

Atteinte respiratoire au cours du lupus érythémateux systémique

D. Carmier¹, S. Marchand-Adam^{1,3}, P. Diot^{1,3}, E. Diot^{2,3}

Résumé

L'atteinte respiratoire du lupus érythémateux systémique (LES) est moins connue que les atteintes cutanées, articulaires et rénales. Cette atteinte est fréquente, mais son diagnostic peut être difficile en raison de son éventail de présentations, tous les éléments anatomiques thoraciques pouvant être affectés. Sa reconnaissance est cependant essentielle, le pronostic ayant été transformé depuis l'emploi de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives.

La pathogénie fait intervenir des facteurs génétiques, endocriniens, environnementaux, médicamenteux et/ou immunologiques avec une réaction cytotoxique des auto-anticorps dépendant du complément, une réaction à complexe immun circulant et une hyperactivité des lymphocytes B.

Les manifestations respiratoires lupiques peuvent être classées en cinq groupes qui tiennent compte de l'anatomie : les atteintes pleurales, les atteintes pulmonaires infiltrantes (pneumopathie interstitielle lymphoïde, bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée et pneumonie lupique aiguë), les atteintes des voies aériennes (voies aériennes supérieures et bronches), les atteintes vasculaires (hypertension artérielle pulmonaire, syndrome d'hypoxie aiguë réversible, hémorragie alvéolaire, syndrome des antiphospholipides), les atteintes musculaires et diaphragmatiques (*shrinking lung syndrome*).

Le traitement repose, selon le type d'atteinte et la gravité, sur la corticothérapie, le recours aux immunosuppresseurs et à la plasmaphérèse étant possible.

Mots-clés : Lupus érythémateux systémique • Pneumopathie interstitielle lymphoïde • Syndrome des antiphospholipides • Hémorragie alvéolaire • *Shrinking lung syndrome*.

¹ Service de Pneumologie, CHRU et Université François Rabelais de Tours, France.

² Service de Médecine Interne B, CHRU et Université François Rabelais de Tours, France.

³ Inserm U618, IFR 135, Tours, France.

Correspondance : E. Diot

Service de Médecine Interne B, Hôpital Bretonneau,
2 bis boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex.

ediot@med.univ-tours.fr

Réception version princeps à la revue : 04.06.2008.

Demande de réponse aux auteurs : 25.07.2008.

Réception de la réponse des auteurs : 04.08.2008.

Demande de réponse aux auteurs : 12.09.2008.

Acceptation définitive : 16.09.2008.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 1289-303

Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus

D. Carmier, S. Marchand-Adam, P. Diot, E. Diot

Summary

Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is not as well known as the cutaneous, rheumatological and renal manifestations. It occurs frequently but the diagnosis may be difficult because of the heterogeneity of the anatomical and clinical presentations. A precise diagnosis is crucial as new immunosuppressive drugs have considerably improved the prognosis. The pathology involves genetic, endocrine, environmental, pharmacological and immunological factors with a cytotoxic reaction of auto antibodies against complement, a circulating immune complex reaction and a hyperactivity of B lymphocytes.

Respiratory involvement in SLE can be classified in 5 groups based on the anatomy: pleural involvement, infiltrating pneumonia (lymphoid interstitial pneumonia, bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and acute lupus pneumonitis), airways involvement (upper airways, bronchi), vascular involvement (pulmonary hypertension, acute reversible hypoxaemia, alveolar haemorrhage, and antiphospholipid syndrome), muscular and diaphragmatic involvement (shrinking lung syndrome). Treatment is based, depending upon the type of involvement and its severity, on steroids which may be combined with immunosuppressants and plasmapheresis.

Key-words: Systemic lupus erythematosus • Lymphoid interstitial pneumonitis • Antiphospholipid syndrome • Alveolar haemorrhage • Shrinking lung syndrome.

Introduction

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une affection auto-immune caractérisée par la production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes, principalement du noyau, et la formation de complexes immuns [1]. L'atteinte respiratoire est moins connue que les atteintes cutanées, articulaires et rénales, bien qu'elle ait été décrite par Osler dès 1904 [2]. Cette atteinte est fréquente, mais son diagnostic peut être difficile en raison de son éventail de présentations, tous les éléments anatomiques thoraciques pouvant être affectés. Sa reconnaissance est cependant essentielle, le pronostic ayant été transformé depuis l'emploi de nouvelles thérapeutiques immunosuppressives. La responsabilité propre du LES dans les manifestations pulmonaires ne doit être envisagée qu'après élimination formelle d'une pathologie infectieuse ou iatrogène, chez ces patients qui sont le plus souvent immunodéprimés [3].

Pathogénie du lupus

Le déclenchement et l'entretien de la maladie font intervenir de nombreux facteurs : génétiques (déficit en complément C1q, C2, ou C4, en récepteur du complément, polymorphisme du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) avec les HLA-A1, B8, et DR3), endocriniens (prévalence féminine, rôle des œstrogènes), environnementaux (exposition aux rayons X, ultraviolets, au virus Epstein-Barr ou aux virus à ARN), médicamenteux (bêtabloquants, isoniazide, D-pénicillamine) et/ou immunologiques (réaction cytotoxique des auto-anticorps dépendant du complément, réaction à complexe immun circulant) [1]. Les différents modèles animaux de lupus spontané (comme la souris *New Zealand black* (NZB)) ont montré que leur dénominateur commun était une hyperactivité intrinsèque des cellules B. Cette hyperactivité des lymphocytes B se caractérise *in vitro* par une activité auto-anticorps et une activité anti-haptène. La réponse au mitogène ou au stimulant des lymphocytes T est excessive. En revanche, l'activité immunitaire primaire des lymphocytes B est souvent défectueuse.

L'origine de l'hyperactivité des lymphocytes B est probablement mixte avec une hyperactivité intrinsèque et une hyperactivité en réponse à des sollicitations excessives du lymphocyte T conduite par l'antigène. Les lymphocytes B hyperactifs internalisent des auto-antigènes puis les présentent par le CMH aux lymphocytes T helper spécifiques d'auto-antigènes nucléaires (pouvant provenir d'une perte de régulation/éducation du thymus, encore appelée perte de la tolérance au soi). Les lymphocytes B n'étant plus contrôlés, ou trompés par une parenté antigénique entre auto-antigène et antigène extrinsèque, une surproduction d'anticorps dirigés contre des auto-antigènes est observée. Ces auto-anti-

corps pourraient avoir un rôle direct antigénique (comme les anticorps contre le récepteur de la N-méthyl-D-aspartate dans le neurolupus, les anti-Ro dans le lupus cutané ou les antiphospholipides dans les thromboses) ou indirecte par la formation de complexes immuns circulants et leur dépôt tissulaire [1]. Certains auto-anticorps vont « interagir » avec des antigènes différents de leur auto-antigène comme les anti-ADN anti-actine qui se complexent aux protéines α -actinine présentes dans les podocytes rénaux [4]. Du terrain génétique va dépendre la réponse de l'hôte à cette hyperactivité lymphocytaire B : taux de production d'anticorps, capacité d'épuration de l'excès d'anticorps par le système réticulo-endothélial et rôle du complément dans l'élimination des complexes immuns circulants (CIC). L'activation du complément et la sécrétion de cytokines (IL10 et IFN γ) aboutissent à la réaction inflammatoire et à la libération de protéases à l'origine de la plupart des lésions tissulaires observées.

Bien que l'étiologie du LES ne soit pas claire, les mécanismes des altérations des tissus et en particulier des vaisseaux et du rein impliquent les complexes immuns. L'élévation des anticorps anti-ADN natif précède souvent les poussées de la maladie [5]. Les diminutions de ces mêmes anticorps et des complexes immuns circulants sont aussi associées au dépôt ou à la consommation des CIC et des auto-anticorps dans le tissu rénal, signant l'activité de maladie rénale. Ainsi les anti-ADN natifs et les CIC ont été détectés au niveau des glomérules des patients. L'élévation des complexes immuns circulants peut être reliée à l'association d'un défaut de la fonction du récepteur du Fc qui pourrait prolonger la circulation des CIC et aggraver les lésions tissulaires [6-8].

Plusieurs évidences soutiennent l'implication des CIC dans la pathogénie des manifestations pulmonaires du LES :

1) Les modèles expérimentaux de lésions pulmonaires par complexes immuns miment la maladie lupique humaine. Chez le rat, des lésions hémorragiques riches en polynucléaires neutrophiles (PNN) sont générées par l'administration intrabronchique d'anticorps hétérologue et de l'antigène par voie intraveineuse. L'antigène et l'anticorps sont détectés dans l'alvéole et l'interstitium par immunofluorescence [9]. Une pneumopathie infiltrante chronique et parfois fibrosante est produite chez le lapin après administration IV d'albumine de sérum de bœuf, et caractérisée par la présence de dépôts dans les capillaires et dans l'interstitium des antigènes, de l'immunoglobuline et d'un faible taux de complément [10]. Dans d'autres modèles de souris NZB ou de souris NZW (*New Zealand white*), il a été noté la présence de dépôts d'immunoglobulines (mais pas de C3) dans les zones périvasculaires et périfonchiqes, associée à une infiltration lymphoplasmocytaire interstitielle [11].

