



Journal Homepage: -www.journalijar.com

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/18809
DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/18809>



RESEARCH ARTICLE

LA PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE AU COURS DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

Amal El-Ouakhoumi, Jaouad Yousfi, Mouna Zahlane, Laila Benjilali and Lamiaa Essaadouni
Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, Marrakech, Maroc.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 30 March 2024
Final Accepted: 30 April 2024
Published: May 2024

Abstract

L'atteinte pulmonaire au cours la sclérodémie systémique (SCS) est fréquente et représente la principale cause de morbi-mortalité. La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est retrouvée chez 90 % des patients atteints de SCS. L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects cliniques et évolutifs de cette complication. Nous avons mené une étude rétrospective au service de médecine interne au CHU Mohammed VI de Marrakech, sur une période s'étalant de janvier 2011 à décembre 2021, colligeant des cas de sclérodémie systémique avec pneumopathie interstitielle diffuse retenue selon les critères de l'ACR 2013. Notre étude a inclus 86 cas de sclérodémie systémique dont 57 patients avaient une atteinte pulmonaire. L'âge moyen des patients était de 48,6 ans. Il s'agissait de 05 hommes et 52 femmes (sex-ratio de 0,09). Le délai moyen d'apparition de l'atteinte pulmonaire était de 5,14 ans. Cliniquement, les patients présentaient une dyspnée dans 91 % des cas et une toux chronique dans 45 % des cas. L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avait objectivé un syndrome restrictif chez 47 % des patients. Les manifestations systémiques associées étaient essentiellement cutanées, chez tous les patients, articulaires (84 %) et digestives (64 %). Le bilan immunologique avait révélé des anticorps antinucléaires (AAN) positifs chez 77 % des cas et des anti-topoisomérase (scl-70) chez 33 % des patients. Un traitement à base de colchicine et amlodipine étaient prescrits respectivement chez 89 % et 47 % des patients. 70 % des patients avaient reçu de la corticothérapie principalement pour l'atteinte articulaire. Un traitement immunosuppresseur à base de cyclophosphamide était prescrit chez 57 % des patients ayant une atteinte pulmonaire sévère, et méthotrexate chez 13 patients majoritairement pour l'atteinte articulaire ou cutanée. Dans notre série, 2 patients étaient décédés suite à la fibrose pulmonaire. L'atteinte pulmonaire est l'une des complications les plus fréquentes et redoutables de la sclérodémie systémique. Sa recherche doit être systématique même en absence de signes d'appel cliniques.

Copy Right, IJAR, 2024., All rights reserved.

Introduction:-

La Sclérodémie systémique (SCS) est une maladie auto-immune du tissu conjonctif, caractérisée par une fibrose progressive de la peau et des différents organes et une vasculopathie systémique[1]. C'est une pathologie rare à

Corresponding Author:- Amal El-Ouakhoumi

Address:- Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, Marrakech, Maroc.

distribution mondiale, touchant surtout les femmes entre 40 à 60 ans, cependant son incidence est toujours mal estimée, d'une part par la disparité des critères diagnostiques utilisés par les différentes équipes et d'autre part par son polymorphisme clinique [2]. Sa physiopathologie est encore mal élucidée, impliquant essentiellement des anomalies de l'immunité innée et adaptative, des dysfonctionnements vasculaires et une fibrose tissulaire diffuse suite à des anomalies fonctionnelles et structurales des fibroblastes[1]. L'atteinte pulmonaire au cours la sclérodermie systémique est fréquente et représente la principale cause de morbi-mortalité [3]. La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) est retrouvée chez 90 % des patients atteints de SCS à la tomographie (TDM) thoracique ou à l'autopsie. Cependant, une PID cliniquement significative ne se développe que dans 30 % à 40 % des cas [3-5]. Elle survient au début de l'évolution de la maladie et a une prévalence plus élevée chez les patients atteints d'une forme diffuse et qui sont positifs aux anti-topoisomérases avec des anti-centromères négatifs [6]. L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects cliniques et évolutifs de cette complication.

