].

3.4. Histologie :

a. Les biopsies cutanées et ganglionnaires : [267]

De par leur simplicité, leur innocuité et leur rentabilité occupent une place privilégiée. Le granulome sarcoïdique peut siéger dans de très nombreux organes. Ce qui explique la variabilité du siège biopsique. Les biopsies dirigées ont une sensibilité plus élevée, estimée à 91%. Elles ont été positives dans 90.90% des cas au niveau cutané et 100% des cas au niveau ganglionnaire.

b. La biopsie labiale : [268]

Elle est facile à réaliser. Chez les malades cliniquement indemnes, elle a permis de trouver une histologie compatible avec le diagnostic de la sarcoïdose dans 30% à 50% des cas.

c. La médiastinoscopie : [269]

Guidée par la tomodensitométrie permet le diagnostic dans 100% des cas du type radiologique I et II et dans 50% dans le type III.

d. La biopsie hépatique : [270]

Malgré sa sensibilité très élevée, le grand nombre d'affections susceptibles d'induire au niveau du foie la présence des granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséuse, limite son intérêt diagnostique. L'atteinte anatomique du foie est estimée à 60% jusqu'à 80%.

3.5. Radiologie :

a. Radiographie thoracique standard :

L'analyse du cliché thoracique est un élément clef. La radiographie thoracique est

anormale dans 90% des cas, elles sont souvent évocatrices. Elle montre des adénopathies et ou des atteintes parenchymateuses [271].

Les adénopathies sont hilaires et médiastinales, principalement satellites de l'arbre bronchique. Elles sont généralement bilatérales, symétriques, volumineuses mais non compressives [272]. L'atteinte parenchymateuse est le plus souvent nodulaire ou réticulo-nodulaire bilatérale et symétrique prédominant dans les régions supérieures et moyennes des poumons [272]. Par convention internationale, on classe les sarcoïdoses selon 5 stades radiologiques : [271]

- Stade 0 : où le cliché radiologique est normal, correspond parfois à des formes extra-thoraciques pures de la maladie.
- Stade 1 : Existence d'adénopathies hilaires et médiastinales symétriques volontiers volumineuses mais non compressives. Le parenchyme pulmonaire est normal.
- Stade 2 : Adénopathies médiastinales et atteintes parenchymateuses à type de pneumopathie interstitielle. Ce syndrome interstitiel est le plus souvent de type micronodulaire ou réticulo-micronodulaire, de distribution symétrique prédominant dans les régions supérieures et moyennes ou atteinte des bases pour les malades de couleur.

Il existe un contraste entre l'importance du syndrome interstitiel et l'absence de signes cliniques, notamment à l'auscultation. D'autres images parenchymateuses sont possibles :

- Aspect alvéolaire avec bronchogramme aérien d'allure pseudo tumorale réalisant un véritable « lâcher de ballons » plutôt rare mais de signification péjorative [273] ;
- Opacités en « verre dépoli » rares mais témoignant toujours d'une sarcoïdose active et grave. L'atteinte pleurale à type d'épanchement pleural séro-fibrineux lymphocytaire est exceptionnelle et doit faire avant tout éliminer d'autres diagnostics, en particulier une tuberculose [274].
- Stade 3 : Pneumopathie interstitielle diffuse sans adénopathies médiastinales associées. La sémiologie radiologique était comparable à celle décrite dans le stade précédent concernant l'atteinte parenchymateuse.

- Stade 4 : Correspond à un stade de fibrose pulmonaire caractérisé par des opacités rétractiles pseudo-tumorales à localisation sus-hilaire entraînant une ascension des hiles, très fréquemment associée à des lésions emphysémateuses des bases, plus rarement on peut constater un aspect réticulaire diffus parfois un aspect en (rayon de miel).

La fibrose est irréversible à la différence des granulomes. Dans cette forme qui concerne moins de 10% des sarcoïdoses médiastino-pulmonaires, l'existence de symptômes fonctionnels respiratoires à type de dyspnée est constante.

S'il est reconnu que la succession dans le temps des différents stades radiologiques décrits ci-dessus est un argument diagnostique pour la sarcoïdose, il a été démontré qu'il n'existerait pas de corrélation entre le degré d'atteinte radiographique et histologique [275] et que de véritables stades I radiologiques pouvaient s'accompagner d'anomalies scintigraphiques et histologiques du parenchyme pulmonaire [253].

b. Tomodensitométrie thoracique :

Elle est plus performante que la radiographie standard pour dépister les anomalies parenchymateuses débutantes [276, 277]. Elle a un intérêt double, la détection d'adénopathies médiastinales infra-radiologiques chez les patients présentant une localisation extra-thoracique de la sarcoïdose et le dépistage des lésions parenchymateuses associées aux adénopathies médiastinales mais non encore visibles sur le cliché thoracique standard. Selon une étude de Brauner et al [278], 75% des sarcoïdoses de stade 0 à la radiographie ont une tomodensitométrie normale et 25% ont des anomalies tomodensitométriques le plus souvent micronodulaires.

Les coupes fines millimétriques précisent l'aspect et les localisations ganglionnaires médiastinales et précisent les lésions élémentaires parenchymateuses qui ont une valeur d'orientation diagnostique et surtout pronostique [272, 279]. C'est aussi un examen de référence utile dans la surveillance et l'évaluation de la réponse thérapeutique lorsque la mise en place de la corticothérapie est indiquée [279].

c. L'exploration respiratoire fonctionnelle :

Il existe une discordance fréquente entre l'absence ou le caractère modéré des anomalies à l'épreuve fonctionnelle respiratoire et l'importance de l'atteinte thoracique radiographique. Les études qui ont évalué les modifications de la fonction respiratoire au cours de la sarcoïdose n'ont pas permis de définir un profil de perturbations qui soit caractéristique pour les différents stades de la maladie [280]. Ainsi, le type I radiologique, est constamment associé à une atteinte histologique parenchymateuse (granulomes interstitiels et alvéolite) mais le retentissement fonctionnel n'est observé que dans 1 cas sur 3. A l'inverse, des images radiologiques étendues peuvent parfois s'accompagner d'une fonction respiratoire normale. Toutefois, en présence de lésions fibrosantes, la fonction respiratoire est constamment anormale.

d. La capacité de transfert de l'oxyde de carbone (DLCO): [281]

Est également précocement modifiée, sa baisse est très souvent corrélée à la sévérité et à l'ancienneté de la maladie ; les types 0 et 1 radiologiques s'accompagnent pour 1/3 des patients d'une baisse de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone.

e. Gaz du sang :[273]

Ils sont normaux au repos sauf chez les stades IV. Mais l'épreuve d'effort peut permettre de démasquer une hypoxémie en règle corrélée à la diminution de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone. En effet, jusqu'à un certain degré d'épaisseur de la membrane alvéole capillaire, l'oxygène diffuse tout au long de l'alvéole, le temps de contact est suffisant et par conséquent les gaz de sang sont normaux au repos. En cas d'augmentation de débit (effort, fièvre..), ce temps devient insuffisant et la des altérations apparaissent.

f. Fibroscopie bronchique : [281]

Elle est souvent macroscopiquement normale. On peut trouver une muqueuse inflammatoire, une hyper vascularisation superficielle ou un élargissement des éperons lobaires par les adénopathies. Parfois on peut noter des sarcoïdes endo-bronchiques. La fibroscopie permet des biopsies étagées des éperons et des lésions macroscopiques ou à l'aveugle sur

parenchyme broncho-pulmonaire ou encore trans-bronchiques, en l'absence d'une hypertension artérielle pulmonaire ou troubles de la crase. Elle permet également de pratiquer un lavage broncho-alvéolaire pour étude cytologique et bactériologique.

Nos patients présentaient une lésion inflammatoire chronique non spécifique à la bronchoscopie dans 2 cas de sarcoïdose.

4. DIAGNOSTIC POSITIF : [269]

Le diagnostic de la sarcoïdose repose sur un regroupement d'éléments cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques dont aucun pris isolément n'est spécifique de la maladie et donc aucun n'est à la fois nécessaire et suffisant. En fonction de la définition actuellement admise le diagnostic se fonde sur le regroupement de plusieurs données.

Le diagnostic de sarcoïdose se fonde sur la conjonction de manifestations radio-cliniques et d'anomalies histopathologiques caractéristiques. L'étude histologique est un élément indispensable à l'établissement du diagnostic de la sarcoïdose. Cette confirmation devient particulièrement indispensable lorsque le diagnostic de sarcoïdose est hésitant, lorsque la présentation de la maladie est peu spécifique, atypique ou grave et justifiant l'installation d'un traitement rapide. Le choix du site de prélèvement doit impérativement tenir compte de la facilité d'accès du site biopsique, son acceptabilité et son innocuité. Les granulomes sarcoïdiques peuvent être mis en évidence partout dans l'organisme. La sensibilité des biopsies dirigées sur un site cliniquement atteint est supérieure à 90% alors que la sensibilité moyenne des biopsies est de 69%. Néanmoins, il est admis qu'il n'est pas indispensable d'obtenir cette preuve histologique devant une présentation typique d'adénopathies hilaires bilatérales chez un sujet asymptomatique ou devant un syndrome de Löfgren.[282]

5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Dans notre contexte marocain, la tuberculose reste le principal diagnostic différentiel,

même si, classiquement l'aspect histologique du nodule est un peu différent. La recherche de mycobactéries doit être systématique à l'examen direct et en culture, au niveau de l'expectoration, du produit d'aspiration bronchique et des fragments biopsiques. L'élaboration de ce diagnostic doit faire envisager les autres pathologies granulomateuses.

V. TRAITEMENT :

1. TRAITEMENT DES CONNECTIVITES :

1.1. SGJ:[40]

Les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs n'ont pas d'efficacité sur le syndrome sec. Il n'y a pas d'étude cas-contrôle démontrant définitivement l'efficacité à long terme des traitements sur l'évolution des manifestations respiratoires du SGJ. Néanmoins, les études retrospectives suggèrent fortement que les traitements par corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs apportent souvent une amélioration qui est inhabituelle spontanément. En cas de PID, le traitement préconisé est habituellement la corticothérapie donnée à la dose initiale de 0.50-1 mg/kg/24h d'équivalent prednisone. D'autres traitements sont également utilisés en général en deuxième intention, notamment en cas d'inefficacité des corticoïdes : Azathioprine ou cyclophosphamide. Les lymphomes peuvent faire l'objet d'une chimiothérapie adaptée ou d'une abstention thérapeutique dans les formes non évolutives. Les formes de PID bien tolérées et non évolutives peuvent faire l'objet d'une simple surveillance.

1.2. SCLERODERMIE :

Jusqu'en 2006, aucun traitement n'avait fait la preuve d'une efficacité dans l'atteinte pulmonaire de la sclérodemie. Cependant de nombreuses études rétrospectives ou prospectives non randomisées suggéraient un possible effet bénéfique du cyclophosphamide oral ou IV dans les pneumopathies infiltrantes de la sclérodemie, notamment chez les patients présentant une augmentation du nombre de neutrophiles dans le lavage bronchoalvéolaire (alvéolite

neutrophile) [283]. Deux essais thérapeutiques contre placebo ont montré l'effet bénéfique du cyclophosphamide dans l'atteinte pulmonaire de la sclérodemie [284, 285].

Le Scleroderma Lung Study a évalué un traitement par le cyclophosphamide oral (dose inférieure ou égale à 2mg/kg/jour) ou un placebo pendant une période de 12 mois chez 158 patients présentant une sclérodemie apparue depuis moins de 7 ans, une dyspnée d'effort, un syndrome restrictif (CV comprise entre 45% et 85% de la valeur théorique) ou du verre dépoli sur le scanner thoracique, quel que soit son étendue, soit une élévation du pourcentage de neutrophiles (>3%) ou d'éosinophiles (>2%) dans le LBA.

Les patients ayant une DLCO très abaissée (< 30%) étaient exclus de l'étude. Les auteurs ont observé une stabilisation de la CV chez les patients traités par cyclophosphamide tandis que la CV se dégradait sous placebo [285]. Au terme des 12 mois de l'étude, la différence de CV entre les 2 groupes était modeste (2,5%) mais statistiquement significative. Il n'y avait pas de différence sur la décroissance de la DLCO, mais une amélioration du score de dyspnée, une amélioration du score d'épaisseur cutanée, et une amélioration du score de qualité de vie. Malheureusement, l'effet bénéfique observé à 12 mois est perdu 1 an après l'arrêt du traitement ce qui indique la nécessité d'un traitement d'entretien pour maintenir le bénéfice du cyclophosphamide [286]. L'élévation du pourcentage de neutrophiles et/ou d'éosinophiles dans le LBA ne permettait pas de prédire la réponse au traitement [287].

C'est ce qu'a fait l'étude anglaise qui a testé l'effet 6 perfusions mensuelles de cyclophosphamide (600 mg/m²) suivies d'un traitement par azathioprine (Imurel® per os, 2,5 mg /kg sans dépasser 200 mg/j) associées à une faible dose de prednisolone (20 mg/j, un jour sur deux) [284]. Le groupe témoin recevait la prednisolone et un placebo des traitements de l'essai. Tous les patients présentant une fibrose pulmonaire au cours de la sclérodemie et précédemment non traités par immunosuppresseurs ou corticoïdes pouvaient être inclus dans l'étude. Quarante-cinq patients ont été randomisés (traitement actif : 22 patients; placebo : 23 patients). Au terme de 12 mois, les patients recevant le traitement actif tendaient à améliorer leur CVF (+ 2,4% de la valeur théorique) tandis que la CVF s'altérait chez les patients du groupe

placebo (-3% de la valeur théorique). Après correction pour l'âge et la fonction respiratoire à l'entrée de l'étude, la différence entre les 2 groupes s'établit à 4,2% de la valeur théorique (P=0.08). Il n'y avait aucune tendance favorable sur les autres éléments d'analyse (transfert du CO, score de dyspnée, score scannographique). Comme dans le Scleroderma Lung Study, la tolérance du traitement à l'étude était satisfaisante. Ces études confirment l'existence d'un effet bénéfique du cyclophosphamide mais posent la question du rapport bénéfice-risque de ce traitement, la toxicité du cyclophosphamide oral étant avérée, tant en aigu que sur le long terme.