2) Chez l'homme, les auto-anticorps spécifiques ont été associés à la plupart des manifestations pulmonaires du LES. Par exemple, la pneumopathie infiltrante diffuse a été associée avec les anti-SS-A [12, 13]. Des CIC avec anti SS-A

pourraient être sélectivement déposés dans le poumon et être responsables de la réponse initiale. La concentration des anticorps antinucléaires érudés du poumon apparaît plus élevée que dans le sérum, suggérant une compartimentation dans ces sites, peut être en rapport avec la présence de l'autoantigène [14]. L'efficacité de la plasmaphérese chez des patients avec pneumopathie lupique aiguë ou avec hémorragie alvéolaire suggère l'importance des auto-anticorps dans la physiopathologie de ces atteintes pulmonaires [15, 16].

3) Les dépôts de CIC dans le LES humain prouvent l'implication de ceux-ci dans la maladie. Les immunoglobulines avec ou sans complément ont été trouvées dans les parois alvéolaires et dans les capillaires des patients avec pneumopathie infiltrante diffuse [14, 17]. Cette hypothèse est renforcée avec la présence d'ADN, d'IgG et de C3 par immunofluorescence dans les tissus pulmonaires des poumons lupiques aigus [18]. De même, les dépôts de CIC dans les septums alvéolaires, aussi bien que dans la membrane basale alvéolaire et des capillaires, des gros vaisseaux et des bronches, ont été mis en évidence par immunofluorescence et par microscopie électronique chez les patients LES présentant une hémorragie alvéolaire [19, 20]. Enfin, les CIC ont été retrouvés dans les épanchements pleuraux [21]. En comparant des patients LES avec atteinte rénale et des patients LES avec hémorragie alvéolaire, il a été montré la même présence des dépôts de CIC au niveau de la microvascularisation et l'induction d'une apoptose dans le rein et dans le poumon [22]. Cependant, d'autres études n'ont pas réussi à confirmer la présence de ces dépôts d'immunoglobulines dans le poumon [18, 23].

- **Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune caractérisée par une hyperactivité des lymphocytes B.**
- **L'hyperactivité des lymphocytes B est à la fois intrinsèque et secondaire à des sollicitations excessives antigène-dépendantes du lymphocyte T.**
- **On note une surproduction d'anticorps dirigés contre des auto-antigènes.**
- **L'activation du complément et la sécrétion de cytokines (IL10 et IFN γ) aboutissent à la réaction inflammatoire et à la libération de protéases à l'origine de la plupart des lésions tissulaires observées.**
- **Les complexes immuns circulants interviennent dans la pathogénie des manifestations pulmonaires.**

Classification et fréquence

Le LES est l'affection auto-immune où l'atteinte pulmonaire est retrouvée le plus fréquemment. Sa prévalence est de 20 à 90 % selon les critères retenus dans les cohortes (allant des symptômes cliniques aux données histologiques)

[24-26]. Plus de la moitié des patients atteints de LES auraient au cours de l'évolution de leur maladie au moins une fois une manifestation pulmonaire, pouvant toucher au moins un des compartiments respiratoires (plèvre, parenchyme pulmonaire, voies aériennes, vaisseaux pulmonaires et muscles respiratoires) [3, 27]. L'atteinte respiratoire peut être révélatrice de la maladie. Sa survenue altère le pronostic. Elle est associée à une augmentation d'un facteur deux du risque de mortalité à 10 ans dans une étude de cohorte de 600 patients [28-30]. La gravité des manifestations thoraciques est variable, allant de l'atteinte pleurale asymptomatique à la détresse respiratoire aiguë. Une aggravation rapide et défavorable de l'atteinte respiratoire est toujours possible et reflète souvent l'activité de la maladie lupique.

Les manifestations thoraciques proprement lupiques peuvent être aiguës ou chroniques, habituellement classées en cinq groupes qui tiennent compte de l'anatomie (*tableau I*) :

- les atteintes pleurales ;
- les atteintes pulmonaires infiltrantes ;
- les atteintes des voies aériennes ;
- les atteintes vasculaires ;
- les atteintes musculaires et diaphragmatiques.

• **La prévalence des atteintes pulmonaires est de 20 à 90 % au cours du LES**

• **L'atteinte pulmonaire majeure la mortalité.**

• **Les atteintes respiratoires sont de gravité variable et peuvent être aiguës ou chroniques.**

Tableau I.

Manifestations pleuropulmonaires au cours du lupus.

Aiguë

Pneumopathie lupique aiguë
Pneumopathie organisée
Hémorragie alvéolaire diffuse
Infection pulmonaire
Pleurite avec ou sans épanchement
Hypoxémie aiguë réversible
Thrombose pulmonaire

Chronique

Pneumopathie interstitielle non spécifique
Pneumopathie interstitielle commune
Pneumopathie organisée
Pneumopathie interstitielle lymphoïde.
Dysfonction des voies aériennes supérieures (épiglottite, laryngite, arthrite crico-aryténoïde)
Bronchectasies
Bronchiolite oblitérante
Dysfonction diaphragmatique et « Shrinking lung syndrome »
Atélectasie
HTAP
Maladie thrombo-embolique pulmonaire
Adénopathies médiastinales

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire.

• **On distingue cinq groupes d'atteintes : pleurales, pulmonaires, des voies aériennes, des vaisseaux et des muscles.**

• **Le diagnostic, souvent difficile, repose sur l'analyse de l'imagerie, de l'exploration fonctionnelle respiratoire, du lavage alvéolaire et plus rarement de l'anatomie pathologique.**

Les atteintes pleurales

La plèvre est plus souvent atteinte dans le LES que dans les autres collagénoses.

L'atteinte pleurale est la manifestation thoracique la plus fréquente au cours du LES, touchant 45 à 60 % des patients au cours de l'évolution de leur maladie [31] et jusqu'à 93 % dans une série autopsique [32]. Elle constitue un des critères diagnostiques selon la classification de l'*American College of Rheumatology* [30] (*tableau II*).

Elle est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes et dans la population noire [27].

L'atteinte pleurale lupique peut être asymptomatique mais elle se présente le plus souvent par des douleurs thoraciques, une toux sèche, de la fièvre et une dyspnée survenant dans le cadre d'une poussée évolutive du lupus pouvant parfois être révélatrice de la maladie.

L'épanchement peut être uni- ou bilatéral, sans prédisposition pour un côté, le plus souvent peu ou moyennement abondant, pouvant être récidivant. Parfois il s'agit d'une pleurite « sèche » diagnostiquée sur une douleur pleurale typique sans épanchement. Une atteinte péricardique est fréquemment associée et doit être recherchée.

Tableau II.

Critères diagnostiques de maladie lupique proposés par l'*American College of Rheumatology* 1982, modifiés en 1997 : 4 des 11 critères sont nécessaires au diagnostic [34-36].

- ¹ Éruption malarale en ailes de papillon
- ² Éruption de lupus discoïde
- ³ Photosensibilité
- ⁴ Ulcérations orales ou nasopharyngées
- ⁵ Polyarthrite non érosive
- ⁶ Pleurésie ou péricardite
- ⁷ Atteinte rénale : – protéinurie > 0,5 g/24 heures ou – cylindres urinaires
- ⁸ Atteinte neurologique : – convulsions ou - psychose
- ⁹ Anomalies hématologiques : – anémie hémolytique ou – leucopénie < 4 000/mm³ ou – lymphopénie < 4 500/mm³ ou – thrombopénie < 100 000/mm³
- ¹⁰ Désordre immunologique : – présence de cellules LE ou – anticorps anti-ADN natif ou – anticorps anti-Sm – fausse sérologie syphilitique
- ¹¹ Anticorps antinucléaires à taux anormal (en l'absence de médicaments inducteurs) : – titre anormal d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence, ou – technique équivalente à n'importe quel moment de l'évolution, en l'absence de médicaments inducteurs de lupus.

L'élimination d'autres étiologies d'épanchement pleural chez un patient lupique doit être une démarche prioritaire (infection, embolie pulmonaire, médicament, néphropathie lupique, insuffisance cardiaque) avant d'évoquer une atteinte propre de la maladie.

Le liquide pleural est typiquement un exsudat citrin ou sérohématique stérile de formule cytologique variable avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles ou de lymphocytes. L'exploration immunologique du liquide pleural a ses limites. Un taux élevé d'anticorps antinucléaires (> 1/160) dans le liquide pleural est très en faveur d'une atteinte pleurale liée à la maladie mais uniquement dans le cadre d'un lupus connu, un taux bas doit, quant à lui, faire rechercher une autre étiologie à l'épanchement. En dehors de tout contexte lupique, un taux d'anticorps élevé est plus d'une fois sur deux le témoin d'une pleurésie paranéoplasique [33]. Les données concernant la recherche de cellules LE et le dosage du complément sont très discutées [33, 34]. L'histologie pleurale est aspécifique, retrouvant une infiltration lymphoplasmocytaire. Des éléments de vascularite et des dépôts de CIC sont rares. L'examen anatomopathologique de la plèvre est cependant indispensable afin d'éliminer les autres étiologies, en particulier la tuberculose ou la carcinose pleurale [35].