Patients Et Méthodes:-

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive en se basant sur l'analyse des dossiers des patients présentant une atteinte respiratoire dans le cadre de la sclérodermie systémique, colligés au sein du service de médecine interne au CHU Mohammed VI de Marrakech, et suivis sur une période de 11 ans allant de Janvier 2011 à Décembre 2021.

Critères d'inclusion: dans notre étude nous avons inclus les patients âgés de plus de 18 ans, ayant une sclérodermie systémique retenue selon les critères diagnostiques ACR/EULAR 2013 (tableau 1) [7], et présentant une atteinte respiratoire secondaire à la maladie à type de pneumopathie interstitielle diffuse (PID). Nous avons défini la PID comme un processus pathologique diffus qui intéresse l'interstitium pulmonaire en se basant sur les données scanographiques de la tomographie (TDM) thoracique en haute résolution et les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires.

Critères d'exclusion: nous avons exclu les patients qui ne répondent pas aux critères diagnostiques ACR/EULAR 2013 (score < 9), les cas de sclérodermie sans manifestation pulmonaire spécifique ou avec atteinte pulmonaire autre que la PID notamment les cas d'hypertension pulmonaire et finalement les atteintes pulmonaires idiopathiques ou secondaires à d'autres pathologies.

Nous avons analysé les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de nos malades.

Items	Score	
Épaississement de la peau des doigts des 2 mains s'étendant au-delà des MCP	9	
Épaississement de la peau des doigts	Sclérodactylie	4
	Doigts boudinés	2
Lésions de l'extrémité des doigts	Cicatrices pulpaire déprimées	3
	Ulcérations digitales	2
Télangiectasies	2	
Capillaires unguéaux anormaux	2	
HTAP et/ou atteinte pulmonaire interstitielle	2	
Syndrome de Raynaud	3	
Autoanticorps spécifiques de la SSc	Ac anti-centromères	3
	Ac anti-topoisomérase I	
	Ac anti-RNA polymérase II	
Score total = somme du score maximal de chaque catégorie		
Diagnostic de sclérodermie systémique si score total ≥ 9		

Tableau 1:- Critères de classification EULAR/ACR 2013 de la sclérodermie systémique [7].

Résultats:-

Après l'étude de 86 dossiers de sclérodermie systémique, on a pu recueillir 57 cas de sclérodermie systémique avec atteinte respiratoire spécifique type PID (66,3%). Il s'agissait de 05 hommes et 52 femmes avec un sex-ratio de 0,09. L'âge moyen des patients était de 48,6 ans avec des extrêmes allant de 18 à 80 ans.

L'atteinte pulmonaire apparaît dans un délai moyen de 5,14 ans. Cliniquement, les signes révélateurs étaient essentiellement une dyspnée dans 91% des cas et une toux chronique dans 45 % des cas. L'atteinte pulmonaire était inaugurale chez 7 patients et 3 patients étaient totalement asymptomatiques. Dans notre série la PID s'associait à une sclérodermie diffuse dans 35 cas (61.5%) et à une sclérodermie limitée dans 22 cas (38.5%).

Les anomalies radiologiques révélées par la tomodensitométrie thoracique sont illustrées dans la figure 1. L'échographie cardiaque a objectivé une hypertension pulmonaire chez 11 patients avec PID (19%).