Bien qu'ayant inclus des patients à des stades d'évolution différents de la maladie (CVF à l'entrée : 80% de la valeur théorique dans l'étude anglaise [284], et 68% dans le SLS [288], les deux études mettent en évidence un effet favorable du traitement par cyclophosphamide. Cependant, le cyclophosphamide n'est pas dénué de risques à long terme et son effet sur la survie n'est pas démontré. La définition des patients devant bénéficier d'un traitement par cyclophosphamide ne fait pas l'objet d'un consensus dans la communauté médicale. Il semble actuellement raisonnable de réserver le cyclophosphamide aux patients présentant une détérioration accélérée de la fonction respiratoire, et de privilégier la forme IV qui semble avoir un meilleur index de tolérance.

La pneumopathie interstitielle non spécifique est lentement évolutive et potentiellement cortico-sensible [289, 290]. Les fortes doses de corticoïdes sont non recommandées dans la sclérodermie par crainte du développement d'une crise rénale. Dans le Scleroderma Lung Study, on ne connaît pas le nombre de sujets recevant des corticoïdes ni la dose moyenne reçue [288]. Cependant les patients recevant plus de 10mg par jour de prednisone ne pouvaient être inclus dans l'étude. Dans l'étude anglaise, les patients recevaient 20 mg de prednisone un jour sur deux [284]. Il n'est pas recommandé d'administrer des doses de corticoïdes supérieures à 10 mg chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle fibrosante dans la sclérodermie, sauf cas particulier (hémorragie intra-alvéolaire menaçante par exemple).

Des études suggèrent que le mycophenolate mofetil (Cellcept®) pourrait avoir un effet bénéfique dans la fibrose pulmonaire de la sclérodermie [291, 292]. Les données concernant le

méthotrexate sont non conclusives mais montrent une tendance favorable [293]. L'utilisation de l'azathioprine en relai de l'Endoxan est validée par l'essai anglais [284].

Le traitement du reflux gastro-oesophagien est préconisé bien qu'on n'ait pas démontré son influence sur la fonction respiratoire.

Le bosentan n'a pas montré d'effet favorable sur la fibrose pulmonaire dans une étude de phase 2 (BUILD-2). Un essai utilisant un anticorps monoclonal anti-TGF β est également négatif [294]. Certains spécialistes proposent l'administration de N-acétyl-cystéine pour ses propriétés anti-fibrosantes suggérées dans un essai dans la fibrose pulmonaire idiopathique [295] bien qu'il n'y ait pas de donnée dans la sclérodémie. Il y a cependant de nombreuses données qui indiquent une agression oxydante chronique potentiellement améliorable par la N-acétyl-cystéine dans la sclérodémie [296, 297].

L'iloprost ne semble pas modifier l'évolution de la fibrose pulmonaire dans des séries retrospectives [298].

La réadaptation respiratoire, l'oxygénothérapie, sont indiquées en fonction du degré d'insuffisance respiratoire. La vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique peut être proposée. La transplantation pulmonaire peut être envisagée chez les patients de moins de 65 ans ayant une fibrose pulmonaire très évoluée et peu d'atteintes extra-pulmonaires. Choisir le moment de la transplantation peut être difficile lorsque l'évolution est lente. Dans les pneumopathies interstitielles non spécifiques, il a été proposé d'envisager la transplantation chez les patients ayant une DLCO < 35% ou dont la DLCO a diminué de 15% de la valeur prédite [299]. Cette recommandation pourrait s'appliquer aux patients atteints de sclérodémie avec fibrose pulmonaire. La survie de ces patients transplantés est comparable à celle des patients transplantés en général [300].

Le traitement de l'HTAP associée à la sclérodémie repose sur quelques données spécifiques et beaucoup de données provenant de l'HTAP idiopathique. Les principes du traitement sont les mêmes que ceux de l'HTAP idiopathique.

Il est recommandé de limiter les efforts physiques. La grossesse est contre indiquée et une contraception doit être systématiquement proposée aux femmes en âge de procréer, en évitant les oestro-progestatifs. Une anticoagulation par antivitamines K est proposée lorsque la PAPm est supérieure à 35mmHg (INR cible : 1,5 à 2). L'oxygénothérapie est nécessaire lorsque la PaO2 diurne est inférieure à 60 mmHg ou en cas de désaturation à l'effort. Les diurétiques sont utiles en cas de signes de décompensation cardiaque droite (oedèmes des membres inférieurs). Les bêta-bloquants sont strictement contre indiqués car ils diminuent le débit cardiaque.

De façon générale, les traitements semblent moins efficaces dans l'HTAP associée à la sclérodermie que dans l'HTAP idiopathique.

- Les corticoïdes et les immunosuppresseurs ne semblent pas avoir de bénéfice dans l'HTAP associée à la sclérodermie, contrairement à ce qui est observé dans le lupus [301].
- Les inhibiteurs calciques ne sont utiles que lorsque le test de réactivité initial est positif, ce qui est totalement exceptionnel au cours de la sclérodermie. Il faut utiliser des doses élevées, par exemple 90mg à 180 mg/j de nifédipine ou 360 à 720 mg/j de diltiazem.
- La prostacycline est utilisée en perfusion IV continue (epoprostenol, Flolan®). Dans une étude randomisée versus placebo, l'époprostenol en perfusion continue améliorerait de manière significative le périmètre de marche, ainsi que les paramètres hémodynamiques et la classe fonctionnelle NYHA chez 111 patients atteints de sclérodermie systémique compliquée d'HTAP [302]. L'époprostenol n'a pas démontré d'effet sur la survie dans cette indication, contrairement à ce qui a été démontré dans l'HTAP idiopathique. Il existe un risque non chiffré de survenue d'un oedème pulmonaire lors de l'initiation d'un traitement par epoprostenol dans l'HTAP associée à la sclérodermie, du fait de la possible composante veino-occlusive associée.
- Les analogues de la prostacycline n'ont pas d'AMM en France pour cette indication mais ils sont parfois utilisés : iloprost aérosolisé (Ventavis®), dont les contraintes

d'utilisation limitent grandement l'intérêt ; le tréprostinil (Remodulin®) sous-cutané améliore le test de marche de 6 minutes [303] mais son usage est limité par les douleurs au point d'injection qui ne permettent pas d'atteindre les doses optimales (le tréprostinil peut également être administré en perfusion continue, intra-veineuse ou sous-cutanée). Le beraprost, un analogue oral de la prostacycline n'a pas démontré d'efficacité dans l'HTAP associée à la sclérodémie [304].

- Les antagonistes de l'endothéline-1, dont le bosentan (Tracleer®) est le premier représentant, sont utilisables par voie orale. Le bosentan ralentit la dégradation du test de marche de 6 minutes chez les patients atteints d'HTAP au cours de la sclérodémie [305] et certaines données suggèrent que le bosentan améliore la survie des patients [306]. L'efficacité démontrée du bosentan sur la limitation de la survenue des ulcères digitaux [307] donne au bosentan un spectre d'activité particulièrement intéressant dans la sclérodémie. Le bosentan peut être administré chez les patients atteints d'HTAP avec une dyspnée stade III de la NYHA. Le sitaxsentan, antagoniste des récepteurs de type A de l'endothéline-1, a également un effet bénéfique démontré dans l'HTAP idiopathique mais il n'y a pas de donnée spécifique concernant l'HTAP de la sclérodémie.
- Le sildénafil (Revatio®), est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 actif par voie orale. Dans une étude contre placebo portant sur des patients présentant une HTAP idiopathique ou associée à des connectivites, avec une dyspnée classe II ou classe III de la NYHA, le sildénafil améliore le test de marche de 6 minutes aux trois posologies testées (20, 40 ou 80 mg 3 fois par jour), cet effet favorable étant retrouvé dans le groupe des connectivites [308]. Il n'y a pas de donnée concernant la survie sous sildénafil. Le sildénafil a une AMM pour les HTAP associées aux connectivites en classe III de la NYHA.

La transplantation pulmonaire est possible au cours de la sclérodémie avec HTAP. Il s'agit d'une transplantation mono ou bi-pulmonaire, parfois d'une transplantation cardio-pulmonaire. Elle doit être réservée aux patients de moins de 60 ans, ayant peu d'atteintes extra-pulmonaires, avec

une dyspnée en stade IV de la NYHA, non améliorée par les traitements conventionnels. La septostomie atriale, peut améliorer temporairement la situation hémodynamique de patients en situation en attente de la transplantation. La survie des patients transplantés atteints de sclérodermie est comparable à celle des patients transplantés en général (65).

La prise en charge de l'hémorragie intra-alvéolaire est mal codifiée, mais repose sur l'administration de bolus de corticoïdes (malgré la crainte de crise rénale), de perfusions de cyclophosphamide, éventuellement associés à des plasmaphèreses.

1.3. LES :[309]

Sur les 23 cas de lupus avec atteinte respiratoire récemment rapportés par le Service de pneumologie, hôpital 20-Août, Casablanca. Le traitement est basée sur la corticothérapie dans tous les cas et associé aux immunosuppresseurs dans 30 % des cas. L'évolution est bonne lorsque l'atteinte pulmonaire est isolée, 7 patients sont perdus de vue et 16 sont suivis avec un recul de 4 mois à 9 ans. Le rituximab a été rapporté de façon ponctuelle dans les cas de lupus avec atteinte respiratoire d'emblé severe (comme dans le cas de shrinking lung syndrome) ou réfractaire au traitement immunosuppresseur sans étude qui conforte cette hypothèse.

1.4. DM/POLYMYOSITE :

Le traitement de la PID associée à une myosite. Le niveau de preuve d'efficacité des différents traitements pour la PID reste faible [310]. L'association corticoïdes/cyclophosphamide peut améliorer des patients atteints de maladie de système avec atteinte interstitielle et a été proposée par certains auteurs comme association de choix [311,312]. Le cyclophosphamide présente une toxicité à moyen et long terme qu'il faut discuter. La prise en charge thérapeutique de première ligne reste la corticothérapie [310]. Certains cas d'amélioration de la PID sous corticoïdes et azathioprine, ou bolus de cyclophosphamide ont été décrits [312,313,314]. Santy et coll. démontre, sur 4 cas de patients atteints de PID avec lymphocytose CD8+ et anticorps anti-JO-1, un bénéfice de l'association corticoïdes, azathioprine et cyclosporine [315]. Nawata et coll. analyse 36 cas de patients atteints de PM/DM avec PID, sur une population globale de 111

PM/DM [316]. Sur cette étude rétrospective, il montre que la PID apparaissant sans élévation de CPK est volontiers cortico-résistante chez les patients atteints de PM ou de DM et que la cyclosporine pourrait être efficace dans ces cas (Survie prolongée)[316]. Schnabel et coll. différencie deux formes de PID sur le profil évolutif : une forme progressive ou évolutive (10 cas) et une forme stable (10 cas) [312,317]. La forme progressive est associée à des lésions en verre dépoli prédominants et à une neutrophilie au lavage [317]. Chez ces patients, les bolus de cyclophosphamide associés aux corticoïdes sont plus efficaces que la corticothérapie seule [317]. Il semble que la réponse aux corticoïdes soit moindre dans le syndrome des anti-synthétases et certaines DM amyopathique [310,318]. Dans la série française, sur les 32 patients présentant de façon inaugurale une PID avec anticorps anti-JO-1, 87% des patients initiant leur maladie sur une forme aiguë répondent à 3 mois à une corticothérapie seule, souvent en bolus à fortes doses. Deux patients de ce groupe décèdent dans le premier mois de détresse respiratoire [319]. A 3 mois, seulement 53% des patients qui entrent dans la maladie sur une forme progressive s'améliorent sous corticoïdes seuls. A 1 an d'évolution, les exacerbations de PID sont plus fréquentes dans les formes de PID initialement aiguës traitées par corticoïdes seuls. A la fin de la période de suivi, 68% des patients ont une stabilité de leur PID, contre 32% qui s'aggravent avec apparition d'une insuffisance respiratoire chronique [319].

Quel que soit le mode de présentation initiale, la majorité des patients, à la fin de la période de suivi, sont sous une association de corticoïdes et d'immunosuppresseur pour leur PID [310, 317, 319]. Les effets indésirables liés aux traitements ont un poids important dans la morbidité et mortalité observée au cours des myosites.

Des essais sont en cours afin d'évaluer l'intérêt des interférons, des anti-TNFalpha (Embrel® et Remicade®), inhibiteurs des métalloprotéinases, dans le traitement des myosites [310].

En synthèse, on proposera plus volontiers, dans les formes de PID aiguës sévères, une association de bolus de corticoïdes, cyclophosphamide, éventuellement immunoglobulines IV (surtout en cas d'atteinte musculaire). Dans les autres cas, une corticothérapie de première intention associée à une réévaluation à 1 et 3 mois (clinique, CPK (LDH, aldolase), test de marche

de 6 minutes, EFR, DLCO, épreuve d'effort et TDM) est proposée. En cas de non amélioration ou de rechute, l'ajout d'un immuno-suppresseur est licite, sans niveau de preuve suffisant pour choisir entre cyclophosphamide, azathioprine, ou méthotrexate. Le mycophénolate mofetil pourrait aussi, dans l'avenir, présenter une autre alternative thérapeutique.