Le traitement de l'atteinte pleurale dépend de la sévérité des symptômes thoraciques et de l'évolutivité de la maladie lupique. Aucun traitement n'est proposé en cas d'atteinte pleurale asymptomatique. Si l'atteinte pleurale est symptomatique mais isolée, sans argument pour une poussée systémique du lupus, un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien pourra être proposé. Dans les formes récidivantes, la corticothérapie est de mise, souvent au long cours. L'hydroxychloroquine permet parfois une épargne cortisonique [31]. Lorsque la pleurésie s'intègre dans le cadre d'une poussée systémique du lupus, le traitement fera appel à la corticothérapie parfois associée aux autres immunosuppresseurs. Exceptionnellement, l'abondance et la récidive ont nécessité un traitement chirurgical avec symphyse pleurale [36].

- **L'atteinte pleurale se manifeste le plus souvent par des douleurs thoraciques, une toux sèche, de la fièvre, une dyspnée et un épanchement pleural (mais il existe des pleurites « sèches »).**
- **L'histologie pleurale retrouve une infiltration lymphoplasmocytaire et rarement une vascularite et des dépôts de CIC, mais elle permet surtout d'éliminer d'autres causes, en particulier la tuberculose ou la carcinose pleurale.**
- **Le traitement, indiqué uniquement dans les formes symptomatiques, repose sur les AINS en cas d'atteinte isolée ou sur les corticoïdes dans les formes récidivantes.**

Les atteintes pulmonaires infiltrantes

Le diagnostic de l'atteinte pulmonaire infiltrante spécifique du LES est difficile. D'une part, la maladie peut toucher différents niveaux et tissus de l'appareil respiratoire, rendant parfois difficile l'interprétation de l'imagerie et des explorations fonctionnelles respiratoires. D'autre part, il faut avoir à l'esprit la toxicité pulmonaire potentielle de certains traitements, ainsi que d'éventuelles complications infectieuses dans un contexte d'immunodépression sous-jacente.

L'atteinte est rarement sévère cliniquement, contrairement à ce qui est observé dans la sclérodermie et dans la poly-dermatomyosite [31]. La survenue d'une dyspnée conduit le plus souvent à évoquer le diagnostic. Trois formes anatomo-radiocliniques liées au LES lui-même ont été décrites : 1) les pneumonies interstitielles chroniques, dont la pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP), 2) la bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée et 3) la pneumonie lupique aiguë.

Les pneumonies interstitielles chroniques

Les pneumonies interstitielles chroniques cliniquement symptomatiques sont observées chez 3 à 13 % des patients atteints de LES mais sont rarement sévères [31]. Si l'on retient des critères purement radiologiques, la fréquence est plus élevée, entre 6 et 24 % sur la radiographie de thorax et pouvant atteindre 70 % dans les études tomodynamométriques [37].

Une étude a porté sur l'évaluation séquentielle de la fonction respiratoire sur une durée de 2 à 7 ans chez 25 patients atteints de LES âgés de 15 à 68 ans (35 ± 15 ans, moyenne \pm SD) dont 8 fumeurs, asymptomatiques cliniquement au plan respiratoire lors de l'évaluation initiale [38]. La première évaluation mettait en évidence une restriction (capacité pulmonaire totale $76 \% \pm 3 \%$) et une altération du transfert du monoxyde de carbone (DLCO $72 \% \pm 4 \%$) toutes deux modérées. Le suivi ne mettait en évidence aucune détérioration significative de ces paramètres au cours du temps. Une série autopsique portant sur 18 patients atteints de LES (17 femmes et 1 homme âgés au moment du décès de 18 à 64 ans) a été rapportée [39]. La cause supposée du décès n'était pas indiquée, ce qui doit rendre prudente l'interprétation des données. Une pneumonie non infectieuse dite interstitielle était retrouvée dans deux cas, qualifiée de modérée dans l'un et de sévère dans l'autre. Une fibrose pulmonaire était retrouvée dans 6 cas, mais qualifiée selon des critères anatomopathologiques de légère (4 cas) ou modérée (2 cas). Dans cette étude ancienne, la classification ATS/ERS des pneumopathies infiltrantes diffuse n'était pas utilisée [40].

La sévérité de l'atteinte pulmonaire infiltrante n'est pas corrélée avec les marqueurs sérologiques de la maladie lupique.

Toutefois, un lien a été rapporté entre les pneumonies interstitielles chroniques et l'existence d'anticorps anti-RO (SS-A) [41]. Ce lien pourrait suggérer le rôle possible d'un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire au LES dans la survenue dans l'atteinte pulmonaire et notamment dans la pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP).

La LIP s'observe dans différents cadres pathologiques immunitaires avec une fréquence particulièrement élevée dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et le LES [42]. Elle correspond à une infiltration lymphocytaire polyclonale de l'interstitium associée à une hyperplasie pneumocytaire et une alvéolite macrophagique et lymphocytaire modérée. La présentation clinique et fonctionnelle respiratoire est celle d'une pneumopathie infiltrante diffuse (crépitations, syndrome restrictif) avec toutefois une fréquence faible d'hippocratisme digital. Au plan de l'imagerie, les opacités prépondérantes sont des images de verre dépoli diffuses qui peuvent s'associer à des micronodules centrolobulaires flous et des kystes à paroi fine [41]. Les signes radiologiques de fibrose pulmonaire sont rares.

En dehors du cas particulier de la LIP, l'atteinte histologique habituellement observée dans les pneumonies interstitielles chroniques du lupus est celui de la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) avec, à des degrés divers, un infiltrat de cellules inflammatoires, une hyperplasie lymphoïde péribronchique, une authentique fibrose interstitielle homogène sans alternance de zones saines et pathologiques et une hyperplasie des pneumocytes de type II [43]. Il n'y a pas ou peu de foyer fibroblastique et de remodelage architectural en rayon de miel caractérisant la pneumopathie interstitielle commune, et le pronostic est meilleur.

La pneumopathie organisée

La pneumopathie organisée (PO) anciennement appelée bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP) peut faire suite à des agressions pulmonaires d'origines diverses : infections, médicaments, irradiation, inhalation de toxiques, reflux gastro-œsophagien, maladies de système [44]. Une PO a été rapportée chez une dizaine de patients atteints de LES, sans aucune particularité radioclinique par rapport aux autres étiologies [45, 46]. La PO n'est donc pas spécifique du LES et sa survenue pourrait être considérée comme une coïncidence. Toutefois, la PO peut, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, être inaugurale et aboutir au diagnostic de LES [46]. La PO peut survenir alors que le LES ne présente aucun signe d'activité [45]. Comme au cours des autres étiologies de la PO, la corticothérapie est efficace et le pronostic est bon.

La pneumonie aiguë lupique

La pneumonie aiguë lupique a été très largement décrite, mais sa fréquence ne dépasse pas en réalité 4 % des

cohortes [35, 43]. Le diagnostic a probablement été souvent porté par excès. En effet, dans une large et ancienne série autopsique portant sur 120 cas, tous les décès attribués à une pneumonie aiguë lupique ont pu être rapportés *a posteriori* à une cause associée, telle une infection ou une pneumonie d'inhalation [25]. Dans les études comportant une histologie, il est parfois fait état de lésions alvéolaires, avec œdème interstitiel et formation de membrane hyaline [47]. Ces lésions correspondaient plus à une hémorragie alvéolaire par capillarite [20].

Le diagnostic est difficile, le tableau étant aspécifique, tant cliniquement (toux, dyspnée, douleurs thoraciques, fièvre et hypoxie) que radiologiquement (infiltrats alvéolaires uni- ou bilatéraux, focaux ou diffus non spécifiques) [43]. Deux éléments contribuent au diagnostic : d'une part la survenue de la pneumonie est quasi constamment contemporaine d'une poussée évolutive de la maladie avec atteinte d'autres organes (rein et séreuses), d'autre part la pneumonie survient dans la majorité des cas chez des patients ayant des anticorps anti-SSA (82 %), ces derniers étant suspectés de jouer un rôle dans la physiopathologie [48].

La préoccupation majeure est l'élimination formelle d'un processus infectieux. Un lavage broncho-alvéolaire doit être réalisé si l'état respiratoire le permet. L'histologie pulmonaire par biopsie chirurgicale apporte peu ; les lésions sont en général aspécifiques et le geste est par ailleurs dangereux sur ce terrain.

Le traitement n'est pas codifié. La corticothérapie est efficace dans la plupart des cas, débutée souvent dans un premier temps en bolus de 15 mg/kg sur 1 à 3 jours et relayée par voie orale à 1 mg/kg/j. En cas de résistance, il peut être fait appel aux immunosuppresseurs voire aux échanges plasmatiques [3, 49]. Les immunoglobulines doivent être données prudemment, une atteinte rénale étant souvent associée. Dans tous les cas, une antibiothérapie empirique sera instaurée.

Les atteintes des voies aériennes

Les voies aériennes supérieures et inférieures peuvent être affectées avec des tableaux cliniques variables.