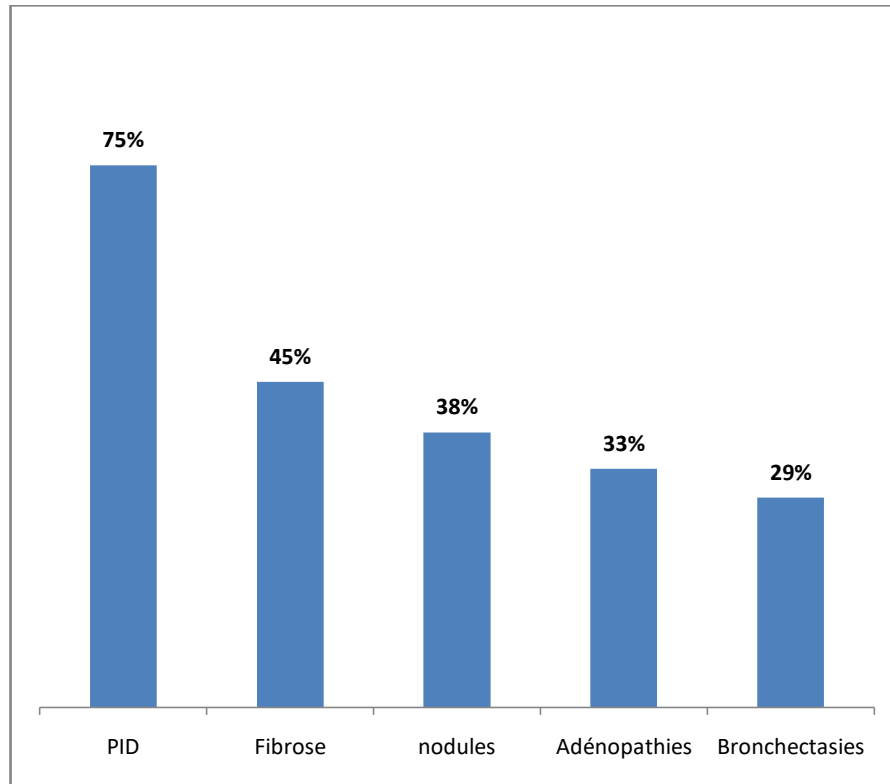


Figure 1:- Anomalies radiologiques objectivées à la TDM thoracique chez nos patients.

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) avait objectivé un syndrome restrictif chez 47% des patients et un syndrome obstructif dans 14% des cas. Au bilan immunologique, les anticorps antinucléaires (AAN) étaient positifs chez 77% des patients, d'aspect moucheté dans 38,4% des cas et homogène dans 18,6% des cas. Les anti-topoisomérases (scl-70) étaient positifs chez 33% des patients et les anti-centromères chez seulement 5,6% des cas.

Dans notre série, les manifestations systémiques associées étaient faites majoritairement de signes dermatologiques à type de sclérose cutanée chez tous nos patients, un phénomène de Raynaud chez 76% des cas. Les signes articulaires venaient au deuxième plan dans 84% des cas, suivis des signes digestifs dans 64% des cas. Les manifestations cardiaques, rénales et neurologiques étaient moins fréquentes dans 24%, 15% et 7% des cas respectivement (Figure 2).