1.5. **PR**:[11]

Il n'y a aucune étude contrôlée. L'évolution sous traitement de l'atteinte pulmonaire n'est pas constamment parallèle à celle de l'atteinte articulaire. Les données disponibles sont d'interprétation difficile en raison des biais de recrutement et de l'impact propre positif ou négatif des traitements nécessités par l'atteinte articulaire. Il semble que les corticostéroïdes puissent améliorer les symptômes cliniques, les anomalies cytologiques du LBA et la fonction mais seulement dans une proportion de 50% de cas, et seulement dans une certaine mesure (amélioration mais non correction ad integrum). On en sait moins encore avec les autres traitements. Le cyclophosphamide pourrait avoir donné certains succès. Concernant les autres traitements, il n'y a qu'un nombre limité de cas et l'on peut dire que l'azathioprine, le méthotrexate, l'hydroxychloroquine, la pénicillamine, la cyclosporine voire l'infliximab ont pu occasionnellement être bénéfiques. Toutefois, une grande prudence est requise avec l'usage du méthotrexate et de la pénicillamine car le risque certain de complications iatrogènes graves n'est pas contrebalancé par la possibilité d'évolutions bénéfiques aléatoires et rarement documentées. La grande question est de déterminer qui et quand traiter : certainement les patients avec une PIDC soit cliniquement patente, soit encore asymptomatiques mais dont la fonction montre une altération marquée ou surtout une détérioration progressive.

En cas de bronchiolite constrictive, les habitudes tabagiques ainsi que les traitements favorisants (D-pénicillamine ; sels d'or) doivent être suspendus. Une tentative de corticothérapie générale (0.5 mg/kg/24h équivalent prednisone) mérite d'être entreprise mais s'avère le plus souvent inefficace. Certaines études limitées font état de réponse avec l'érythromycine et les antiTNF α .

Une abstention est justifiée dans un premier temps en cas d'épanchement asymptomatique de faible abondance compte tenu de la possibilité de résolution spontanée. Des AINS, une corticothérapie générale voire en instillation intra-pleurale et des ponctions évacuatrices répétées peuvent se justifier selon les symptômes, le volume de l'épanchement et sa tendance à se renouveler.

2. TRAITEMENT DES VASCULARITES :

2.1. MALADIE DE BEHCET :[320]

La prise en charge thérapeutique doit viser à contrôler l'inflammation par un traitement corticoïde à forte dose (bolus intraveineux puis relais oral à la dose de 1 mg/kg/j) et immunosuppresseurs (cyclophosphamide intraveineux puis relais par azathioprine oral) souvent associé à un geste local, chirurgical ou endovasculaire. Les anti TNF représentent l'actualité dans les cas réfractaire aux immunosuppresseurs dont l'efficacité a été démontrée par plusieurs études de série. Un traitement anticoagulant avec INR cible entre 2 et 3 est préconisé.

2.2. POLYANGÉITE HYPÉREOSINOPHILIQUE GRANULOMATEUSE :[191]

La corticothérapie est l'élément essentiel du traitement du SCS. En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, elle peut être proposée seule. Un immunosuppresseur (azathioprine) est proposé lorsque la dose quotidienne de prednisone nécessaire pour contrôler la maladie est supérieure à 20 mg par jour. Le traitement de l'asthme (bronchodilatateur de longue durée d'action et corticoïde inhalés) doit être poursuivi ; lors de la diminution des corticoïdes, la corticothérapie inhalée peut être renforcée.

L'asthme, en général parfaitement contrôlé tant que la corticothérapie par voie générale est poursuivie, réapparaît souvent lors de la diminution de posologie (ou après l'arrêt du corticoïde). Il n'est pas exceptionnel que cet asthme reste corticodépendant.

2.3. POLYANGÉITE GRANULOMATEUSE :[23]

Le traitement associant corticoïde et immunosuppresseur permet d'obtenir une rémission dans plus de 80 % des cas, mais des rechutes surviennent chez plus de la moitié des patients. Le traitement est grevé d'effets secondaires (infections opportunistes, à *Pneumocystis jiroveci* notamment ; cystite hémorragique et tumeur de vessie liées au cyclophosphamide).

Le traitement comporte une phase d'attaque (pour obtenir la rémission), et une phase d'entretien (pour maintenir la rémission).

Le traitement de l'atteinte pulmonaire des formes systémiques (sévères) n'a pas de spécificité, mais on peut noter tout de même des points particuliers :

- ✓ dans les formes limitées de la maladie avec atteinte ORL et pulmonaire classiques (hors HIA), le traitement peut être moins lourd que celui des formes systémiques (corticoïde – méthotrexate par exemple)

Les atteintes trachéo-bronchiques de la maladie nécessitent, en plus du traitement systémique, des traitements locaux (en particulier lorsque la réponse au traitement systémique est dissociée, avec bonne réponse générale, et persistance ou progression des lésions trachéo-bronchiques). Les injections locales de corticoïdes (sténose sous glottique) sont utiles ; une corticothérapie inhalée à forte dose peut être proposée dans les atteintes bronchiques plus distales (pas de preuve de son efficacité toutefois).

Le suivi pulmonaire après mise en rémission peut comporter une radiographie pulmonaire tous les 6 mois pendant les 2 ans suivant la mise en rémission complète, et systématique en cas de symptomatologie bronchopulmonaire persistante.

2.4. POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE :[100]

Le traitement de la PAM repose sur l'association de corticoïdes et immunosuppresseurs. Ce traitement est identique à celui de la MW systémique sévère.

Il n'existe pas de spécificité pulmonaire du traitement. Toutefois, l'atteinte pulmonaire par HIA conduit, dans les formes modérées à sévères, à préconiser les échanges plasmatiques.

2.5. MALADIE DE TAKAYASU :[321]

La sténose des artères pulmonaires (lobaires, segmentaires, sous-segmentaires) peut entraîner une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dont le traitement est similaire à celui de l'HTAP de la ScS ; des anévrysmes sont possibles, mais rares, résolutifs sous traitement immunosuppresseur.

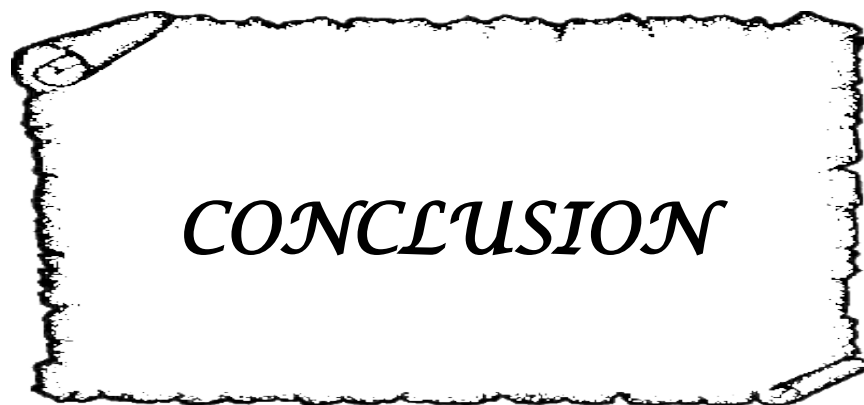
2.6. MALADIE DE HORTON :[322]

Les manifestations respiratoires régressent souvent spectaculairement, en quelques jours, sous corticoïdes et donc, l'absence de réponse à la corticothérapie va à l'encontre du diagnostic de manifestations respiratoires spécifiques de la maladie de Horton. Les manifestations respiratoires spécifiques de la maladie de Horton sont d'individualisation récente et de fréquence vraisemblablement sous-estimée. Si le diagnostic de maladie de Horton à forme tussigène est relativement aisé à porter, il n'en est pas de même pour les manifestations pleuro-parenchymateuses : celles-ci, en l'absence de preuves histologiques, sont souvent considérées comme des diagnostics d'élimination, mais leur corticosensibilité constitue un argument diagnostique. Leur reconnaissance pourrait permettre un diagnostic plus précoce de maladie de Horton et favoriser, ainsi, une meilleure prise en charge thérapeutique.

3. TRAITEMENT DES GRANULOMATOSES : SARCOIDOSE [323]

En cas d'atteinte pulmonaire, un traitement systémique est préconisé dans les stades II ou III lorsque les patients sont symptomatiques, ont un retentissement fonctionnel respiratoire ou une progression de la maladie sur les épreuves fonctionnelles respiratoires ou la radiographie. Le traitement n'est pas indiqué en cas de stade I asymptomatique. Le syndrome de Löfgren est calmé par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou la colchicine. Le traitement reste très controversé chez des patients ayant un stade II ou III asymptomatiques et sans retentissement fonctionnel. Il est de plus en plus souvent recommandé devant une infiltration pulmonaire radiographique persistant pendant plus de 6 mois. Un traitement pourrait même être

bénéfique à long terme en cas d'infiltration pulmonaire radiographique, même sans recul évolutif. Un traitement peut être essayé chez certains patients ayant un stade IV s'il persiste des signes d'activité résiduelle. Il est prouvé que la corticothérapie orale améliore la radiographie thoracique chez les patients ayant un stade II ou III après 6 à 24 mois de traitement, et plus modestement la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone. En revanche, il est impossible d'affirmer qu'elle modifie l'évolution de la maladie à plus long terme.



Notre étude a souligné la fréquence des manifestations pulmonaires chez les patients atteints des maladies de système.

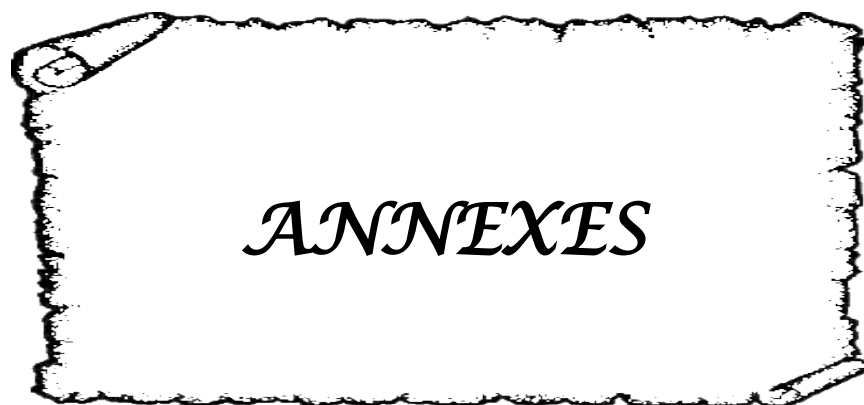
Etant donné le pronostic sombre de l'atteinte pulmonaire et sa nature asymptomatique aux stades précoces. Un dépistage systématique doit être proposé chez tout patient ayant une maladie de système. Cette recherche de manifestation pulmonaire doit être répétée dans le temps et le clinicien doit être vigilant devant toute symptomatologie respiratoire.

Une fois l'atteinte pulmonaire diagnostiquée, une prise en charge thérapeutique immédiate et adaptée est nécessaire pour empêcher ou retarder une aggravation inéluctable.

Les traitements immunosuppresseurs utilisés au cours des atteintes pulmonaires restent décevants et leur prescription ne procède pas à une attitude consensuelle.

Actuellement, de nouvelles perspectives thérapeutiques s'offrent aux patients atteints des maladies de système. Cependant, aucun traitement de fond n'a jusqu'alors permis de prolonger significativement la survie dans une étude prospective randomisée à large échelle.

A l'avenir, une meilleure compréhension de la pathogénie et du génie évolutif de l'atteinte pulmonaire des maladies de système est souhaitable pour évaluer l'efficacité de nouvelles thérapeutiques. Cette évaluation devrait nécessiter le développement d'outils de quantification automatisés, mais se heurte à la complexité des associations lésionnelles (verre dépoli, réticulations) et aux difficultés d'obtenir des acquisitions successives à volume pulmonaire strictement identique.



Type de l'atteinte pulmonaire retenue:

Parenchymateuse interstitielle:

Voies aériennes supérieures :

Trachéo-bronchique :

Alvéolaire :

Pleurale :

Vasculaire :

Autres atteintes :

Traitement de l'atteinte pulmonaire :

Recul et évolution :

Annexe 2 : Critères européens modifiés 2002 du syndrome de Gougerot-Sjögren [60].

- 1- Symptômes buccaux : réponse positive à au moins une des questions suivantes :
 - a. sensation quotidienne de sécheresse buccale pendant plus de 3 mois
 - b. gonflement persistant ou récurrent des glandes parotides chez l'adulte
 - c. nécessité de boire fréquemment des liquides pour permettre la déglutition des aliments
- 2- Signes oculaires
 - a. test de Schirmer pathologique : moins de 5 mm en 5 minutes (sans anesthésie)
 - b. test au Rose Bengale ou autre colorant pathologique (score supérieur ou égal 4 selon van Bijsterveld)
- 3- Signes histologiques : sialadénite lymphocytaire appréciée par un expert anatomopathologiste, comportant au moins un foyer lymphocytaire pour 4 mm² de tissu glandulaire. Un foyer lymphocytaire est adjacent à une zone de muqueuse normale et doit comporter au moins 50 lymphocytes. Ceci correspond à un score de Chisholm supérieur ou égal à 3
- 4- Atteinte objective des glandes salivaires, définie par au moins un test pathologique
 - a. flux salivaire non stimulé < 1,5 ml en 15 minutes
 - b. sialographie parotidienne montrant des atélectasies diffuses sans obstruction des canaux

principaux

c. retard de capture, ou faible concentration, ou retard de sécrétion du traceur sur la scintigraphie salivaire

5- Présence d'auto-anticorps anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La) ou les deux

Le SGS primitif est défini par :

la présence de 4 des 6 critères dont le critère histologique ou le critère sérologique ou la présence d'au moins 3 des 4 critères objectifs (items 3, 4, 5 ou 6)

Le SGS secondaire est défini par la présence du critère 1 ou 2, et deux des critères 3, 4 ou 5, chez un patient ayant une maladie associée (autre connectivite)

Le diagnostic de SGS est exclu en cas de :

irradiation cervicofaciale

hépatite C chronique

SIDA

lymphome préexistant

sarcoïdose

réaction du greffon contre l'hôte

utilisation de médicaments anticholinergiques (après au moins 4 demi-vies)

Annexe 3 : Critères diagnostiques de l'American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism

de la sclérodémie systémique 2013 [93].