Les voies aériennes supérieures

La prévalence, probablement rare, est difficile à estimer précisément en raison du caractère fréquemment asymptomatique. Elle est retrouvée chez 0,3 à 30 % des malades selon les séries [49-51]. Cliniquement, les symptômes sont non spécifiques (toux sèche, gêne laryngée, dyspnée, cornage) mais souvent accompagnés des autres manifestations générales du lupus. On retrouve des épiglottites aiguës, des laryngites, des œdèmes des cordes vocales, des trachéites nécrosantes et des sténoses précoces post-intubation [52,

53]. Des arthrites crico-aryténoïdes ont été décrites et répondent favorablement à un traitement par corticoïdes [54, 55].

Maladies bronchiques

Une sténose trachéale ou des bronches souches est rare [38, 56, 57].

Une diminution du VEMS/CV a été rapportée avec une fréquence de 10 % dans une étude ne tenant pas compte du tabagisme [58]. La prévalence de ces troubles ventilatoires obstructifs n'était en effet que de 6 % *versus* 0 % dans le groupe témoin, dans l'étude d'Andonopoulos excluant les fumeurs [57]. Une atteinte initiale des petites voies aériennes (définie par un DEM 25-75 inférieur à 60 % des valeurs prédites) est fréquente (24 %), sans différence des patients lupiques avec le groupe témoin (patients indemnes de toute pathologie respiratoire et appariés pour le tabac) [57]. Cependant, un suivi fonctionnel sur 2 à 7 ans des patients a permis de mettre en évidence un déclin progressif des paramètres reflétant l'atteinte des petites voies aériennes avec le temps, indépendamment du tabagisme [38, 59].

Dans un des rares cas où une étude histologique est disponible, des foyers de bronchiolite avec obstruction de la lumière des bronchioles étaient identifiés associés à des dépôts d'immunoglobulines (IgG et IgM) et de fibrinogène dans les parois alvéolaires [60]. La corticothérapie systémique et le cyclophosphamide [61-63] ont permis une amélioration de certains cas de bronchiolite oblitérante. Le pronostic à long terme n'est pas connu.

Dans les études reposant sur l'analyse de la tomographie thoracique en coupes fines et à haute résolution (HRCT) des patients lupiques, une fréquence de bronchectasies plus élevée (13 à 21 %) que celle suspectée par la clinique est rapportée [37, 64, 65]. L'origine de ces bronchectasies pourrait être une atteinte spécifique du lupus, des séquelles d'infection bronchopulmonaire ou la conséquence de l'immunosuppression induite par les thérapeutiques.

Les atteintes vasculaires

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et l'atteinte vasculaire pulmonaire

L'atteinte vasculaire pulmonaire a longtemps été considérée comme rare, conséquence d'accidents thromboemboliques. Il s'agit en fait d'une entité propre, de mécanisme souvent plurifactoriel [31], d'évolution spontanée vers une hypertension artérielle pulmonaire, ce qui en fait la gravité.

Depuis l'amélioration du dépistage systématique de l'HTAP par échographie cardiaque et la mise en place de

registres, on sait que le LES représente la seconde cause des HTAP des connectivites, après la sclérodémie systémique [66, 67]. Cette HTAP est aussi fréquemment primaire que secondaire. Concernant l'HTAP secondaire, celle-ci est d'origine cardiaque dans 50 % des cas, soit post-capillaire (myocardiopathie, valvulopathie, hypertension artérielle systémique), postembolique dans 13 % des cas, liée à l'hypoxie dans le cadre d'une maladie pulmonaire fibrosante dans 8 % des cas, les trois mécanismes étant intriqués dans 29 % des cas [68, 69].

Sa prévalence est de 2,8 et 14 % selon les séries, passant à 43 % lors du suivi à 5 ans [66-69]. La découverte du lupus précède généralement le diagnostic d'HTAP, avec un délai moyen de 8,8 mois pour les HTAP primaires contre 43 mois pour les secondaires. Rarement révélatrice du lupus [66], sa survenue peut-être favorisée par une prise médicamenteuse, particulièrement les œstrogéniques, ou la grossesse. Son évolution est lentement progressive. Les facteurs associés retrouvés sont un phénomène de Raynaud (présent chez 39 % des patients avec HTAP, *versus* 16 % sans HTAP), la présence d'un facteur rhumatoïde, d'anticorps anti-ribonucléoprotéine, d'un taux élevé d'endothéline 1 plasmatique [70, 71], et pour certains, l'activité de la maladie.

Si la présentation clinique n'est pas différente de celle de l'HTAP idiopathique, le pronostic est cependant moins bon (45 % de survie à 5 ans contre 68 %), surtout si elle s'accompagne d'un phénomène de Raynaud, le décès étant souvent la conséquence d'une défaillance cardiaque aiguë [72]. Au plan physiopathologique, différents mécanismes sont incriminés.

Facteurs auto-immuns et inflammatoires

L'efficacité des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs plaide en faveur de ce mécanisme.

- Les anticorps anticardiolipines ont un rôle pathogène propre ; leur prévalence est élevée en cas d'HTAP allant jusqu'à 70 % des cas selon les séries. Le mécanisme thromboembolique n'est cependant retenu que chez une minorité de patients. Les anticardiolipines induiraient une capillarite pulmonaire par microthrombus, une authentique maladie veino-occlusive étant rarement décrite. Ces mêmes anticorps auraient aussi une action cellulaire directe sur les lymphocytes T régulateurs, dont on connaît le rôle protecteur sur le remodelage vasculaire, en diminuant leur activité [27, 73].

- Des anticorps anticellules endothéliales, par analogie à l'HTAP idiopathique, induiraient une activation des cellules endothéliales avec relargage d'interleukine (IL6) [74].

- Les cellules inflammatoires mononucléées pourraient jouer un rôle dans la prolifération endothéliale par le biais de cytokines. Associées ou non à des dépôts de complexes immuns circulants, elles sont retrouvées au niveau des lésions plexiformes [73].

Facteurs vasospastiques

Si le vasospasme secondaire à l'hypoxie dans le cadre d'une pathologie fibrosante pulmonaire est un mécanisme évident, l'hypothèse d'un vasospasme artériel pulmonaire primitif est soulevée. Elle s'appuie sur la constatation d'une fréquence plus importante de phénomène de Raynaud chez les patients lupiques ayant une HTAP (60 % contre 20 à 30 % chez ceux n'en n'ayant pas) [76].

Facteurs génétiques

Des facteurs génétiques prédisposant ont été évoqués en raison de la survenue d'une HTAP chez des jumeaux lupiques [27].

Le traitement conventionnel ne diffère pas de celui de l'HTAP idiopathique. L'anticoagulation est systématique associée à l'oxygénothérapie en cas d'hypoxémie (< 60 mmHg) et aux diurétiques [77]. Le recours à des mesures thérapeutiques plus spécifiques est habituel. Bien qu'il n'existe pas actuellement d'études contrôlées, une amélioration clinique et hémodynamique est rapportée dans de petites séries avec un traitement immunosuppresseur par corticoïdes et cyclophosphamide, souvent utilisés en association [68, 78, 79]. C'est pourquoi ces molécules sont habituellement prescrites en première intention. L'emploi des molécules vasodilatatrices utilisées dans l'HTAP idiopathique (bosentan, sildénafil, prostacycline et analogues) est habituel, avec un bénéfice clinique et hémodynamique rapporté dans de petites séries [80-82]. Les associations thérapeutiques sont en cours d'évaluation. Seul l'époprosténol doit être employé avec une particulière prudence, en raison du risque thrombopénique spécifique dans cette étiologie [68, 83].

Le syndrome d'hypoxémie aiguë réversible (ARH)

En 1991, Abramson rapportait un tableau respiratoire stéréotypé chez des patients lupiques ayant une poussée de leur maladie [84]. Depuis, plusieurs auteurs ont rapporté des observations similaires, conduisant à estimer la fréquence de ce syndrome à 25 % des cas de LES [3, 27, 31]. Le tableau associe dyspnée aiguë, douleur thoracique, éventuelle atteinte pleurale. L'imagerie pulmonaire est normale alors qu'il existe des anomalies souvent sévères de la fonction respiratoire associant hypoxémie franche, altération de la capacité vitale et de la diffusion du monoxyde de carbone. La symptomatologie est remarquablement réversible sous corticoïdes [3]. Martinez-Toboada met cependant en doute la réalité de ce syndrome et considère plus ce tableau comme un « index d'activité de la maladie » [85]. En effet, il accompagne toujours une poussée évolutive de la maladie, tant clinique que sérologique et répond à de faibles doses de corticoïdes, insuffisantes par ailleurs sur la poussée lupique.

La physiopathologie n'est pas claire. Par analogie à ce qui est décrit au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë, le mécanisme ferait appel prioritairement à une agrégation et activation des neutrophiles médiées par l'activation du complément [84]. Le rôle des molécules d'adhésion intravasculaires (VCAM-1) et intracellulaires (ICAM-1), retrouvées à un taux élevé, a aussi été évoqué [86]. Ces deux mécanismes, possiblement associés, aboutiraient à une vasculopathie pulmonaire par activation endothéliale et occlusion de la lumière par agrégat leucocytaire, responsable de l'hypoxémie sévère [31].

La corticothérapie à faibles doses associée à de fortes doses d'aspirine est parfois efficace [87]. Cependant, le recours à de plus fortes doses de corticoïdes est en général nécessaire pour juguler la poussée de la maladie.