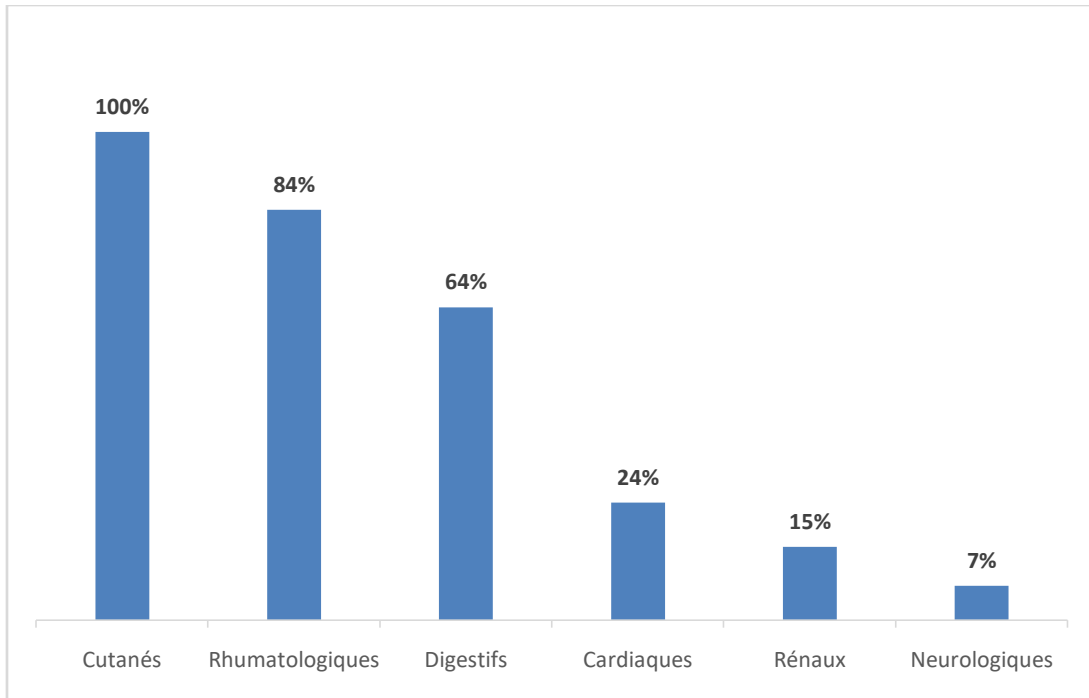


Figure 2:-Les différentes manifestations systémiques associées dans notre série.

Un traitement à base de colchicine et amlodipine était prescrit respectivement chez 89 % et 47 % des patients. 70% des patients avaient reçu de la corticothérapie à base de prédnisone principalement pour l'atteinte articulaire. Un traitement immunosuppresseur à base de cyclophosphamide était prescrit chez 66% des patients ayant une atteinte pulmonaire sévère, méthotrexate chez 13 patients majoritairement pour l'atteinte articulaire ou cutanée, azathioprine en relais au cyclophosphamide dans 8 cas (14%) et un patient était mis sous Etanercept pour une atteinte oculaire associée (figure 3).

Dans notre série, l'évolution était favorable avec amélioration de la dyspnée et de la capacité vitale forcée (CVF) à l'EFR chez 18 malades (31%), stationnaire chez 20 malades (35%), 2 décédés ont été enregistrés suite à la fibrose pulmonaire et 16 patients étaient perdus de vue.