Item	Sous-item	Score
Sclérodémie cutanée proximale (critère suffisant)	--	9
Épaississement cutané des doigts (compter le score le plus élevé seulement)	-Doigts boudinés	2
	-Sclérodactylie	4
Lésions digitales pulpaire (compter le score le plus élevé seulement)	-Ulcère digital	2
	-Cicatrice déprimée	3
Télangiectasies	--	2
Anomalies à la capillaroscopie	--	2
Atteinte pulmonaire (score maximal de 2)	-HTAP	2
	-Pneumopathie interstitielle	2

Phénomène de Raynaud	--	3
Auto-anticorps: anticentromère, anti-topoisomérase I ou anti-ARN polymérase III	--	3

Annexe 4 : Critères de classification du LES de l'ACR en 1997 [96, 99]

(Sensibilité et une spécificité de 96%)

(Sensibilité et une spécificité de 96%). Annexe 4

11-	Eruption malaire en ailes de papillon
12-	Eruption de lupus discoïde
13-	Photosensibilité
14-	Ulcérations orales ou nasopharyngées
15-	Polyarthrite non érosive
16-	Pleurésie ou péricardite
17-	Atteinte rénale: protéinurie > 0,5g/24h ou cylindres urinaires
18-	Atteinte neurologique : convulsions ou psychose en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordre métabolique
19-	Anomalies hématologiques : anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose ou <ul style="list-style-type: none"> - leucopénie < 4000/mm³ retrouvée à au moins deux reprises ou - lymphopénie < 1500/mm³ retrouvée à au moins deux reprises ou - thrombopénie < 100 000/mm³ en l'absence de cause médicamenteuse
20-	Désordre immunologique : présence d'anticorps <ul style="list-style-type: none"> - anti-ADN natif - anti-Sm - anti-phospholipides : taux élevé d'anticardiolipines de type IgG ou IgM ou présence d'un anticoagulant circulant lupique ou sérologie syphilitique dissociée à deux reprises en 6 mois
11-	Anticorps antinucléaires à taux anormal
La présence de plus ou égale à 4 critères = diagnostic de LES	

**Annexe 5 : Critères diagnostiques de la « mixed connective tissue disease »
symposium internationale de Tokyo 1987 [105]**

A-critères majeurs :
1-Myosite sévère
2-Atteinte pulmonaire : <ul style="list-style-type: none"> - DLCO < 70 % - HTAP - lésions histologiques vasculaires prolifératives
3-Phénomène de Raynaud ou hypomotilité œsophagienne
4-Mains gonflées ou sclérodactylie

5-Anticorps anti-ECT > ou = 1/10000 avec anti-RNP positifs et anti-Sm négatifs
B-Critères mineurs : alopécie, leucopénie, anémie, pleurésie, péricardite, arthrite, névralgie du trijumeau, rash malaire, thrombopénie, myosite modérée, antécédent de main gonflée
MTCD certaine si : 4 critères majeurs, absence d'anti-Sm, anti-RNP > 1/4000 **MTCD probable si** : 3 critères majeurs et absence d'anticorps ou 2 critères majeurs et un critère mineur et anti-RNP > 1/1000

Annexe 6 : Critères diagnostiques de Bohan et Peter [116]

Critères diagnostiques de Bohan et Peter	
<ul style="list-style-type: none"> - Déficit musculaire proximal avec ou sans dysphagie, avec ou sans atteinte des muscles respiratoires. - élévation du taux sérique des enzymes musculaires. - Biopsie musculaire compatible : nécrose des fibres musculaires, infiltrat mononucléé. - Electromyogramme : potentiels d'unités motrices courts, polyphasiques, fibrillations. - Atteinte cutanée typique. 	
Diagnostic de Dermatomyosite	Diagnostic de Polymyosite
<p>Certain : en cas d'atteinte cutanée et 3 autres critères.</p> <p>Probable : en cas d'atteinte cutanée et 2 critères.</p> <p>Possible : en cas d'atteinte cutanée et 1 critère.</p>	<p>Certain : 4 premiers critères.</p> <p>Probable : 3 des 4 premiers critères.</p> <p>Possible : 2 des 4 premiers critères</p>

Annexe 7 : critères diagnostiques ACR 1987

1-Raideur articulaire matinale: raideur matinale articulaire ou périarticulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.

2-Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires: gonflement de tissus mous ou épanchement (et non passillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les IPP (interphalangiennes proximales), les MCP (métacarpo-phalangiennes), les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les MTP (métatarso-phalangiennes).

3-Arthrite des articulations des mains: gonflement d'au moins un groupe articulaire par un poignet, IPP ou MCP.

4-Arthrite symétrique: atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des IPP, des MCP, ou des MTP est acceptable sans symétrie absolue).

5-Nodules rhumatoïdes: nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin.

6-

Facteur rhumatoïde: sérique mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5% des sujets témoins normaux.

7-Modifications radiologiques: modifications radiologiques typiques de polyarthrite rhumatoïde sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou un décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas).

✓ Au moins 4 des 7 critères sont exigés

Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines

Annexe 8 : Les critères diagnostiques du syndrome de Churg et Strauss selon l'American College of Rheumatology (1990).

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %.

1. Asthme
2. Eosinophilie sanguine > 10 %
3. Mono ou polyneuropathie
4. Infiltrats pulmonaires labiles
5. Douleur ou opacité sinusienne
6. Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Annexe 9 : Critères diagnostiques de la granulomatose de Wegener selon l'American College of Rheumatology (1990).

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %.

1. Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)
2. Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes)
3. Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres)
4. Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)

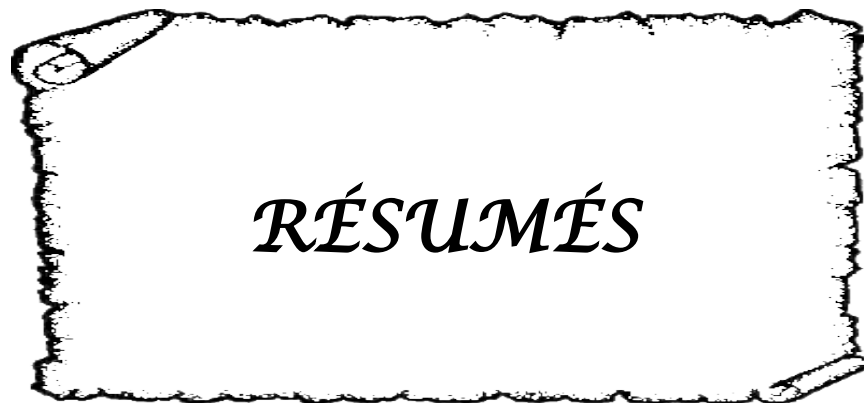
Annexe 10 : Critères diagnostiques de la polyangéite microscopiqueselon l'American College of Rheumatology (1990).

- 1-Présenced'unehémorragiealvéolaireconfirméeparlelavagealvéolaireenexcluant uneinfectionpulmonaire.
- 2-Glomérulonéphritenécrosante segmentaire pauci-immune à la biopsie rénale ou lésionsd'angéitepauci-immunedespetsitsvaisseaux surlabiopsierénaleoud'autres tissus.
- 3-ANCAcirculantspositifs.

Annexe 11 : Les critères diagnostiques de la maladie de Takayasu Selon l'American College of Rheumatology (1990).

La présence de trois des six critères suivants est nécessaire pour retenir le diagnostic :

1. Age de début de la maladie inférieur ou égal à 40 ans.
2. Claudication des membres.
3. Diminution des pouls de l'une ou deux artères brachiales.
4. Différence d'au moins 10 mm Hg de pression artérielle systolique entre les deux bras.
5. Souffle sur l'une ou les deux artères sous-clavières ou l'aorte abdominale.
6. Aspect artériographique de rétrécissement ou d'occlusion de l'aorte globale, de ces branches principales ou des artères de gros calibre proximales des membres supérieurs ou inférieurs et non liés à l'athérosclérose, à une dysplasie fibromusculaire ou d'autres causes.



RESUME

Objectif: Faire sortir les manifestations respiratoires au cours des maladies et syndromes systémiques ainsi que les caractères sémiologiques et évolutifs en fonction de la maladie associée.

Patients et méthodes: Nous avons étudié rétrospectivement 25 patients présentant une complication pulmonaire des maladies de système hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU MED VI MARRAKECH, entre janvier 2009 et janvier 2014. Nous avons analysé leurs caractéristiques cliniques, immunologiques, fonctionnelles et morphologiques.

Résultats: Les patients avaient un âge moyen de 46,2 ans, la population étudiée se composait en majorité de femmes au nombre de 21 soit 84% avec un sex-ratio F/H de 5,25.

L'atteinte parenchymateuse est prédominante (chez 19 patients soit 76%). La durée médiane entre le début des maladies de système et le diagnostic des manifestations pulmonaires est de 1,24 ans, avec des extrêmes allant de la même année à 7 ans. L'atteinte pulmonaire était asymptomatique dans 24% des cas. Le traitement de l'atteinte pulmonaire s'est fait selon trois modalités: corticothérapie, traitement immunosuppresseur ou l'association de ces deux classes thérapeutiques.

Discussion: L'atteinte pulmonaire est sévère dans notre série, conjointement avec les données de la littérature. Etant donné le faible bénéfice du traitement, le dépistage systématique et les travaux de recherche thérapeutique constituent une pierre angulaire dans l'amélioration du pronostic de l'atteinte pulmonaire au cours des maladies et syndromes systémiques.

ABSTRACT

Goal: Take out the respiratory events during systemic diseases and systemic syndromes and the semiotic and evolving characters depending on the associated disease.

Patients and methods: We retrospectively studied 25 patients with pulmonary complication system disease hospitalized in the internal medicine department of the University Hospital VI MED MARRAKECH, between January 2009 and January 2014. We analyzed their clinical, immunological, functional and morphological.

Results: Patients had a mean age of 46.2 years, the study population consisted mainly of women numbering 21 or 84% with a sex ratio F / H 5.25. The parenchymal involvement is predominant (19 patients or 76%). The median time between the early systemic diseases and diagnosis of pulmonary manifestations is 1.24 years, with extremes ranging from year to 7 years. Pulmonary involvement was asymptomatic in 24% of cases. The treatment of lung disease was done in three ways: corticosteroids, immunosuppressive therapy or the combination of these two therapeutic classes.

Discussion: Pulmonary involvement is serious in our study, together with data from the literature. The treatment has few benefits, that is why the routine screening and the therapeutic research work are a cornerstone in improving the prognosis of pulmonary involvement in systemic diseases and systemic syndromes.

ملخص

الهدف: وصف المظاهر الرئوية أثناء الأمر اض الجهازية و المتلازمات النظامية.

25

المرضى والطرق: درسنا بأثر رجعي

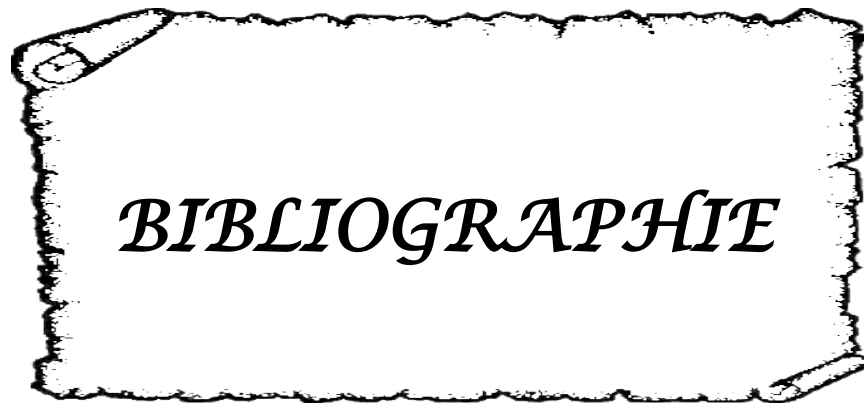
مريضاً يعانون من مرض نظامي مع أزمات رئوية بقسم الطب الباطني في مستشفى محمد السادس بمر اكش، ما بينيناير 2009 ويناير

2014.

النتائج: كانت متوسط أعمار المرضى 46.2 عاماً، وتألقت عينة الدراسة من النساء الذين يبلغ عددهم بشكل رئيسي 21 أو 84% مع نسبة الجنس F / H 5.25. مشاركة متني هو السائد (19 مريضاً أو 76%). متوسط الوقت بين الأزمات الجهازية وتشخيص المظاهر الرئوية هو 1.24 سنة، مع نقضين تتراوحن سنة إلى 7 سنوات. كانت الاضطرابات الرئوية دون أعراض في 24% من الحالات. علاج أمراض الرئة تم بثلاث طرق: الكورتيزون وسيكلوفوسفاميد أو الجمع بين العلاجين.

مناقشة: كانت الاضطرابات الرئوية حادة فيدر استثناء عن غرار الدراسات المسجلة. العلاج هو اندقليلة، وهذا هو السبب في أن الفد

صالر وتينيو عملاً بحدوث العلاجية هما الحجر الأساس في تحسين تنبؤ أمراض الرئة في الأزمات الجهازية و المتلازمات النظامية.