L'hémorragie alvéolaire (HA)

L'hémorragie alvéolaire est une complication peu fréquente mais potentiellement grave du LES. Sa fréquence est estimée entre 2 et 5,4 % des patients, retrouvée jusqu'à 66 % des séries autopsiques, avec une mortalité de 50 à 95 %. Cependant, une reconnaissance rapide de cette complication permet une amélioration considérable de la survie avec moins de 25 % de décès [88]. En effet, l'évolution spontanée peut être rapidement défavorable, le décès intervenant dans les 48 premières heures suivant les premiers symptômes. Comme pour la pneumonie aiguë lupique, l'hémorragie alvéolaire survient le plus souvent chez des patients dont le diagnostic de lupus est établi. Une atteinte rénale évolutive est associée dans 60 % à 93 % des cas, et l'HA pourrait même être précipitée par les fortes doses de corticoïdes administrées pour l'atteinte rénale [89]. L'HA est cependant révélatrice de la maladie dans 20 % des cas [90] ce qui rend alors le diagnostic plus difficile. Le diagnostic doit être évoqué devant l'apparition d'une dyspnée brutale associée à une toux, à de la fièvre et à des infiltrats pulmonaires radiologiques, précisés par l'examen tomodensitométrique retrouvant un aspect en « verre dépoli » (*fig. 1*). L'association à une chute de l'hémoglobine est habituelle. Ce tableau doit cependant faire éliminer d'autres étiologies en particulier une infection pulmonaire, une embolie pulmonaire, une insuffisance cardiaque gauche et une coagulopathie, qui peuvent être aussi associées à l'hémorragie alvéolaire. Un transfert du monoxyde de carbone mesuré à plus de 130 % de la normale contribue au diagnostic. Son intérêt est cependant limité, ces modifications n'étant notées que précocement et dans seulement une fois sur trois [3]. La fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire est l'examen clef permettant d'affirmer le diagnostic et surtout d'éliminer une cause infectieuse [43]. Le recours à la biopsie chirurgicale, procédure à haut risque dans ce contexte, ne doit être qu'exceptionnel.

Les données histologiques ont des caractéristiques communes avec la pneumonie aiguë lupique, associant une infiltration

interstitielle par des cellules mononucléées et des polynucléaires, la présence de membranes hyalines, de nécrose alvéolaire, d'œdème, de thrombus microvasculaires et de prolifération de l'intima avec dépôts de macrophages phagocytant l'hémossidérine, de prolifération de l'intima [20]. Cependant une inflammation des petits vaisseaux pulmonaires, artériolaires et capillaires a été mise en évidence. Dans la série de Zamora, 80 % des patients avaient une capillarite pulmonaire [90]. Myes et coll. [20] ont décrit un tableau associant vascularite et microangéite des petits vaisseaux pulmonaires et des petites artères musculaires pulmonaires. L'association de capillarite et de microangéite serait plus spécifique du LES.

Les études en immunofluorescence ont mis en évidence, une fois sur deux, des dépôts d'IgG et de C3 dans les cellules alvéolaires, les capillaires et l'interstitium, associés à la présence de complexes immuns [20, 43].

La physiopathologie de l'HA reste peu claire. Le mécanisme n'est probablement pas univoque. La pneumonie aiguë lupique et l'HA, en raison de certaines similitudes histologiques, pourraient être deux expressions d'un même processus inflammatoire caractérisé par une atteinte de l'unité alvéolocapillaire. La mise en évidence d'une atteinte inflammatoire pulmonaire capillaire et artériolaire au cours de l'HA suggère cependant la possibilité de mécanismes distincts. Des agents infectieux pourraient avoir une action directe sur l'endothélium vasculaire. Dans leur série, Zamora et coll. ont retrouvé de manière notable des infections pulmonaires asso-

ciées à l'HA (Herpes simplex virus -1, cytomégalo virus, *Legionella pneumophila* et *Staphylococcus aureus*) [90]. Enfin, le rôle des anticorps anticardiolipines, retrouvés à un taux élevé par certains auteurs, ne semble finalement pas devoir être retenu [88, 90].

Au plan thérapeutique, il n'existe pas d'études randomisées sur lesquelles appuyer des recommandations. La prise en charge tient compte de l'expérience tirée de petites cohortes [90, 91]. Les corticoïdes sont habituellement prescrits en première intention. Dans les formes graves, la corticothérapie est initiée à fortes doses par bolus, volontiers associée à un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide. Bien que les résultats du cyclophosphamide soient discordants en termes d'effets sur la survie sur de petites séries [90, 91], celui-ci reste le traitement de choix, en raison de son efficacité sur les autres atteintes d'organes. La plasmaphérèse, dont l'efficacité a été rapportée de façon anecdotique, doit être réservée aux formes résistantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs [92]. Enfin, une antibiothérapie empirique est recommandée, même en l'absence d'infection respiratoire patente.

La thrombose – le syndrome des antiphospholipides (SAPL)

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association de thromboses vasculaires (artérielles ou veineuses) et/ou de complications obstétricales (pertes fœtales précoces ou tardives), à la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique et/ou d'anticorps anticardiolipines et/ou anti- β 2GP1 confirmée à 12 semaines d'intervalle [93]. Sa prévalence dans le lupus est de 30 %, augmentant avec le recul évolutif de la pathologie.

Les manifestations pulmonaires du SAPL, constituent le « syndrome pulmonaire des antiphospholipides ». Elles sont très largement dominées par des accidents thromboemboliques affectant les artères pulmonaires et leurs branches. Wahl, par sa méta-analyse qui porte sur 2 249 patients, souligne ce risque thromboembolique, multiplié par 6 chez les patients lupiques avec anticardiolipines, comparés aux lupus sans anticardiolipines [94]. Les résultats contradictoires rapportés dans des études portant sur de grandes cohortes (Cervera : 1 000 patients, Abu-Shakra : 390 patients) ont fait suspecter un rôle pathogène différent selon le type d'anticardiolipines [95, 28]. Un titre élevé d'IgG (et d'anticardiolipines dirigés contre le β 2GP1) serait en effet associé à un plus haut risque thrombogène [96].

Au plan thérapeutique, il faut distinguer deux situations :

- La prévention secondaire (patients ayant déjà présenté des événements thromboemboliques) fait appel à une anticoagulation au long cours avec un objectif d'INR entre 2 et 3. En cas de nouvel événement thrombotique malgré une anticoagulation bien conduite, l'objectif d'INR sera supérieur et

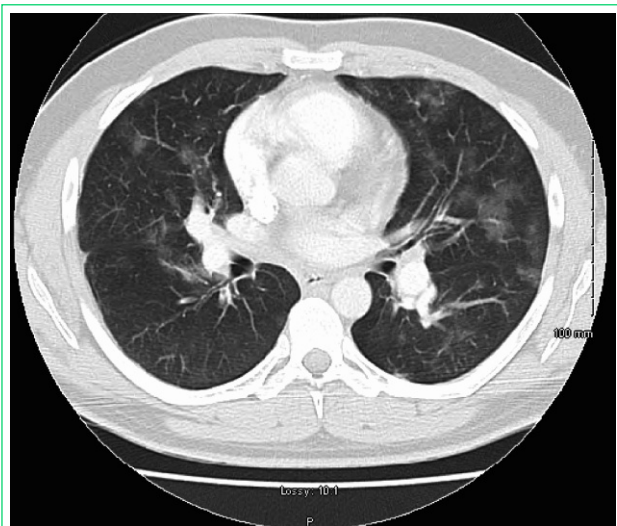


Fig. 1. Image tomodensitométrique en fenêtre parenchymateuse, en coupe de 1 mm d'épaisseur passant par les cavités cardiaques montrant des opacités pulmonaires en verre dépoli bilatérales correspondant à une hémorragie intra-alvéolaire.

se discutera l'introduction d'un antiagrégant plaquettaire à faible dose (75 à 100 mg/j d'aspirine) [97].

- La prévention primaire (découverte d'anticardiolipines chez des patients sans antécédents thrombo-emboliques) ne fait pas l'objet d'un consensus. Un traitement par faible dose d'aspirine peut être proposé sans que son efficacité ait été démontrée [98]. Pour certains, la posologie doit être plus forte (325 mg/j) [99].

Les antiphospholipides sont aussi impliqués dans la physiopathologie des hémorragies intra-alvéolaires, de l'HTAP, du syndrome de détresse respiratoire aigu et des lésions des valves cardiaques [100].

Enfin, le syndrome catastrophique des antiphospholipides constitue une forme particulière de SAPL résultant d'une défaillance multiviscérale par microangiopathie thrombotique [101]. Il doit être systématiquement évoqué et recherché. Il s'agit d'une complication redoutable du SAPL qui associe une thrombose massive des petits vaisseaux affectant au moins trois organes, préférentiellement le rein, le système nerveux central et le cœur. L'atteinte pulmonaire est présente dans 66 % des cas [102]. Un facteur déclenchant est souvent retrouvé (infection, néoplasie, intervention chirurgicale). Malgré un traitement faisant appel aux anticoagulants, à de fortes doses de corticoïdes, aux immunosuppresseurs souvent associés à la plasmaphérèse, l'évolution se fait une fois sur quatre vers le décès par défaillance hémodynamique, conséquence d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée [103].