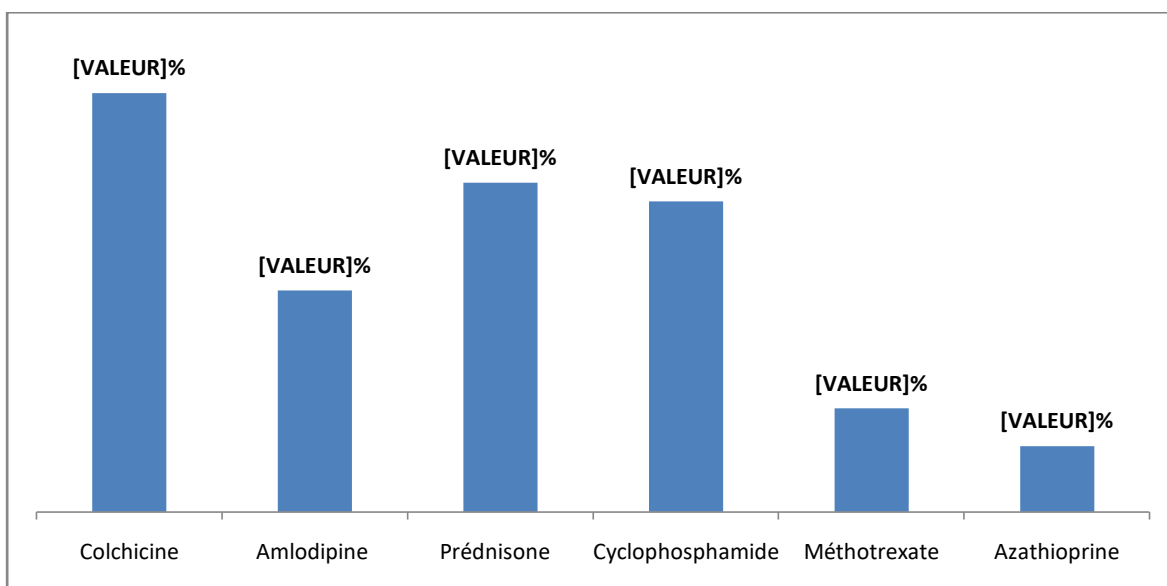


Figure 3:- Différents traitements prescrits chez nos patients.

Discussion:-

La sclérodémie systémique (SCS) est une connectivité multisystémique du tissu conjonctif, elle peut toucher différents organes (peau, poumon, cœur, rein, tube digestif...etc) avec une rapidité et une sévérité très variable, faisant d'elle une pathologie aux profils clinique et évolutif très hétérogènes. Sur le plan physiopathologique, elle est caractérisée par des lésions microvasculaires avec agression endothéliale, des désordres du système immunologique et des dépôts massifs de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire dans la peau et les différents tissus y compris les poumons, entraînant une fibrose et une oblitération vasculaire [1].

Les manifestations respiratoires au cours de la SCS sont courantes, faites essentiellement de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). La PID est plus fréquente et représente la principale cause de mortalité responsable d'environ 30 % des décès [3]. Sa prévalence est difficile à préciser et varie selon les études, la définition retenue et la population choisie. Elle est définie comme un processus pathologique inflammatoire diffus, touchant l'interstitium pulmonaire et évoluant éventuellement vers la fibrose pulmonaire, pouvant s'associer à des lésions des voies aériennes, des alvéoles, et/ou des vaisseaux [4]. Elle est retrouvée chez 90 % des patients atteints de SCS à la TDM thoracique ou à l'autopsie, les anomalies à l'EFR sont observées chez 40 à 75 % des patients, cependant, une PID cliniquement significative ne se développe que dans 30% à 40 % des cas [3-5,8]. Dans notre série, elle était présente chez 66,3% de nos malades, ce qui concorde avec les résultats de la littérature (tableau 2).

	Notre série	Khedher [10]	Ben Salah [11]	Sanchez-Cano [8]	Ashmore [9]
Prévalence PID	66,3 %	54,16 %	48 %	43 %	40 %
dcSSc / lcSSc	61.5% / 38.5%	66% / 33%	92% / 8%	40% / 53%	62.2 % / 38%
Anti Scl 70	33%	+	38%	92%	19%

Tableau 2:- Prévalence de la PID dans les différentes séries.

La PID survient au début de l'évolution de la maladie et a une prévalence plus élevée chez les patients atteints d'une forme diffuse et qui sont positifs aux anti-topoisomérases avec des anti-centromères négatifs [6]. Dans notre série la forme diffuse de SCS (dcSSc) était plus fréquente, retrouvée dans 35 cas (61.5 %) et les anti-topoisomérase (scl-70) étaient positifs chez 33% des malades (tableau 2).

L'aspect radiologique le plus souvent retrouvé est la pneumonie interstitielle non spécifique qui est observée chez plus de 80 % des patients (75 % dans notre série), sous forme d'opacités en verre dépoli avec une prédominance basale et postérieure. D'autres anomalies peu fréquentes telles que des réticulations, bronchectasies, condensations, ou aspect en nid d'abeille sont parfois objectivées chez moins de 10% des patients [3,12].

Le traitement de la PID associée à la SCS repose essentiellement sur les immunosuppresseurs conventionnels, visant à atténuer la gravité de la maladie ou à retarder sa progression [13]. L'avènement de thérapies biologiques et de médicaments anti-fibrotiques offre un éventail de traitement plus large avec moins d'effets secondaires [14]. L'indication optimale de chaque médicament varie en fonction de la gravité de la SCS-PID, de sa progression et des comorbidités de chaque patient [13,14].