BIBLIOGRAPHIE

1. **American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias.**
This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001.
Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277–304.
2. **Cottin V.**
Pneumopathies interstitielles des connectivites.
Rev Prat 2007;57:2235–42.
3. **Kim EA, Lee KS, Johkoh T.**
Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings.
Radiographics 2002;22(suppl):S151–S165.
4. **Brown KK.**
Rheumatoid lung disease.
Proc Am Thorac Soc 2007;4:443–8.
5. **Tillie-Leblond I, Colin G, Lelong J, Cadranel J.**
Atteintes pulmonaires des polymyosites et dermatopolymyosites.
Rev Mal Respir 2006; 23:671–80.
6. **Tansey D, Wells AU, Colby TV.**
Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis.
Histopathology 2004;44:585–96.
7. **Dalal PU, Hansell DM.**
High-resolution computed tomography of the lungs: the borderlands of normality.
Eur Radiol 2006;16:771–80.
8. **Volpe J, Storto ML, Lee K, Webb WR.**
High-resolution CT of the lung: determination of the usefulness of CT scans obtained with the patient prone based on plain radiographic findings.
AJRAmJ Roentgenol 1997;169:369–74.
9. **Travis WD, Hunninghake G, King Jr. TE.**
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project.
Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1338–47.

10. **Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM.**
CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia.
Radiology 2004;232:560-7.
11. **Tanaka N, Kim JS, Newell JD.**
Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings.
Radiology 2004;232:81-91.
12. **Gotway MB, Freemer MM, King Jr. TE.**
Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias.
Thorax 2007;62:546-53.
13. **Cordier JF.**
Cryptogenic organizing pneumonia.
Eur Respir J 2006; 28:422-46.
14. **Oikonomou A, Hansell DM.**
Organizing pneumonia: the many morphological faces.
Eur Radiol 2002;12:1486-96.
15. **Kim SJ, Lee KS, Ryu YH.**
Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications.
AJR Am J Roentgenol 2003;180:1251-4.
16. **Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, Wells AU, Hansell DM.**
Organizing pneumonia: peribubular pattern at thin-section CT.
Radiology 2004;232:757-61.
17. **Akira M, Kozuka T, Yamamoto S, Sakatani M.**
Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.
Am J Respir Crit Care Med 2008;178:372-8.
18. **Park IN, Kim DS, Shim TS.**
Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis.
Chest 2007;132: 214-20.

19. **Parambil JG, Myers JL, Ryu JH.**
Diffuse alveolar damage: uncommon manifestation of pulmonary involvement in patients with connective tissue diseases.
Chest 2006;130:553–8.
20. **Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D.**
Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset.
Thorax 2008;63:53–9.
21. **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.
22. **Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG.**
Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review.
Chest 2002;122:2150–64.
23. **Aberle DR, Gamsu G, Lynch D.**
Thoracic manifestations of Wegener granulomatosis: diagnosis and course.
Radiology 1990;174:703–9.
24. **Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, Nicholson AG, Flint JD, Muller NL.**
Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histologic findings.
Radiology 1999;212:637–42.
25. **Jeong YJ, Lee KS, Chung MP.**
Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjogren syndrome: thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons.
J Comput Assist Tomogr 2004;28:776–81.
26. **Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y.**
Rheumatoid pleural effusion.
Semin Arthritis Rheum 2006;35:368–78.
27. **Keane MP, Lynch 3rd JP.**
Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus.
Thorax 2000;55:159–66.
28. **Cottin V.**
Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites.
Rev Mal Respir 2006;23:13S61–13S72.

29. **Launay D, Humbert M, Hachulla E.**
L'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodémie systémique.
Presse Med 2006;35:1929-37.
30. **Fischer A, Misumi S, Curran-Everett D.**
Pericardial abnormalities predict the presence of echocardiographically defined pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis-related interstitial lung disease.
Chest 2007;131:988-92.
31. **Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D.**
Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodémie systémique.
Presse Med 2006;35:1943-51.
32. **Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P.**
Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: a nested case-control study.
Ann Rheum Dis 2007;66:551-3.
33. **Ebeo CT, Girish MR, Byrd RP, Roy TM, Mehta JB.**
Methotrexate-induced pulmonary lymphoma.
Chest 2003;123:2150-3.
34. **HATRON PY, FAUCHAIS AL**
Syndrome de Gougerot-Sjögren et syndromes secs, plaquette réalisée par le service de Rhumatologie du CHU Bicêtre.
Rev. Prat., 2002; 51:159-169.
35. **MANTHORPE et coll.**
Epidemiology of Sjögren's syndrome especially its primary form.
Annales de médecine interne, 1998, 149, 1, pp : 7- 11.
36. **KAPLAN.**
Syndrome de Gougerot- Sjögren In Kahn, Peltier : « Les maladies systémiques »,
Paris, Flammarion, 1985:359-399.
37. **ZIZA.**
Syndrome de Gougerot-Sjögren.
In GODEAU : Traité de médecine(3ème édition), Paris, Flammarion, 1996:136-14.
38. **HACHULLA E, LABETTE P, HATRON PY.**
Le syndrome de Gougerot-Sjögren : Détecter les maladies systémiques autoimmunes.
Editeur Masson, 2000, Paris: 85-99.

39. **BUI – CHAMPENOIS TNH**
Syndrome de Gougerot–Sjögren et prise en charge en odonto–stomatologie.
Thèse. Chir. Dent, Paris 5. 1998, n°03.
40. **KAPLAN G.**
Le syndrome de Gougerot–Sjögren.
In : KAHN. MF et PELTIER. AP : Les maladies systémiques. Edition Flammarion, 1986, Paris, 399p.
41. **SAUVEZIE B, TOURNADRE A, CHAMARD C, DUBOST JJ.**
Secondary Gougerot–Sjögren syndrome.
Rev Prat 2001; 51(2):171–176.
42. **HIETAHARJU A, YLI-KERTTULA U, HAKKINEN U, FRESY H.**
Nervous system manifestations in Sjögren’s syndrome.
Actua. Neurol. Scand 1990; 81:144–152.
43. **MORGEN K, FARLAND HF, PILLEME. SR.**
Central Nervous System Disease in Primary Sjögren’s syndrome: The Role of Magnetic Resonance Imaging.
Semin. Arthritis Rheum 2004; 34:623–630.
44. **VENABLES JW.**
Sjögren’s syndrome.
Best Practice and research Clinical Rheumatology 2004;18(3): 313–329.
45. **Crestani B, Schneider S, Adle–Biassette H, Debray MP, Bonay M, Aubier M.**
Manifestations respiratoires au cours du syndrome deGougerot–Sjögren.
Rev Mal Respir 2007;24:535–51.
46. **Ito I, Nagai S, Kitaichi M.**
Pulmonary manifestations of primary Sjogren’s syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study.
Am J Respir Crit Care Med 2005;171:632–8.
47. **Franquet T, Gimenez A, Monill JM, Diaz C, Geli C.**
Primary Sjogren’s syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients.
AJR Am J Roentgenol 1997;169:655–8.

48. **Koyama M, Johkoh T, Honda O.**
Pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography findings in 60 patients.
J Thorac Imaging 2001; 16:290-6.
49. **Meyer CA, Pina JS, Taillon D, Godwin JD.**
Inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in a patient with Sjogren's syndrome and cystic lung disease.
AJR Am J Roentgenol 1997;168:101-3.
50. **Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA.**
Thinsection chest CT findings of primary Sjogren's syndrome: correlation with pulmonary function.
Eur Radiol 2002;12:1504-11.
51. **DIATTA M.**
Prévalence de la xérostomie chez le patient diabétique.
Thèse. Chir. Dent, Dakar 2004, n°17.
52. **MARIETTE X.**
Gougerot-Sjögren syndrome. Risk of lymphoma.
Presse Med 1999; 28(22):1212-1218.
53. **WATTIAUX MJ.**
Gougerot-Sjögren syndrome and hepatitis C virus: what relation?
Presse Med 1997; 26(14):652-655.
54. **ANAYA JM, MANTILLA RD, CORREA PA.**
Immunogenetics of Primary Sjögren's Syndrome in Colombians.
Semin Arthritis Rheum 2005; (34):735-743.
55. **BOISNIC S, PASCA F, JEANMOUGIN M.**
Conduite à tenir devant un syndrome de Gougerot-Sjögren.
Ann Dermatol Vernereol 1992; (199):689-693.
56. **VIDAL E, DELAIRE L, BERDAH JF, RANGER G, COLLINEAU M, et al**
Signes systémiques du Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. 48 observations.
Ann Med Interne 1994; 145(3):168-174.

57. **ZIZA JM.**
Syndrome de Gougerot–Sjögren.
In : GODEAU. P – Traité de Médecine/P ; Godeau, Herson. S, Piette. JC. Flammarion (Paris),
Médecine – Science, 1996:173–190.
58. **STEELE JC, DAWSON LJ, MOOTS RJ, FIELD EA.**
Congenital heart block associated with undiagnosed maternal primary Sjögren’s
syndrome – a case report and discussion.
Oral Diseases 2005; 11:190–192.
59. **HAMBURGER J.**
Sjögren’s syndrome – managing and systemic symptoms via a multi-disciplinary
approach.
Oral Diseases 2004; 10:306–309.
60. **Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et
all** Classification criteria for Sjogren’s syndrome: a revised version of the European criteria
proposed by the American–European Consensus Group.
Ann Rheum Dis 2002; 61:554–8.
61. **Tamby MC, Chansaoud Y, Guillevin L, Mouthon L.**
New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis.
Autoimmun Rev 2003;2(3):152–7.
62. **Servettaz A, Agard C, Tamby M, Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L.**
Physiopathologie de la sclérodémie systémique : état des lieux sur une affection aux
multiples facettes.
Presse Med 2006;35:1903–15.
63. **Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T.**
Mechanisms of Disease: Scleroderma.
N Engl J Med 2009;360:1989–2003.
64. **Puzenat E, Aubin F, Humbert P.**
Sclérodémie systémique.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98–505–A 10,2010.
65. **Hachulla E, Launay D.**
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14–245–A–10, 2005.

66. **Pope JE.**
The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach.
Drugs 2007;67:517-25.
67. **Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al.**
Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies.
J Rheumatol. 1993 Nov;20(11):1892-6.
68. **Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al.** Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients.
Medicine 2002;81:139-53.
69. **Bussone G, Albiero A, Mouthon L.**
Sclérodémie systémique.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Angéiologie 2012;7(1):1-14 [19-0660].
70. **Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, et al.**
Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. Arthritis Rheum 2006;54:2243-9.
71. **Marie I.**
Atteinte digestive au cours de la sclérodémie systémique.
Presse Med 2006;35(12Pt2):1952-65.
72. **Launay D, Hachulla E.**
Atteintes cardiaques et pulmonaires sclérodermiques.
Rev Prat 2002; 52:1901-7.
73. **Steen VD, Medsger TA Jr.**
Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma.
Arthritis Rheum 2000;43:2437-44.
74. **Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al.**
Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes.
Qjm 2007;100:485-94.

75. **Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezne A, Agard C, Mehrenberger M, et al.**
Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients.
Ann Rheum Dis 2008;67:110–6.
76. **Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noel LH, Guillevin L, Mouthon L.**
Crise rénale sclérodermique.
Press Med 2006;35(12Pt2):1966–74.
77. **Avouac J, Guerini H, Wipff J, Assous N, Chevrot A, Kahan A, et al.**
Radiological hand involvement in systemic sclerosis.
Ann Rheum Dis 2006;65:1088–92.
78. **Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D.**
Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodermie systémique.
Presse Med 2006;35:1943–51.
79. **Latsi PI, Wells AU.**
Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma.
Curr Opin Rheumatol 2003; 15:748–55.
80. **Diot E, Valat C, Boissinot E.**
Stratégie pour le diagnostic précoce de l'atteinte pulmonaire dans la sclérodermie systémique.
Rev Mal Respir 2000;17:1073–80.
81. **Wells AU.**
High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease.
Rheumatol 2008;47(suppl5):v59–v61.
82. **Diot E, Boissinot E, Asquier E.**
Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis.
Chest 1998;114:1623–9.
83. **Chan TY, Hansell DM, Rubens MB, du Bois RM, Wells AU.**
Cryptogenic fibrosing alveolitis and the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis: morphological differences on computed tomographic scans.
Thorax 1997;52:265–70.

- 84. Park JH, Kim DS, Park IN.**
Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes.
Am J Respir Crit Care Med 2007;175:705-11.
- 85. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG.**
Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome.
Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1581-6.
- 86. Kim EA, Johkoh T, Lee KS.**
Interstitial pneumonia in progressive systemic sclerosis: serial high-resolution CT findings with functional correlation.
J Comput Assist Tomogr 2001;25:757-63.
- 87. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R.**
Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis.
J Thorac Imaging 2007;22:120-4.
- 88. Taylor JG, Bolster MB.**
Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with scleroderma and scleroderma spectrum diseases.
J Clin Rheumatol 2003;9:239-45.
- 89. 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.
- 90. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U.**
High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis.
J Rheumatol 2006;33:1789-801.
- 91. Hachulla E, Dubucquoi S.**
Intérêt des anticorps antinucléaires pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la sclérodémie systémique.
RevMed Interne 2004;25:442-7.