- **L'atteinte respiratoire est rarement sévère cliniquement, et une simple dyspnée est souvent évocatrice.**
- **Il existe trois types d'atteinte pulmonaire : pneumonies interstitielles chroniques, bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée et pneumonie lupique.**
- **Un lien a été rapporté entre les pneumonies interstitielles chroniques et l'existence d'anticorps anti-RO.**
- **Dans la pneumopathie interstitielle lymphoïde, on a évoqué le rôle d'un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire au LES.**
- **La fréquence de la pneumonie aiguë lupique a été très surestimée, et elle ne dépasse pas 4 %.**
- **Son diagnostic repose sur son association à une poussée évolutive de la maladie et sur la présence d'anticorps anti-SSA.**
- **L'atteinte vasculaire pulmonaire est une entité propre, de mécanisme souvent plurifactoriel et évolue vers une hypertension artérielle pulmonaire de mauvais pronostic.**
- **Le LES représente la seconde cause des HTAP des connectivites, après la sclérodémie.**
- **Le syndrome d'hypoxémie aiguë réversible serait dû à une agrégation et une activation des neutrophiles par activation du complément et aux effets des molécules d'adhésion intravasculaires (VCAM-1) et intracellulaires (ICAM-1).**

- **Les hémorragies alvéolaires sont révélatrices de la maladie dans 20 % des cas.**
- **Le diagnostic et le traitement précoces des hémorragies alvéolaires améliorent considérablement le pronostic.**
- **La prévalence du syndrome des antiphospholipides dans le lupus est de 30 %.**
- **Il se manifeste essentiellement par des accidents thrombo-emboliques et peut se compliquer d'une défaillance multiviscérale redoutable par microangiopathie thrombotique.**

Le « *shrinking lung syndrome* » ou syndrome des poumons rétractés

Certains patients atteints de LES présentent parfois une dyspnée sans atteinte pleuroparenchymateuse ni atteinte vasculaire. Il est important de penser alors à un syndrome rare et peu connu : le *shrinking lung syndrome* (SLS) correspondant à une atteinte des muscles respiratoires.

Le SLS a été initialement décrit au cours du lupus puis rapporté ultérieurement dans d'autres pathologies auto-immunes telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde ou les connectivites mixtes [104].

Il survient dans un délai de 4 mois à 24 ans après le diagnostic de lupus mais peut en être contemporain. La prévalence du SLS n'est pas connue et difficile à estimer, mais une étude de la mesure des pressions transdiaphragmatiques retrouvait une dysfonction diaphragmatique chez 56 % des patients lupiques systématiquement explorés [105].

Le SLS doit être évoqué chez un patient présentant une dyspnée avec orthopnée, des douleurs thoraciques augmentées à l'inspiration de type pleural souvent au premier plan. L'examen clinique est non spécifique. Une matité de base associée à une diminution de l'ampliation thoracique, lorsqu'elle existe, doit cependant faire suspecter le diagnostic et conduire à la réalisation d'une imagerie.

La radiographie thoracique retrouve de petits poumons et des coupes diaphragmatiques surélevées sans atteinte pleuroparenchymateuse en dehors d'éventuelles atélectasies en bandes des bases [106] (*fig. 2*).

La tomодensitométrie thoracique confirme l'absence de pathologie pleuropulmonaire en dehors d'atélectasies en bandes des bases, conséquences de l'hypoventilation.

Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome restrictif avec diminution des volumes pulmonaires mobilisables. Le transfert du monoxyde de carbone n'est pas altéré.

La biologie est sans particularité, en dehors de l'association rapportée avec la présence d'anticorps anti-SSA [107].

Le diagnostic est difficile car il est nécessaire d'éliminer les autres atteintes pleuroparenchymateuses et vasculaires liées au lupus, les myopathies lupiques et cortisoniques, ainsi que

les autres causes de dysfonction diaphragmatique et phrénique [108].

La pathogenèse du SLS reste controversée. Gibson rapportent l'observation de 7 patients lupiques atteints de SLS et présentant des pressions inspiratoires maximales basses et des pressions transdiaphragmatiques anormales suggérant une dysfonction diaphragmatique. L'hypothèse initiale était celle d'une atteinte diaphragmatique de type myosite [109]. La seule étude anatomopathologique existante dans la littérature a retrouvé des lésions prédominantes de fibrose du muscle diaphragmatique [110]. Laroche évoque l'hypothèse d'une atteinte plus globale associant l'atteinte des muscles respiratoires accessoires à celle du diaphragme [105]. Plus récemment, Hardy propose une origine neurogène par atteinte du nerf phrénique s'appuyant sur l'observation d'une patiente lupique atteinte d'une paralysie bilatérale phrénique documentée par l'électromyogramme (EMG) de surface en réponse à la stimulation magnétique cervicale et à la stimulation électrique transcutanée [111].

La mesure de la pression maximale respiratoire et de la pression transdiaphragmatique lors de l'inspiration maximale volontaire à la bouche et après stimulation électrique manuelle de reproductibilité. Elle nécessite une entière coopération du patient rendue parfois difficile du fait de douleurs thoraciques. Seule l'exploration diaphragmatique par stimulation magnétique bilatérale antérolatérale des nerfs phréniques couplée à un EMG de détection et à l'évaluation de la réponse musculaire par la mesure de la pression transdiaphragmatique semble reproductible et pourrait s'avérer utile dans l'exploration de SLS. Cette technique indolore et indépendante de la coopération du patient est plus précise que la stimulation électrique transcutanée et la stimulation magnétique cervicale [112, 113]. Son intérêt n'a toutefois été rapporté que dans un seul cas et des études complémentaires sont nécessaires pour la valider [114].

Il n'existe pas de stratégie thérapeutique validée. Les corticoïdes à une posologie quotidienne de 30 à 60 mg équivalents de prednisonne sont généralement efficaces avec une amélioration de la clinique et des volumes pulmonaires [115]. Les β_2 -agonistes ainsi que la théophylline ont été utilisés de manière anecdotique, sans évaluation rigoureuse. Les immunosuppresseurs épargneurs de corticoïdes comme l'azathioprine, le méthotrexate ou le cyclophosphamide ont été

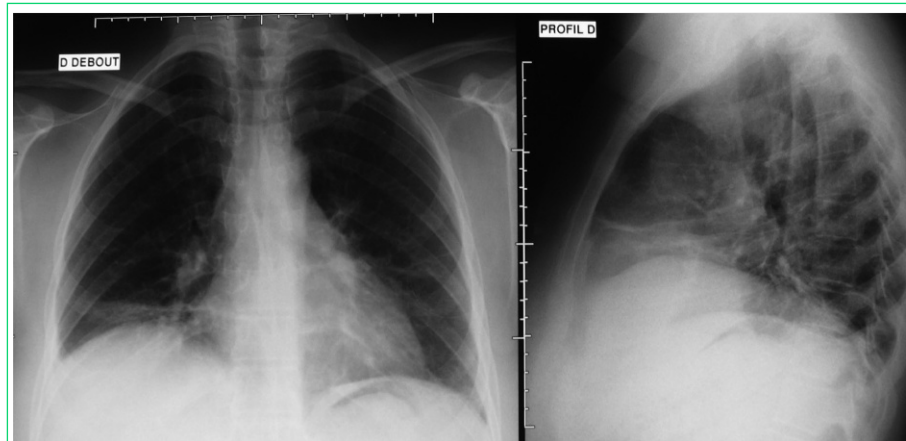


Fig. 2. Radiographie thoracique debout de face et de profil montrant un aspect de *shrinking lung syndrome* avec une ascension des coupes diaphragmatiques et une réduction des volumes pulmonaires.

proposés par analogie au traitement des myosites mais sans réelle évaluation [116]. Il en est de même de la kinésithérapie respiratoire et de la ventilation non invasive.

- Le *shrinking lung syndrome* est dû à une atteinte des muscles respiratoires.
- Il se manifeste par une dyspnée avec orthopnée et des douleurs thoraciques de type pleural augmentées à l'inspiration.
- Sa pathogenèse reste controversée (musculaire ou neurogène).

Conclusion

L'atteinte respiratoire dans le LED, qui peut prendre des aspects très divers, tant en ce qui concerne la présentation clinique, aiguë ou chronique, que la localisation dans les différents secteurs anatomiques, est fréquente et sa reconnaissance est essentielle, son pronostic ayant été transformé par l'emploi de thérapeutiques immunosuppresseives (*tableau III*). Le diagnostic, souvent difficile, repose sur l'analyse de l'imagerie, de l'exploration fonctionnelle respiratoire, du lavage alvéolaire et plus rarement de l'anatomie pathologique. Il suppose qu'aient été éliminées, dans tous les cas, les éventuelles étiologies infectieuses et médicamenteuses chez ces patients immunodéficients. La corticothérapie constitue la base du traitement, associée selon les cas à des thérapeutiques plus ciblées sur le type d'atteinte en cause (*tableau III*).

Tableau III.

Orientations thérapeutiques du LED en fonction du type d'atteinte respiratoire.