Le cyclophosphamide (CYC) et le mycophénolate mofétil (MMF) ont prouvé leur efficacité dans des études clés sur la PID-SCS [15,16]. Dans notre série le CYC a été prescrit chez 57% des patients avec une bonne évolution sur le plan clinique, scanographique et fonctionnel. D'autres études ont montré l'efficacité du Tocilizumab dans la préservation de la fonction pulmonaire dans les essais de phase II et de phase III chez des patients atteints de SCS précoce associée à une PID [17]. D'autres essais contrôlés randomisés ont démontré la capacité du Nintédanib à retarder le déclin de la fonction pulmonaire dans la SCS limitée et diffuse, avec une PID établie [18,19]. La greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques et la transplantation pulmonaire restent des options pour une population sélectionnée de cas graves et réfractaires au traitement [14].

Conclusion:-

L'atteinte pulmonaire est l'une des complications les plus fréquentes et redoutables de la sclérodémie systémique. Elle peut être précoce et mettre en jeu le pronostic vital. Sa recherche au cours de la sclérodémie systémique doit être systématique même en absence de signes d'appel cliniques. Le traitement repose sur la corticothérapie et immunosuppresseurs. Dans notre série le cyclophosphamide était associé à des résultats relativement bons.

Bibliographie:-

1. K. Didier, A. Robbins, F. Antonicelli, B.N. Pham, D. Giusti, A. Servettaz. Actualités dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques. *Rev MedInterne*. 2019;40(10):654-663.
2. A. Lescoat, S. Jouneau, Y. Uzunhan, P. Jégo, V. Cottin, E. Hachulla. Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique : prise en charge diagnostique et thérapeutique à la lumière des essais thérapeutiques récents. *RevMed Interne*.2022;43(6):365-374.
3. Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):501-518.
4. Mulkoju R, Saka VK, Rajaram M, Kumari R, Negi VS, Mohanty Mohapatra M, Govindaraj V, Dwivedi DP, Mahesh Babu V. Pulmonary Manifestations in Systemic Sclerosis: Hospital-Based Descriptive Study. *Cureus*. 2020;12(6):e8649.
5. Morales-Cárdenas A, Pérez-Madrid C, Arias L, Ojeda P, Mahecha MP, Rojas-Villarraga A, Carrillo-Bayona JA, Anaya JM. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*.2016;15(11):1094-1108.
6. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):650-660.
7. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A 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.
8. Sánchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, FonollosaPlá V, Ríos-Fernández R, Tolosa-Vilella C et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. *Rheumatol Int*. 2018;38(3):363-374.
9. Ashmore P, Tikly M, Wong M, Ickinger C. Interstitial lung disease in South Africans with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2018;38(4):657-662.
10. M. Khedher, I. Rachdi, Z. Aydi, F. Daoud, L. Baili, B. Ben Dhaou, S. Kochbati, F. Boussema. Pneumopathie interstitielle diffuse au cours de la sclérodémie systémique : à propos de 77 cas. *Rev Med Interne*.2016; 37(1):A97.
11. R. Ben Salah, F. Frikha, I. Chabchoub, D. Chebbi, C. Turki, M. Snoussi et al. Pneumopathie interstitielle au cours de la sclérodémie systémique. *Rev Med Interne*. 2017;38(1):A168-A169.
12. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-320.
13. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr OpinRheumatol*. 2019;31(3):241-249.
14. Roofeh D, Lescoat A, Khanna D. Treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr OpinRheumatol*. 2021;33(3):240-248.
15. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-719.
16. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh N 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):3962-70.
17. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, Denton CP et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1301-1310.
18. Yamasaki Y, Kuwana M. Nintedanib for the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(6):547-560.
19. Kuwana M, Allanore Y, Denton CP, Distler JHW, Steen V, Khanna D et al. Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(3):518-526.