92. **Fernandes das Neves M, Oliveira S.**
Images in clinical medicine: Scleroderma
N Engl J Med 2011;365:842.
93. **Van den Hoogen F, et al.**
2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative.
Ann Rheum Dis 2013;72:11:1747–1755.
94. **Meyer O.**
Lupus érythémateux systémique.
EMC 2004; 14-244-A-10:1-24.
95. **Saraux A, Jousse S, Roudaut A, Devauchelle V.**
Épidémiologie du lupus érythémateux systémique.
Revue du Rhumatisme 2005; 72:117— 119.
96. **Collège des enseignants en Dermatologie de France.**
Lupus érythémateux disséminé : Syndrome des antiphospholipides. Dans Dermatologie.
Lonrai : Elsevier Masson, 2008 :158–172.
97. **Collège français des enseignants en rhumatologie.**
Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides.
Dans Rhumatologie. Paris : Elsevier Masson, 2008 :137–156.
98. **Fakhouri F, Lesavre P.**
Traitements actuels des néphropathies lupiques.
Revue du Rhumatisme 2007; 74(8):759–764
99. **Amoura Z et Piette JC.**
Le lupus érythémateux systémique : aspects cliniques.
Médecine Thérapeutique 2000; 6(7):547–553.
100. **Mama N., Brillet P.-Y., Nunes H., Abad S., Uzunhan Y., Brauner M.W.**
Poumon des maladies systémiques de l'adulte.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale – cardiovasculaire – thoracique – cervicale, 32-464-A-15, 2009.
101. **Cheema GS, Quismorio Jr. FP.**
Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus.
Curr Opin Pulm Med 2000;6:424–9.

102. **Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E.**
High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus.
103. **Meyer O.**
Lupus érythémateux systémique.
EMC Rhumatologie- Orthopédie 2005; 2(1): 1-32.
104. **Hachulla E et Hatron P-Y.**
Lupus érythémateux aigu disséminé.
Dans Détecter les maladies systémiques auto immunes. Elsevier Masson 2006:49-61.
105. **Hayem G.**
Connectivités mixtes.
EMC Appareil locomoteur 2008, 14-244- B-10 :1-7
106. **Perrin E, Leimgruber A, Spertini F, Bart P-A.**
Connectivité mixte : mise au point.
Revue Médecine & Hygiène 2003 :1 -26.
107. **Marie I, Dominique S, Remy-Jardin M, Hatron PY, Hachulla E.**
Atteinte pulmonaire au cours des polymyosites et des dermatomyosites. La pneumopathie interstitielle.
Rev Med Interne 2001;22:1083-96.
108. **Lioger B, Lavigne C, Maehet L.**
Dermatomyosite
EMC 2010, 98-500-A-: 1-10.
109. **Bombardier C, Gladmann D.D, Urowitz M.B, Caron D, Chang C.H, and the Committee on prognosis studies in SLE**
Derivation of the SLEDAI : a disease activity index for lupus patients.
Arthritis Rheum 1992; 35:630-640.
110. **Bonnefoy O, Ferretti G, Calaque O.**
Serial chest CT findings in interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis.
Eur J Radiol 2004;49:235-44.
111. **Kang EH, Lee EB, Shin KC.**
Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis.
Rheumatol 2005;44:1282-6.

112. **Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G.**
Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis.
Am J Respir Crit Care Med 1996;166: 301–7.
113. **113. Marie I, Dominique S.**
Atteinte pulmonaire au cours des polymyosites et des dermatomyosites. La pneumopathie interstitielle.
Presse Med 2006;35:683–95.
114. **114. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M.**
Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis.
Eur Respir J 2003;22:245–50.
115. **Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U,Devulder B.**
Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis.
J Rheumatol 1998;25:1336–43.
116. **Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM.**
Computer assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis.
Medicine 1977; 56:255–86.
117. **Visser H.**
Early diagnosis of rheumatoid arthritis.
Best Prac Res Clin Rheumatol 2005;19:55–72.
118. **Combe B.**
Faut-il traiter de façon agressive une polyarthrite débutante ?
Rev Rhum 2004;71:854–9.
119. **Janet M, Weisman KH, Weisman MH.**
When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know?
Arthritis Rheum 2000;43:473–84.
120. **Aletaha D, Eberl G, Nell VPK, Machold KP, Smolen JS.**
Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected
rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years.
Ann Rheum Dis 2002;61:630–4.

121. **Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS.**
Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide.
Ann Rheum Dis 2002;63:290-301.
122. **Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B.**
Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings.
Radiology 1994;193:375-82.
123. **Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B.**
Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings.
Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1658-65.
124. **Bagga S.**
Rheumatoid lung disease as seen on PET/CT scan.
Clin Nucl Med 2007;32:753-4.
125. **Gupta P, Ponzo F, Kramer EL.**
Fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in pulmonary rheumatoid nodules.
Clin Rheumatol 2005;24:402-5.
126. **Kim DS.**
Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances.
Curr Opin Pulm Med 2006;12:346-53.
127. **Lee HK, Kim DS, Yoo B.**
Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease.
Chest 2005; 127:2019-27.
128. **Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M.**
Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis.
Eur Radiol 2004;14:272-80.
129. **Rajasekaran A, Shovlin D, Saravanan V, Lord P, Kelly C.**
Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over 5 years.
J Rheumatol 2006;33:1250-3.

- 130. Vittecoq O, Goeb V, Le Loet X, Tron F.**
La phase préclinique de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus.
Joint Bone Spine 2005;72:443-6.
- 131. Le Goff P, Saraux A, Baron D, Youinou P.**
Interet des anticorps anti-citrullinedans la polyarthrite rhumatoïde.
Rhumatologie 2004;56:4-8.
- 132. Nielen MMJ, Van der Horst AR, Van Schaardenburg D et al.**
Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis.
Ann Rheum Dis 2005;64:1199-204.
- 133. Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Alapetite S, Colin D, Le Goff P.**
Les radiographies des mains et des pieds sont-elles un bon critère de diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde débutante ?
Rev Rhum 2002;69:859-67.
- 134. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M.**
Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography.
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19:91-116.
- 135. Guermazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy CG.**
Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis.
Semin Musculoskelet Radiol 2004;8:269-85.
- 136. Magnani M, Salizzoni E, Mule R, Fusconi M, Meliconi R, Galletti S.**
Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis.
Clin Exp Rheumatol 2004;22:743-8.
- 137. Ostergaard M, Ejbjerg B.**
Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis.
Semin Musculoskelet Radiol 2004;8:287-99.
- 138. Guillevin L, Pagnoux C.**
Classification des vascularites systémiques.
Presse Med 2007; 36:845-53.

139. **Rossert J, Boffa J, Verhelst D.**
Vascularites rénales.
Rev Med Interne 2002; 23:549–550.
140. **Samson M, Bonnotte B.**
Physiopathologie des vascularites primitives des gros vaisseaux.
Rev Med Interne (2015).
141. **ES-QALLI I.**
Rein et vascularites : Prévalence et Pronostic.
Faculté de Médecine Marrakech ; thèse Med ; 2012 ; n°45.
142. **Takayuki Katsuyama, Ken-Ei Sada and Hirofumi Makino**
Current Concept and Epidemiology of Systemic Vasculitides Allergology
International. REVIEW ARTICLE 2014;63:505–513.
143. **Shimizu T.**
Behcet's syndrome– Lists of clinical and epidemical statistics.
Nippon Rinsho 1974;32:2093–2102.
144. **Kural-Seyahi E et al.**
Thelong-term mortality and morbidity of Behcet's syndrome: a 2-decade outcomes survey of
387 patients followed at a dedicated center.
Medicine (Baltimore) 2003;82:60–76.
145. **Zouboulis CC, Keitel W.**
A historical review of early descriptions of Adamantiades-Behcet's disease.
J Invest Dermatol 2002; 119: 201–205.
146. **Amoura Z, Guillaume M, Caillat-Zucman S, Wechsler B, Piette J-C,**
Physiopathologie de la maladie de Behçet.
Rev. Med. Interne 2006; 27(11):843–53.
147. **A. Mahr, C. Maldini,**
La Revue de médecine interne 2014; 35:81–89.
148. **Behcet H, Matteson EL.**
On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus.
Clin Exp Rheumatol 2010; 4:2–5.

149. **Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O et al.**
Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration.
Arthritis Rheum.2008;58(12):3951-9.
150. **Bennouna-Biaz F, Ait Ourhouil M, Senouci K, Hassam B, Heid E, Lazrek B.**
Maladie de Behçet, profil épidémiologique.
Maghreb Médical 1995; 290(52):30-2.
151. **Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, Cimino L, Tumiati B, Macchioni P, et al.**
Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: a seventeen-year population-based study.
Arthritis Rheum2007; 57:171-8.
152. **Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M.**
Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden.
Rheumatology(Oxford) 2013;52:304-10.
153. **Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM.**
Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study.
Arthritis Rheum 2009; 61:600-4.
154. **H. Zeghidi et al.**
Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet, Ocular manifestations in Behçet's disease.
La Revue de médecine interne 2014; 35:97-102.
155. **Charradi Hind,**
L'atteinte oculaire de la maladie de Behçet : aspects évolutifs et difficultés thérapeutiques. Thèse de Doctorat en Médecine, Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat, 2007, p 157.
156. **Daghfous MT, Ammar A, Kamoun M, Triki F,**
Aspects cliniques et évolution de la maladie d'Adamantiades Behçet en Tunisie. A propos de 41 cas.
J Fr Ophtalmol.1980; 3(8-9):463-8.

- 157. Gbate JV, Jorizzo JL.**
Behçet's disease and complex aphthosis.
J Am Acad Dermatol 1999; 40:1-18.
- 158. Camille F.**
Manifestations cutané-muqueuses de la maladie de Behçet.
Ann Med Int 1999;7:535-541.
- 159. Gilhar A, Winterstein G, Turani H et al.**
Skin hyperreactivity response (Pathergy) in Behçet's disease J.
Am Acad Dermatol 1989; 21:547-552.
- 160. Adamantiades B.**
La thrombophlébite comme quatrième symptôme de l'iritis récidivante à hypopyon.
Ann Oculist 1946;179:143-8.
- 161. Kuzu MA, Ozaslan C, Koksoy C, Gurler A, Tuzuner A.**
Vascular involvement in Behçet's disease: 8-year audit.
W J Surg 1994;18:948-53.
- 162. Duzgun N, Ates A, Aydintug OT, et al.**
Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease.
Scand J Rheumatol 2006;35:65-8.
- 163. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al.**
EULAR recommendations for the management of Behçet disease.
Ann Rheum Dis 2008;67:1656-62.
- 164. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al.**
The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center.
Medicine (Baltimore) 2003;82:60-76.
- 165. Houman MH, Ben Ghorbel I, Khiari Ben Salah, Lamoum M, Ben Ahmed M, Miled M.**
Deep vein thrombosis in Behçet's disease.
Clin Exp Rheumatol 2001;19(Suppl. 24):S48-50.
- 166. Thi Huong D, Blétry O, Godeau P.**
Les thromboses veineuses profondes dans la maladie de Behçet. 106 localisations sur une série de 177 malades.
Presse Med 1987;16:661-4.

167. **Koc, Y, Gullu I, Akpek J, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al.**
Vascular involvement in Behçet's disease.
J Rheumatol 1992;19:402-10.
168. **Tohmé A, Aoun N, El-Rassi B, Ghayad E.**
Vascular manifestations of Behçet's disease. Eighteen cases among 140 patients.
Joint Bone Spine 2003;70:384-9.
169. **Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T.**
Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data.
Hum Pathol 1985;16:790-5.
170. **Houman H, Lamoum M, Ben Ghorbel I, Khiari Bensalah I, Miled M.**
Thromboses caves dans la maladie de Behçet. Analyse d'une série de 10 observations.
Ann Med Interne 1999;150:587-90.
171. **Roguin A, Edelstein S, Edoute Y.**
Superior vena cava syndrome as a primary manifestation of Behçet's disease.
A case report. Angiology 1997;48:365-8.
172. **Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M.**
Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease.
Am J Gastroenterol 1997;92:858-62.
173. **Korkmaz C, Kasifoglu T, Kebapci M.**
Budd-Chiari syndrome in the course of Behçet's disease: Clinical and laboratory analysis
of four cases.
Joint Bone Spine 2007;74:245-8.
174. **Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell Isola B, Bletry O, et al.**
Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: clinical study and long-term follow-up
of 25 cases.
Neurology 1992;42:614-8.
175. **Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi Huong D, Sbai A, et al.**
Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease.
Arthritis Rheum 2009; 61:518-26.
176. **Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW.**
Intracardiac thrombus in Behçet's disease.
A systematic review. Chest 2000;118:479-87.

177. **Hammani S, Addad F, Kaoubaa N, Golli M, Chebbi W, Hamzaoui A, et al.**
Pulmonary embolism and Behçet's disease.
Arch Mal Coeur Vaiss 2006;99:786-90.
178. **Gurler A, Boyvat A, Tursen U.**
Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients.
Yonsei Med J 1997;38:423-7.
179. **Tuzu NH, Besxirli K, Sayin A, Vural FS, Hamuryudan V, Hizlin N, et al.**
Management of aneurysms in Behçet's syndrome: an analysis of 24 patients.
Surgery 1997;121:150-6.
180. **Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Bletry O, Vitoux JM, et al.**
Arterial lesions in Behçet's disease: a study in 25 patients.
J Rheumatol 1995;22:2103-13.
181. **Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al.**
Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases.
Br J Rheumatol 1994;33:48-51.
182. **Blétry O, Mohattane A, Wechsler B et al.**
Atteintecardiaquedelamaladiede Behçet: 12 observations.
Presse Med 1988; 17:2388-2391.
183. **Ben Ghorbel I, Ibnelhadj Z, Zouari M et al.**
Neuropathie périphérique au cours de la maladie de Behçet.
Rev Neurol 2005; 161:218-220.
184. **Mason RM, Barnes CG .**
Behçet's syndrome with arthritis.
Ann Rheum Dis 1969; 28:95-103.
185. **O'duffy JD, Carney JA, Deodhar S et al.**
Behçet disease. Report of ten cases, three with new manifestations.
Ann Intern Med 1971; 75:561-570.
186. **Chae EJ, DoKH, Seo JB, Park SH, KangJW, JangYM, et al.**
Radiologic and clinical findings of Behçet disease: comprehensive review of multisystemic involvement.
Radiographics 2008;28:e31.