Atteintes thoraciques	Traitements
Atteinte pleurale	Pas de traitement AINS Corticothérapie Hydroxychloroquine
Pneumopathie chronique fibrosante	Corticothérapie Immunosuppresseurs Agents cytotoxiques
Pneumopathie interstitielle lymphoïde	Corticothérapie
Pneumopathie organisée	Corticothérapie
Pneumopathie lupique aiguë	Corticothérapie
HTAP	Corticothérapie et cyclophosphamide Traitement spécifique de l'HTAP (bosentan, sildénafil, iloprost en aérosol, époprosténol)
SAPL	Prévention primaire : aspirine faible dose ? Prévention secondaire : anticoagulation (INR entre 2 et 3) ± aspirine faible dose
Hémorragie alvéolaire	Corticothérapie à hautes doses + cyclophosphamide ± échanges plasmatiques
Syndrome d'hypoxémie aiguë réversible	Corticothérapie
Voies aériennes	Corticothérapie ± cyclophosphamide
<i>Shrinking lung syndrome</i>	Corticothérapie β ₂ -agoniste Théophylline Immunosuppresseurs

À RETENIR

- Le lupus érythémateux systémique est une affection auto-immune caractérisée par la production d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes, principalement du noyau, et la formation de complexes immuns.
- Sa pathogénie fait intervenir une hyperactivité des lymphocytes B, avec formation de complexes immuns.
- Toutes les structures de l'appareil respiratoire peuvent être concernées.
- L'atteinte pleurale est la manifestation thoracique la plus fréquente au cours du LES.
- Les pneumonies interstitielles chroniques cliniquement symptomatiques sont observées chez 3 à 13 % des patients atteints de LES.

- La pneumopathie interstitielle lymphoïde est particulièrement fréquente dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et le lupus érythémateux systémique.
- La pneumonie aiguë lupique est relativement rare.
- La principale conséquence de l'atteinte vasculaire du lupus érythémateux systémique est l'HTAP.
- On retrouve un syndrome d'hypoxémie réversible dans 25 % des cas de LES.
- L'hémorragie alvéolaire est une complication rare mais grave du LES.
- Le syndrome des antiphospholipides associe des thromboses vasculaires et des complications obstétricales.
- Quand les thromboses concernent les artères pulmonaires, on parle de « syndrome pulmonaire des antiphospholipides ».
- Une défaillance multiviscérale par microangiopathie thrombotique est possible.
- Le « *shrinking lung syndrome* » est dû à une atteinte des muscles respiratoires.

Références

- 1 Rahman A, Isenberg DA : Systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 2008 ; 358 : 929-39.
- 2 Osler W : On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Am J Med Sci* 1904 ; 127 : 1-3.
- 3 Memet B, Ginzler EM : Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med* 2007 ; 28 : 441-50.
- 4 Mostoslavsky G, Fischel R, Yachimovich N, Yarkoni Y, Rosenmann E, Monestier M, Baniyash M, Eilat D : Lupus anti-DNA autoantibodies cross-react with a glomerular structural protein: a case for tissue injury by molecular mimicry. *Eur J Immunol* 2001 ; 31 : 1221-7.
- 5 Isenberg DA, Shoenfeld Y, Walport M, Mackworth-Young C, Dudey C, Todd-Pokropek A, Brill S, Weinberger A, Pinkas J : Detection of cross-reactive anti-DNA antibody idiotypes in the serum of systemic lupus erythematosus patients and of their relatives. *Arthritis Rheum* 1985 ; 28 : 999-1007.
- 6 Rascu A, Repp R, Westerdaal NA, Kalden JR, van de Winkel JG : Clinical relevance of Fc gamma receptor polymorphisms. *Ann N Y Acad Sci* 1997 ; 815 : 282-95.
- 7 Deo YM, Graziano RF, Repp R, van de Winkel JG : Clinical significance of IgG Fc receptors and Fc gamma R-directed immunotherapies. *Immunol Today* 1997 ; 18 : 127-35.
- 8 Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H, Olson JL, Seldin MF, Criswell LA : The Fc gamma receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 618-25.
- 9 Johnson KJ, Ward PA : Acute immunologic pulmonary alveolitis. *J Clin Invest* 1974 ; 54 : 349-57.

- 10 Brentjens JR, O'Connell DW, Pawlowski IB, Hsu KC, Andres GA : Experimental immune complex disease of the lung. The pathogenesis of a laboratory model resembling certain human interstitial lung diseases. *J Exp Med* 1974 ; 140 : 105-25.
- 11 Eisenberg H, Simmons DH, Abe C, Chia D, Barnett EV : Immune complex disease in the New Zealand black/white hybrid mouse lung. *Chest* 1976 ; 69 : 284-6.
- 12 Boulware DW, Hedgpeth MT : Lupus pneumonitis and anti-SSA(Ro) antibodies. *J Rheumatol* 1989 ; 16 : 479-81.
- 13 Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T : Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med* 1999 ; 93 : 95-101.
- 14 Brentjens J, Ossi E, Albini B, Sepulveda M, Kano K, Sheffer J, Vasilion P, Marine E, Baliah T, Jockin H, Andres G : Disseminated immune deposits in lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1977 ; 20 : 962-8.
- 15 Schroeder JO, Euler HH, Loffler H : Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 344-6.
- 16 Lee CK, Koh JH, Cha HS, Kim J, Huh W, Chung MP, Koh EM : Pulmonary alveolar hemorrhage in patients with rheumatic diseases in Korea. *Scand J Rheumatol* 2000 ; 29 : 288-94.
- 17 Pertschuk LP, Moccia LF, Rosen Y, Lyons H, Marino CM, Rashford AA, Wollschlager CM : Acute pulmonary complications in systemic lupus erythematosus. Immunofluorescence and light microscopic study. *Am J Clin Pathol* 1977 ; 68 : 553-7.
- 18 Inoue T, Kanayama Y, Ohe A, Kato N, Horiguchi T, Ishii M, Shiota K : Immunopathologic studies of pneumonitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 30-4.
- 19 Churg A, Franklin W, Chan KL, Kopp E, Carrington CB : Pulmonary hemorrhage and immune-complex deposition in the lung. Complications in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 1980 ; 104 : 388-91.
- 20 Myers JL, Katzenstein AA : Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 1986 ; 85 : 552-6.
- 21 Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE : Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions: a comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other diseases. *Ann Intern Med* 1980 ; 92 : 748-52.
- 22 Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R : Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 2001 ; 125 : 475-83.
- 23 Marino CT, Pertschuk LP : Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1981 ; 141 : 201-3.
- 24 D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G : Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In Wallace DJ, HahnBHH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins ; 2002 : 663-83.
- 25 Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM : The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981 ; 71 : 791-8.
- 26 Hunninghake GW, Fauci AS : Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979 ; 119 : 471-503.
- 27 Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA : Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998 ; 19 : 641-65.
- 28 Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J : Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 1259-64.
- 29 Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB, Farewell V : Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. *Am J Med* 1995 ; 99 : 624-8.
- 30 Stoll T, Stucki G, Malik J, Pyke S, Isenberg DA : Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 309-13.
- 31 Keane MP, Lynch JP, 3rd : Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000 ; 55 : 159-66.
- 32 Ropes MW : *Systemic lupus erythematosus*. Cambridge Harvard University Press, 1976.
- 33 Wang DY, Yang PC, Yu WL, Kuo SH, Hsu NY : Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 1106-10.
- 34 Porcel JM, Ordi-Ros J, Esquerda A, Vives M, Madronero AB, Bielsa S, Vilardell-Tarres M, Light RW : Antinuclear antibody testing in pleural fluid for the diagnosis of lupus pleureitis. *Lupus* 2007 ; 16 : 25-7.
- 35 Crestani B : The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005 ; 60 : 715-34.
- 36 McKnight KM, Adair NE, Agudelo CA : Successful use of tetracycline pleurodesis to treat massive pleural effusion secondary to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 1483-4.
- 37 Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E : High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996 ; 166 : 301-7.
- 38 Eichacker PQ, Pinsker K, Epstein A, Schifflbauer J, Grayzel A : Serial pulmonary function testing in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1988 ; 94 : 129-32.
- 39 Miller LR, Greenberg SD, McLarty JW : Lupus lung. *Chest* 1985 ; 88 : 265-9.
- 40 American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 277-304.
- 41 Hedgpeth MT, Boulware DW : Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 545-8.
- 42 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.
- 43 Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP, 3rd : Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 ; 20 : 159-93.
- 44 Cordier JF, Loire R, Peyrol S : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Characteristics and boundaries of an anatomical entity. *Rev Mal Respir* 1991 ; 8 : 139-52.
- 45 Gammon RB, Bridges TA, al-Nezir H, Alexander CB, Kennedy JI, Jr : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1992 ; 102 : 1171-4.
- 46 Takada H, Saito Y, Nomura A, Ohga S, Kuwano K, Nakashima N, Aishima S, Tsuru N, Hara T : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Pulmonol* 2005 ; 40 : 257-60.
- 47 Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, Steigerwald JC : Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1975 ; 54 : 397-409.
- 48 Mochizuki T, Aotsuka S Satoh T : Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med* 1999 ; 93 : 95-101.
- 49 Langford CA, Sneller MC, Hoffman GS : Methotrexate use in systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997 ; 23 : 841-53.
- 50 Smith GA, Ward PH, Berci G : Laryngeal lupus erythematosus. *J Laryngol Otol* 1978 ; 92 : 67-73.

- 51** Teitel AD, MacKenzie CR, Stern R, Paget SA : Laryngeal involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992 ; 22 : 203-14.
- 52** Scarpelli DG, Mc CF, Scott JK : Acute lupus erythematosus with laryngeal involvement. *N Engl J Med* 1959 ; 261 : 691-4.
- 53** Toomey JM, Snyder GG, 3rd, Maenza RM, Rothfield NF : Acute epiglottitis due to systemic lupus erythematosus. *Laryngoscope* 1974 ; 84 : 522-7.
- 54** Curley JW, Byron MA, Bates GJ : Crico-arytenoid joint involvement in acute systemic lupus erythematosus. *J Laryngol Otol* 1986 ; 100 : 727-32.
- 55** Nossent JC, Berend K : Cricoarytenoiditis in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998 ; 27 : 237-8.
- 56** Wohlgelemer D, Loke J, Matthay RA, Siegel NJ : Systemic and discoid lupus erythematosus: analysis of pulmonary function. *Yale J Biol Med* 1978 ; 51 : 157-64.
- 57** Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Drosos AA, Acritidis NC, Moutsopoulos HM : Pulmonary function of nonsmoking patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 1988 ; 94 : 312-5.
- 58** Silberstein SL, Barland P, Grayzel AI, Koerner SK : Pulmonary dysfunction in systemic lupus erythematosus: prevalence classification and correlation with other organ involvement. *J Rheumatol* 1980 ; 7 : 187-95.
- 59** Rolla G, Brussino I, Bertero MT, Bucca C, Converso M, Caligaris-Cappio F : Respiratory function in systemic lupus erythematosus: relation with and severity. *Lupus* 1996 ; 5 : 38-43.
- 60** Kinney WW, Angelillo VA : Bronchiolitis in systemic lupus erythematosus. *Chest* 1982 ; 82 : 646-9.
- 61** Godeau B, Cormier C, Menkes CJ : Bronchiolitis obliterans in systemic lupus erythematosus: beneficial effect of intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1991 ; 50 : 956-8.
- 62** Venizelos PC, Al-Bazzaz F : Pulmonary function abnormalities in systemic lupus erythematosus responsive to glucocorticoid therapy. *Chest* 1981 ; 79 : 702-4.
- 63** Weber F, Prior C, Kowald E, Schmuth M, Sepp N : Cyclophosphamide therapy is effective for bronchiolitis obliterans occurring as a late manifestation of lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 453-5.
- 64** Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, Fleischmann D, Kontrus M, Herold CJ, Graninger W, Hubsch P : Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology* 1995 ; 196 : 835-40.
- 65** Ooi GC, Ngan H, Peh WC, Mok MY, Ip M : Systemic lupus erythematosus patients with respiratory symptoms: the value of HRCT. *Clin Radiol* 1997 ; 52 : 775-81.
- 66** Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibanez D, Granton JT : Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 2004 ; 13 : 506-9.
- 67** Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G : Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national register. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 173 : 1023-30.
- 68** Pan TL, Thumboo J, Boey ML : Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000 ; 9 : 338-42.
- 69** Cottin V : Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. *Rev Mal Respir* 2006 ; 23 : 13S61-72.
- 70** Cherin P, Delfraissy JF, Bletry O, Dormont J, Godeau P : Les manifestations pleuro-pulmonaires du Lupus érythémateux systémique. *Rev Med Interne* 1991 ; 12 : 355-62.
- 71** Mouthon L, Guillemin L, Humbert M : Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease? *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 986-8.
- 72** Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB : Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 2006 ; 25 : 866-72.
- 73** Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M : Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003 ; 22 : 358-63.
- 74** Yoshio T, Masuyama J, Sumiya M, Minota S, Kano S : Antiendothelial cell antibodies and their relation to pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 2058-63.
- 75** Humbert M, Sitbon O, Simonneau G : Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1425-36.
- 76** Li EK, Tam LS : Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 1923-9.
- 77** Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G : Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999 ; 54 : 273-7.
- 78** Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M : Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006 ; 130 : 182-9.
- 79** Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N : Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 282-7.
- 80** Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G : Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2148-57.
- 81** Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G : Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 896-903.
- 82** Heresi GA, Minai OA : Lupus-associated pulmonary hypertension: long-term response to vasoactive therapy. *Respir Med* 2007 ; 101 : 2099-107.
- 83** Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VF, Rubin LJ, Loyd JE : Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000 ; 117 : 14-8.
- 84** Abramson SB, Dobro J, Eberle MA, Benton M, Reibman J, Epstein H, Rapoport DM, Belmont HM, Goldring RM : Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 941-7.
- 85** Martínez-Taboada VM, Blanco R, Armona J, Fernandez-Sueiro JL, Rodriguez-Valverde V : Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus: a new syndrome or an index of disease activity? *Lupus* 1995 ; 4 : 259-62.
- 86** Belmont HM, Buyon J, Giorno R, Abramson S : Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus. The Schwartzman phenomenon revisited. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 376-83.
- 87** King JT : Connective tissue disease. In KJT Schwarz MI, editor. *Interstitial lung disease*. BC Decker, London. 1998 : 451-506.
- 88** Schwab EP, Schumacher HR, Jr, Freundlich B, Callegari PE : Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993 ; 23 : 8-15.
- 89** Liu MF, Lee JH, Weng TH, Lee YY : Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Scand J Rheumatol* 1998 ; 27 : 291-5.
- 90** Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI : Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation,

- histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997 ; 76 : 192-202.
- 91** Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ : Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000 ; 118 : 1083-90.
- 92** Keane MP, Van De Ven CJ, Lynch JP, 3rd, McCune WJ : Systemic lupus during pregnancy with refractory alveolar haemorrhage: recovery following termination of pregnancy. *Lupus* 1997 ; 6 : 730-3.
- 93** Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA : International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 295-306.
- 94** Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G : Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus--a meta-analysis. *Lupus* 1997 ; 6 : 467-73.
- 95** Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Domenech I, Aydintug AO, Jedryka-Goral A de Ramon E : Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993 ; 72 : 113-24.
- 96** Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Koike T, Hughes GR : Specificity of ELISA for antibody to beta 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 1239-43.
- 97** Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW : Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Jama* 2006 ; 295 : 1050-7.
- 98** Bertolaccini ML, Khamashta MA : Laboratory diagnosis and management challenges in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2006 ; 15 : 172-8.
- 99** Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, Meehan RT, Brown KK : Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest* 2008 ; 133 : 271-80.
- 100** Stojanovich L : Pulmonary manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2006 ; 5 : 344-8.
- 101** Asherson RA, Piette JC : The catastrophic antiphospholipid syndrome 1996: acute multi-organ failure associated with antiphospholipid antibodies: a review of 31 patients. *Lupus* 1996 ; 5 : 414-7.
- 102** Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, Lim K, Munoz-Rodriguez FJ, Levy RA, Boue F, Rossert J, Ingelmo M : Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998 ; 77 : 195-207.
- 103** Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y : Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003 ; 12 : 530-4.
- 104** Branger S, Schleinitz N, Gayet S, Veit V, Kaplanski G, Badier M, Magnan A, Harle JR : Le syndrome des poumons rétractés et les maladies immunes. *Rev Med Interne* 2004 ; 25 : 83-90.
- 105** Laroche CM, Mulvey DA, Hawkins PN, Walport MJ, Strickland B, Moxham J, Green M : Diaphragm strength in the shrinking lung syndrome of systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1989 ; 71 : 429-39.
- 106** Soubrier M, Dubost JJ, Piette JC, Urosevic Z, Rami S, Oualid T, Ristori JM, Bussiere JL : Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. A report of three cases. *Rev Rhum Engl Ed* 1995 ; 62 : 395-8.
- 107** Ishii M, Uda H, Yamagami T, Katada Y : Possible association of "shrinking lung" and anti-Ro/SSA antibody. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2612-3.
- 108** Allen D, Stoller JK, Minai OA : A 45-year-old woman with systemic lupus erythematosus and progressive dyspnea. *Chest* 2007 ; 131 : 1252-5.
- 109** Gibson GJ, Edmonds JP, Hughes GR : Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1977 ; 63 : 926-32.
- 110** Rubin LA, Urowitz MB : Shrinking lung syndrome in SLE--a clinical pathologic study. *J Rheumatol* 1983 ; 10 : 973-6.
- 111** Hardy K, Herry I, Attali V, Cadranel J, Similowski T : Bilateral phrenic paralysis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2001 ; 119 : 1274-7.
- 112** Mills GH, Kyroussis D, Hamnegard CH, Wrang S, Polkey MI, Moxham J, Green M : Cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves in bilateral diaphragm paralysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 1565-9.
- 113** Mador MJ, Khan S, Kufel TJ : Bilateral anterolateral magnetic stimulation of the phrenic nerves can detect diaphragmatic fatigue. *Chest* 2002 ; 121 : 452-8.
- 114** Hawkins P, Davidson AG, Dasgupta B, Moxham J : Diaphragm strength in acute systemic lupus erythematosus in patients with paradoxical abdominal motion and reduced lung volumes. *Thorax* 2001 ; 56 : 329-30.
- 115** Warrington KJ, Moder KG, Brutinel WM : The shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 2000 ; 75 : 467-72.
- 116** Karim MY, Miranda LC, Tench CM, Gordon PA, D'Cruz D P, Khamashta MA, Hughes GR : Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2002 ; 31 : 289-98.