187. **Hiller N, Lieberman S, Chajek-Shaul T, Bar-Ziv J, Shaham D.**
Thoracic manifestations of Behçet disease at CT.
Radiographics 2004;24:801–8.
188. **Zidi A, Ben Miled Mrad K, Hantous S, Noura K, Mestiri I, Mrad S.**
Angio-Behçet à localisation thoracique.
J Radiol 2006;87:285–9.
189. **Pelage JP, El Hajjam M, Lagrange C.**
Pulmonary artery interventions: an overview.
Radiographics 2005;25:1653–67.
190. **Guillevin L.**
Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg et Strauss syndrome.
Medicine 1996; 75:17–28.
191. **Lanham JG, Elkon KB.**
Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia.
Medicine 1984; 63:65–81.
192. **Nishino H, Rubino FA, De Remeé RA, Swanson JW, Parisi JE.**
Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic.
Ann Neurol 1993; 33:4–9.
193. **Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nolle B et al.**
An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients.
Arthritis Rheum 2000; 43:1021–32.
194. **Frances C, Le Thi Huong D, Piette JC, Saada V, Boisnic S, Wechsler B et al.**
Wegener's granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation.
Arch Dermatol 1994; 130:861–7.
195. **Walton EW.**
Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis).
BMJ 1958; 2265–70.
196. **Forstot JZ, Overlie PA, Neufeld GK, Harmon CE, Forstot SL.**
Cardiac complications of Wegener granulomatosis: a case report of complete heart block and review of the literature.
Semin Arthritis Rheum 1980; 10:148–54.

- 197. Storesund B, Gran JT, Koldingsnes W.**
Severe Intestinal involvement in Wegener's granulomatosis: report of two cases and review of the literature.
Br J Rheumatol. 1998; 37:387-90.
- 198. Lie JT.**
Wegener's granulomatosis: histological documentation of common and uncommon manifestations in 216 patients.
Vasa 1997; 26:261-70.
- 199. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM.**
Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases.
Chest 1990;97:906-12.
- 200. Attali P, Begum R, Ban Romdhane H, Valeyre D, Guillevin L, Brauner MW.**
Pulmonary Wegener's granulomatosis: changes at follow-up CT.
Eur Radiol 1998;8:1009-113.
- 201. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al.**
Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients.
Ann Intern Med 1992; 116:488-98.
- 202. Pagnoux C.**
Polyangéite microscopique.
Presse Med 2007; 36:895-90.
- 203. Pagnoux C.**
Granulomatose deWegener et polyangéite microscopique.
Rev Prat 2008;58:522-32.
- 204. Seo JB, Im JG, Chung JW.**
Pulmonary vasculitis: the spectrum of radiological findings.
Br J Radiol 2000;73:1224-31.
- 205. Planchon B, Cassagnau E.**
Les vascularites systémiques.
Journal de maladies vasculaires 2000; 25:166-174.
- 206. Guillevin L, Pagnoux C.**
Classification des vascularites systémiques.
Presse Med 2007; 36:845-53.

207. **Sueyoshi E, Sakamoto I, Ogawa Y, Uetani M.**
Diagnosis of perfusión abnormality of the pulmonary artery in Takayasu's arteritis using contrast-enhancedMRperfusion imaging.
Eur Radiol 2006;16:1551-6.
208. **Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M.**
MRI ofTakayasu's arteritis: typical appearances and complications.
AJR Am J Roentgenol 2006;187:W569-W575.
209. **Watts RA, Scott DG.**
Classification and epidemiology of the vasculitis.
Rheumatol 1997; 11:191-217.
210. **Nordborg E.**
Epidemiology of biopsy positive giant cell arteritis.
Rheumatol 2000; 1:15-7.
211. **Barrier J, Pion P, Massari R.**
Approche épidémiologique de la maladie de Horton dans le département de Loire - Atlantique.
Rev Med Interne 1982; 3:13-20.
212. **Weyand CM, Hunder NN.**
HLA- DRB1 alleles in polymyalgia rheumtica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 1994; 37:514-20.
213. **Gonzalez MA, Alonso MD, Agüero JJ.**
Giant cell arteritis in Mediterranean countries.
Arthritis Rheum 1992; 35:1249-50.
214. **Evans J, Hunder GG.**
The implications of recognizing large- vessel involvement in elderly patients with giant cell arteritis.
Rheumatol 1997; 9:37-40.
215. **Evans JM, O'Fallon.**
Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell arteritis.
Ann Intern Med 1995; 122:502-7.
216. **Janssen SP, Comans EH, Voskuyl AE, Wisselink W, Smulders YM.**
Giant cell arteritis: Heterogeneity in clinical presentation and imaging results.
J Vasc Surg 2008;48:1025-31.

217. **Chapelon C, Piette JC, Uzzan B, Coche E, Herson S, Ziza JM et al.**
Rentabilité des prélèvements histologiques au cours de la sarcoïdose: Analyse rétrospective multicentrique de 618 biopsies pratiquées chez 416 malades.
Rev Med Interne 1987; 8:181-4.
218. **Ben Othman.**
Profil de la sarcoïdose dans le service de dermatologie.
Thèse Med Casablanca; 1987; n°10.
219. **Elloumi I, Kharfi M, Moukhtar I, Zeghlaoui F, Goucha S, Fazaa B.**
Profil de la sarcoïdose dans un service de dermatologie.
Maghreb Médical 1999; 333:30-2.
220. **Geraint-James D, Neville E, Siltzbach L, Tariaf J, Baltesti JP, Sharma OP et al.**
A worldwide review of sarcoidosis.
Annals of New York Academy of sciences 1976; 278:321-13.
221. **Descamps V, Bouscarat F, Marinho E.**
Manifestations cutanées de la sarcoïdose.
EMC 2005; 98:1-10.
222. **Schleinitz N, Luc M, Genot S, Bernit E, Di Constanzo MP, Gayet S et al.**
Lésions cutanées ulcérées : Une manifestation rare de la sarcoïdose.
Rev Med Interne 2005; 26:758-1.
223. **Benchikhi H, Netjam F, Habibeddine S, Jarmouni R, Lakhdar H.**
Manifestations cutanées de la sarcoïdose : Problèmes diagnostiques.
La Tunisie Médicale 1998; 76:1071-4.
224. **Bzami F, Bahiri R, Benbouazza K, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N et al.**
Rhumatisme intermittent et sarcoïdose.
Rev Rhum 2005; 72:659-1
225. **Michek-Letonturier M, Aumaitre O, Kemeny JL, Clavelou P, Soubrier M, Dubost JJ.**
Imagerie des localisations extra-thoraciques de la sarcoïdose.
Feuillets de Radiologie 2007; 47:147-11.
226. **Khiar A, Michèle D, Ammari S, Brouland JP, Lioté F, Paycha F et al.**
Atteinte osseuse disséminée mimant des métastases osseuses au cours de la sarcoïdose systémique.
Rev Rhum 2011; 75:93-1.

227. **Sève P, Zenone T, Durieu I, Pillon D, Vital Durand D.**
La sarcoïdose musculaire: à propos d'un cas.
Rev Med Interne 1997; 18:984-1.
228. **Chapelon Abric C.**
Localisations extrathoraciques graves de la sarcoïdose.
Rev Med Interne 2011; 32:80-5.
229. **Becourt C, Savoure A, Courville P, Joly P, Duval modeste AB.**
Sarcoïdose et atteinte cardiaque.
Ann Dermatol Venereol 2011; 138:268-1.
230. **Chapelon-Abric C.**
Sarcoïdoses cardiaques.
Rev Med Interne 2007; 28:33-2.
231. **Daghfous H, Tritar F, Langliz H , Kahloul O, Chrigui R, Merai S et al.**
Neuro sarcoïdose : une localisation grave et rare de la sarcoïdose.
Rev Mal Respir 2004; 21:83.
232. **Chapelon-Abric C.**
Neuro sarcoïdose : états des connaissances.
Rev Neurol 2006; 162:1173-15.
233. **Tattevin P, Revest M, Lavoué S.**
Méningites et méningo-encéphalites aseptiques.
Réanimation 2008; 17:639-11.
234. **Valeyre D, Chapelon-Abric C, Belin C, Dumas JL.**
Sarcoïdose du système nerveux central.
Rev Med Interne 1998; 19:409-5.
235. **Ducray F, Costedoat-Chalumeau N, Bouhûr F, Rousset H, Vial C.**
Polyradiculonévrite chronique et sarcoïdose : association fortuite.
Rev Neurol 2007; 163:85-4.
236. **Capron F, Cordier JF.**
Choix et apport des biopsies dans la sarcoïdose.
La Revue du Praticien 1994; 44:2051-3.

237. **Michon–Pasturel U, Hachulla E, Bloget F, Labalette P, Hatron PY, Devulder B et al.**
Place de la biopsie de glandes salivaires accessoires dans le syndrome de Lôfgren et les autres formes de sarcoïdose.
Rev Med Interne 1996; 17:452–3.
238. **Carles P.**
Localisations extra–thoraciques de la sarcoïdose.
Rev Mal Respir 2004; 21:122–1.
239. **Le Besnerais M, François A, Leroy F, Jauvresse A, Levesque H, Marie I et al.**
Sarcoïdose rénale : à propos d’une série de cinq patients.
Rev Med Interne 2011; 32:3–5.
240. **Duvic C, Hérody M, Rossignol P, Lecoules S, Didelot F, Nédélec G.**
Les manifestations rénales de la sarcoïdose : à propos de neuf observations.
Rev Med Interne 1999; 20:226–7.
241. **Stehlé T, Joly D, Remy P, Vanhille P, Lang P, Boffa JJ et al.**
Diversité des atteintes glomérulaires associées à la sarcoïdose : étude rétrospective française portant sur 25 patients.
Néphrologie & Thérapeutique 2011; 7:358–1.
242. **Peltier J, Bugnicourt JM, Toussaint P, Rosa A, Godefroy O.**
Neuro–sarcoïdose médullaire révélatrice.
Rev Neurol 2004; 160:452–3.
243. **Dumesnil C, Le Roux P, Duquenoy A, Cailliez D, Le luyer B.**
Sarcoïdose et goitre : à propos d’un cas chez une adolescente.
Archives de Pédiatrie 2000; 7:847–3.
244. **Ben Ghorbel I, Wertani D, Khanfir M, Braham A, Lamloum M, Miled M et al.**
Localisation thyroïdienne d’une sarcoïdose systémique : à propos de trois cas.
Rev Med Interne 2008; 29:53–16.
245. **Ketari Jamoussi S, Mâamouri N, Ben Dhaou B, Baili L, Boussema F, Kochbati S et al.**
L’atteinte hépatique au cours de la sarcoïdose : à propos de sept cas.
Rev Med Interne 2010; 31:12–4.
246. **Gambier N, Abad S, Warzocha U, Roulot D, Ziol M, Valeyre D et al.**
Atteinte hépatique de la sarcoïdose : une série de 43 cas.
Rev Med Interne 2008; 29:5334.

247. **Maamouri N, Kchir H, Belkahla N, Ouerghi H, Ben Hariz F, Chouhaib S et al.**
Localisation digestive de la sarcoïdose.
Rev Med Interne 2010; 31:5175-1.
248. **Madaule S, Lauque D, Sailler L, Arlet P, Carles P.**
Les splénomégalies sarcoïdosiennes caractéristiques cliniques et évolutives. A propos de 17 observations.
Rev Med Interne 2004; 25:348-8.
249. **Oster JP, Braun JJ, Quin E, Bourjat P, Paul G.**
Sarcoïdose des voies aériennes supérieures : à propos de quatre observations.
Rev Mal Respir 2000; 17:863-3.
250. **Meybeck A, Just N, Heurtebise F, Chanez P, Crampette L, Darras J, et al.**
Rev Mal Respir 2004; 21:279-286.
251. **J.-P. Oster, J.-J. Braun, E. Quoix, P. Bourjat, G. Pauli**
Sarcoïdose des voies aériennes supérieures : à propos de 4 observations.
Revue des Maladies Respiratoires 2000; 17:863.
252. **Genard F, Desuter G, Weynand B, Lambert M.**
Rev Laryngol Otol Rhinol 2009; 130:133-136.
253. **Aron C, Brunin G.**
Sarcoïdose pleurale.
Rev Mal Respir 2001; 18:327-2.
254. **Bourkadi JE, Benjelloune MC, Amara B, Bernouss Z, Lotfi S, Iraki GH.**
Pleurésie et sarcoïdose.
Revue de pneumologie clinique 2000; 56:325-3.
255. **Fratlicelli A, Picat DJ, Astoul P.**
Pneumothorax et opacités pulmonaires multiples : manifestations inhabituelles de la sarcoïdose thoracique.
Rev Mal Respir 2000; 17:885-2.
256. **Simon J, Hubert P, Autran B, Dhôte R, Christovorov B, Boissonnas A.**
Déficit CD4 et sarcoïdose chez un sujet VIH négatif. Apport de l'étude des phénotypes et des fonctions lymphocytaires.
Rev Med Interne 1996; 17:5165.

257. **Affo C, Pepin M, Grasland A, Medjkane A, Bosquet A, Voitel D, Manceron V et al.**
Thrombopénie sévère et sarcoïdose.
Rev Med Interne 2008; 29:179.
258. **Assouane A.**
Sarcoïdose endothoracique : à propos de 24 cas.
Faculté de Médecine et de Pharmacie Casablanca ; thèse Med ; 1988 ; n°29.
259. **Ben Othman.**
Profil de la sarcoïdose dans le service de dermatologie.
Faculté de Médecine et de Pharmacie Casablanca ; thèse Med ; 1987 ; n°10.
260. **Tazi A, Battesti JP.**
Expression clinique et paraclinique de la sarcoïdose médiastino-pulmonaire.
La Revue du Praticien 1994; 44:2025-7.
261. **Mignot P, Ryckelynck JP, Landru I, Mandard JC.**
Sarcoïdose hypercalcémique et hyperparathyroïdie primaire révélées par une insuffisance rénale.
Rev Med Interne 1984; 5:239-4.
262. **Jossart S, Cogan E.**
Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est plus utile pour exclure que pour diagnostiquer une sarcoïdose : une étude rétrospective chez 247 patients.
Rev Med Interne 2011; 10:384.
263. **Baudin B.**
L'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le diagnostic de la sarcoïdose.
Pathol Biol 2005; 53:183-5.
264. **Bader-Meunier B, Fabre M, Gauthier F, Tchernia G, Cartron J, Jullien M et al.**
Sarcoïdose avec atteinte hématologique et hyper-gamma-globulinémie.
Arch Pédiatr 1996; 3:576-2.
265. **Tazi A.**
Actualités sur la sarcoïdose.
Revue de pneumologie clinique 2007; 61:203-7.
266. **Uzunhan Y.**
Sarcoïdose, les formes graves.
Rev Mal Respir 2008; 25:77-1.

- 267. Youba C.**
Sarcoïdose Etude rétrospective de 26 cas.
Faculté de Médecine Marrakech; thèse Med ; 2014 ; N° 19.
- 268. Elkard I, Benjelloun H, Zaghba N, Bakhatar A, Yassine N, Bahlaoui A.**
Rev Mal Respir 2012; 10:512.
- 269. Louafi SD.**
La sarcoïdose médiastino-pulmonaire : à propos de 55 cas.
Faculté de Médecine Rabat 1997; thèse Med ; N° 264.
- 270. Deby G, Camengo Police SM, Atipo Ibara BI, Okouo M, Ngoma Nkadoulou P, Ibara JR, et al.**
L'atteinte hépatique au cours de la sarcoïdose
Journal Africain d'Hépatologie-Gastroentérologie 2010; 4:140-143.
- 271. Brillet Y, Nunes H, Soussan M, Brauner MW.**
Imagerie de la sarcoïdose pulmonaire.
Revue de pneumologie clinique 2011; 67:94-6.
- 272. Maulat Y, Nunes H, Brillet PY, Valadier P, Valeyre D, Brauner M.**
Aspects TDM rares de la sarcoïdose thoracique.
Journal de Radiologie 2004; 85:1597.
- 273. Ben Ghorbe I, Belfeki N, Ghoul F, Ouertani D, Lamloum M, Khanfir M et al.**
L'atteinte médiastino-pulmonaire au cours de la sarcoïdose systémique : À propos de 90 cas.
Rev Med Interne 2011; 32:322-1.
- 274. Filali R, El bied B, Afif H, Aicinane A, Bouayad Z.**
Localisation pleurale de la sarcoïdose : À propos de deux cas.
Rev Mal Respir 2007; 24:43.
- 275. Nunes H.**
Pneumopathies interstitielles diffuses au cours de la sarcoïdose
Rev Mal Respir 2005; 22:106-5.
- 276. Valeyre D, Cottin V.**
Sarcoïdose pulmonaire.
Rev Mal Respir 2007; 24:1168-3.

277. **Brillet PY, Naccache JM, Lämberto C, Letoumelin P, Nunes H, Maissiat E et al.**
Sarcoïdose et trouble ventilatoire obstructif : « pattern » TDM et corrélation à la fonction pulmonaire.
Journal de Radiologie 2004; 85:1357.
278. **Héno P, Braem L, Mioulet D.**
Bloc auriculoventriculaire complet du sujet jeune. Penser à la sarcoïdose.
Ann Cardiol Angeiol 2007; 56:104–2.
279. **Hennequin J, Delval O, Moumouh A, Pardilouze, Cabon E, Tasu JP.**
Le scanner thoracique de la sarcoïdose de l'adulte.
Journal de Radiologie 2004; 85:1597.
280. **Benzaquen–Forner H, Tandjaoui H, Fartouk M, Humbert M, Battesti JP.**
Rechutes tardives de sarcoïdose.
Revue de pneumologie clinique 1998; 54:27–2.
281. **Mascolo MC, Truwit JD.**
Role of exercise evaluation in restrictive lung disease :New insights between March 2001 and February 2003.
Curr Opin Pulm Med 2003; 9:408–10
282. **Deverrière G, Flamans–Klein A, Firmin D, Azouzi O, Courville P, Le Roux P.**
Sarcoïdose à début précoce, difficultés diagnostiques en pédiatrie.
Archives de Pédiatrie 2012;19:707–710.
283. **White, B., W. C. Moore, F. M. Wigley, H. Q. Xiao, and R. A. Wise.**
Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis.
Ann Intern Med 2000; 132(12):947–54.
284. **Hoyle, R. K., R. W. Ellis, J. Wellsbury, B. Lees, P. Newlands, N. S. Goh, 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(12):3962–3970.
285. **Tashkin, D. P., R. Elashoff, P. J. Clements, J. Goldin, M. D. Roth, D. E. Furst, et al.**
Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.
N Engl J Med 2006; 354(25):2655–66.

286. **Tashkin, D. P., R. Elashoff, P. J. Clements, M. D. Roth, D. E. Furst, R. M. Silver, et al.**
for the Scleroderma Lung Study Research. Effects of 1-Year Treatment with Cyclophosphamide on Outcomes at 2 Years in Scleroderma Lung Disease.
Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(10):1026–1034.
287. **Strange, C., M. B. Bolster, M. D. Roth, R. M. Silver, A. Theodore, J. Goldin, et al.**
The Scleroderma Lung Study Research. Bronchoalveolar Lavage and Response to Cyclophosphamide in Scleroderma Interstitial Lung Disease.
Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(1):91–8.
288. **Tashkin, D. P., R. Elashoff, P. J. Clements, J. Goldin, M. D. Roth, D. E. Furst, et al.**
Scleroderma Lung Study Research. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease.
N Engl J Med 2006; 354(25):2655–6.
289. **Cottin, V., A.-V. Donsbeck, D. Revel, R. Loire, and J.-F. Cordier.**
Nonspecific Interstitial Pneumonia . Individualization of a Clinicopathologic Entity in a Series of 12 Patients.
Am J Respir Crit Care Med 1998; 158(4):1286–1293.
290. **Kondoh, Y., H. Taniguchi, T. Yokoi, O. Nishiyama, T. Ohishi, T. Kato, K. Suzuki, and R. Suzuki.**
Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia.
Eur Respir J 2005; 25(3):528–533.
291. **Liossis, S. N., A. Bounas, and A. P. Andonopoulos.**
Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease.
Rheumatology (Oxford) 2006; 45(8):1005–8.
292. **Swigris, J. J., A. L. Olson, A. Fischer, D. A. Lynch, G. P. Cosgrove, S. K. Frankel, et al.**
Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease.
Chest 2006; 130(1):30–6.
293. **Pope, J. E., N. Bellamy, J. R. Seibold, M. Baron, M. Ellman, S. Crette, C. D. Smith, et al.**
A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44(6):1351–8.

294. **Denton, C. P., P. A. Merkel, D. E. Furst, D. Khanna, P. Emery, V. M. Hsu, et al.**
Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: A multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2006; 56(1):323-333.
295. **Demedts, M., J. Behr, R. Buhl, U. Costabel, R. Dekhuijzen, H. M. Jansen, et al,**
High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353(21):2229-42.
296. **Charles, C., P. Clements, and D. E. Furst.**
Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006; 367(9523):1683-91.
297. **Luczynska, M., U. Szkudlarek, B. Dziankowska-Bartkowiak, E. Waszczykowska, M. Kasielski, et al.**
Elevated exhalation of hydrogen peroxide in patients with systemic sclerosis. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(3):274-9.
298. **Caramaschi, P., D. Biasi, M. Ferrari, A. Volpe, N. Martinelli, A. Carletto, et al.**
Long-term evaluation of lung function in patients affected by scleroderma treated with cyclic iloprost infusions. *Rheumatol Int* 2005; 25(4):250-4.
299. **Nathan, S. D.**
Lung Transplantation: Disease-Specific Considerations for Referral. *Chest* 2005; 127(3):1006-1016.
300. **Massad, M. G., C. R. Powell, J. Kpodonu, C. Tshibaka, Z. Hanhan, N. J. Snow, and A. S. Geha.**
Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World J Surg* 2005; 29(11):1510-5.
301. **Sanchez, O., O. Sitbon, X. Jais, G. Simonneau, and M. Humbert.**
Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130:182-9.
302. **Badesch, D. B., V. F. Tapson, M. D. McGoon, B. H. Brundage, L. J. Rubin, F. M. Wigley, et al.**
Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132(6):425-34.

303. **Oudiz, R. J., R. J. Schilz, R. J. Barst, N. Galie, S. Rich, L. J. Rubin, and G. Simonneau.**
Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126(2):420–7.
304. **Galie, N., M. Humbert, J. L. Vachiery, C. D. Vizza, M. Kneussl, A. Manes, O. Sitbon, A. et al.**
Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9):1496–502.
305. **Rubin, L. J., D. B. Badesch, R. J. Barst, N. Galie, C. M. Black, A. Keogh, T. Pulido, et al.**
Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12):896–903.
306. **Denton, C. P., J. E. Pope, H.-H. Peter, A. Gabrielli, A. Boonstra, F. H. J. van den Hoogen, et al.**
Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis:ard*.2007.079921.
307. **Korn, J. H., M. Mayes, M. Matucci Cerinic, M. Rainisio, J. Pope, E. Hachulla, et al.**
Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12):3985–93.
308. **Galie, N., H. A. Ghofrani, A. Torbicki, R. J. Barst, L. J. Rubin, D. Badesch, T. Fleming, et al.**
Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20):2148–57.
309. **N. Souki, H. Jabri, W. El Khattabi, H. Afif**
Les manifestations thoraciques du lupus érythémateux systémique.
20e Congrès de pneumologie de langue française — Lille, 29—31 janvier 2016.
310. **Dalakas MC.**
Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971–982.
311. **Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M.**
Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44:280–8.

- 312. Schnabel A, Reuter M, Gross WL.**
Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases.
Arthritis Rheum 1998;4:1215–20.
- 313. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH.**
Polymyositis–dermatomyositis–associated interstitial lung disease.
Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1182–5.
- 314. Targoff IN, Trie EP, Plotz PH, Miller FW.**
Antibodies to glycyl–transfer RNA synthetase in patients with polymyositis and interstitial lung disease.
Arth Rheum 1992; 35:821–30.
- 315. Sauty A, Rochat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, Nicod LP.**
Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti–Jo–1 antibodies.
Eur Respir J 1997;10:2907–12.
- 316. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M, et al.**
Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine.
J Rheumatol 1999; 26:1527–33.
- 317. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL.**
Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment.
Semin Arthritis Rheum 2003; 32:273–84.
- 318. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, Enomoto N, Ide K, Toyoshima M, et al.**
Difference in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis.
J Rheumatol 2005; 32:58–64.
- 319. Tillie–Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel–Biet D, et al.**
Interstitial lung disease and anti–Jo–1 antibodies: difference between acute and gradual onset.
Thorax.2008;63:53–9.
- 320. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I, Yurdakul S, et al.**
Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome.
Am J Med 2004;117:867–70.

321. **Hamzaoui A, Hamzaoui K.**
Manifestations thoraciques des maladies de Behçet et de Takayasu.
Rev Mal Respir 2005;22:999-1019.
322. **S Deraedt, J Cabane, T Genereau, JC Imbert**
Les manifestations respiratoires spécifiques de la maladie de Horton.
Rev Med Interne 1994; 15:813-820.
323. **D. Valeyre , H. Nunes, F. Duperron , P. Soler , M. Kambouchner , M. Brauner**
Sarcoïdose.
in EMC – PNEUMOLOGIE 2005; 2(3):147-164.

قسم الطب

اقسم بالله العظيم

أنا راقب اللفهم هنتي.

وأنا صون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال

بأدب وأمانة واستنقاذها من الهلاك والمرضاة والألم والقلق.

وأنا أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأنا أكون نعمة الله، بأدب عايتي الطبية للقريب البعيد، للصالح الطالح، والصديق العدو
و.

وأنا أثير علمي بالعلم، أسخره لخدمة الإنسان.. لا لأذاه.

وأنا أقر من علمي، وأعلم مني صغري، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية

معاونين علي البر والتقوى.

وأنا أكون حيا تيممًا أقاماني في سريو علانيتي،

نقية مما يشينها تجاهها للهو رسول هو المؤمن.

والله علما أقول شهيد

أطروحة رقم 41

سنة 2016

المظاهر الرئوية للأمراض الجهازية والمتلازمات النظامية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم ... / ... / 2016

من طرف

السيد مروان بدراوي

المزداد في 05 أكتوبر 1990 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الضام – التهاب الأوعية الدموية – الحبيبي النظامية – مظاهر رئوية.

اللجنة

الرئيسة

السيدة ل. السعدوني

أستاذة الطب الباطني

المشرف

السيدة م. زحلان

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

السيد م. زياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني

الحكام

السيدة ن. شريف الدريسي الكنوني

أستاذة مبرزة في الأشعة

السيد ر. بوشنتوف

أستاذ مبرز في أمراض الرئة