



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



ARTICLE ORIGINAL

# Étude des pneumopathies interstitielles diffuses de la connectivite mixte

Clinical study of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease

G. Colin<sup>a</sup>, H. Nunes<sup>b</sup>, P.-Y. Hatron<sup>c</sup>, J. Cadranel<sup>d</sup>,  
I. Tillie<sup>a</sup>, B. Wallaert<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de pneumologie et immunoallergologie, centre de compétence des maladies pulmonaires rares, clinique des maladies respiratoires, hôpital A.-Calmette, CHRU de Lille, boulevard Leclercq, 59037 Lille cedex, France

<sup>b</sup> Service de pneumologie, centre de compétences des maladies pulmonaires rares, hôpital Avicenne, AP-HP, EA 23, université Paris-XIII, 93000 Bobigny, France

<sup>c</sup> Service de médecine interne adultes, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

<sup>d</sup> Service de pneumologie et de réanimation, centre de compétences des maladies pulmonaires rares, hôpital Tenon, AP-HP, 75970 Paris cedex, France

Reçu le 7 juillet 2009 ; accepté le 16 septembre 2009

Disponible sur Internet le 4 mars 2010

**MOTS CLÉS**

Pneumopathie interstitielle ;  
Collagénoses ;  
Connectivite mixte ;  
Sclérodermie ;  
Poumon

**Résumé** La connectivite mixte (CM) associe des manifestations cliniques de sclérodermie systémique, myopathies inflammatoires, lupus érythémateux disséminé et polyarthrite rhumatoïde à la présence d'anticorps anti-RNP. Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont peu décrites. Les caractéristiques et le suivi de 13 patients porteurs d'une PID/CM sont analysés de manière rétrospective. Un trouble ventilatoire restrictif était retrouvé dans 73 % des cas ; une altération de la DLCO dans 90 % des cas ; des anomalies des échanges gazeux dans neuf cas sur dix. Un aspect tomodensitométrique compatible avec une pneumopathie interstitielle non spécifique était observé dans sept cas ; avec une pneumopathie interstitielle commune dans cinq cas. Le lavage bronchoalvéolaire montrait une alvéolite lymphocytaire dans deux cas ; neutrophile dans huit cas. Cinquante pour cent des patients ont répondu aux traitements stéroïdiens et immunsupresseurs. Les patients avec PID progressive (six sur 13), comparés aux patients avec PID stables, présentaient des manifestations sclérodermiformes plus fréquentes ( $p < 0,05$ ) et plus souvent une hypertension pulmonaire (HTP), une alvéolite neutrophile et des images en rayons de miel. La PID/CM ne présente pas de caractère spécifique. La présence de manifestations sclérodermiformes est plus souvent associée à une forme progressive de PID et à la survenue d'HTP.

© 2010 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [bwallaert@chru-lille.fr](mailto:bwallaert@chru-lille.fr) (B. Wallaert).

**KEYWORDS**

Mixed connective tissue disease; Interstitial lung disease; Systemic sclerosis; Lung

**Summary** Mixed connective tissue disease (MCTD) is characterized by a combination of clinical features of progressive systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, polymyositis/dermatomyositis, with a high anti-snRNP antibody titer. Respiratory manifestations, such as interstitial lung disease (ILD), are not well-described. Thirteen patients who met the diagnostic criteria for MCTD and showed ILD on high-resolution CT were analysed retrospectively. A restrictive pattern was found in 73% of cases and TLCO abnormalities in 90%. Exercise hypoxemia was observed in nine out of ten cases. The CT-scan pattern was compatible with non-specific interstitial pneumonia in seven cases and with usual interstitial pneumonia in five. Bronchoalveolar lavage showed lymphocytic alveolitis in two patients, neutrophil alveolitis in eight. Fifty percent ILD patients respond to steroids and immunosuppressive drugs. Progressive ILD (six in 13; 46%) compared with non-progressive ILD associated more systemic sclerosis manifestations ( $p < 0.05$ ). Progressive ILD tend to have more frequent pulmonary hypertension, neutrophilic alveolitis and honey combing pattern. MCTD-ILD characteristics are not specific. When systemic sclerosis manifestations are present, MCTD-ILD seems to associate more frequently pulmonary hypertension and progressive ILD.

© 2010 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La connectivite mixte (CM) est une connectivite rare, caractérisée par la combinaison de manifestations cliniques de lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD), de polymyosite-dermatomyosite (PM/DM), de sclérodermie systémique (SS) et de polyarthrite rhumatoïde (PR) associée à la présence dans le sérum d'anticorps anti-nucléaires de type *small nuclear ribonucleoprotein* (snRNP) à titre élevé [1]. Les manifestations cliniques de la CM associent trois éléments constants : le phénomène de Raynaud, l'infiltration des doigts et la polyarthrite non destructrice [1]. Une atteinte viscérale peut également survenir d'emblée ou au cours de l'évolution de la maladie.

Bien que non décrite initialement, l'atteinte pulmonaire est un élément majeur de la CM, avec une prévalence rapportée de 20 à 87% [2–8]. Les manifestations respiratoires sont dominées par l'épanchement pleural (50% des cas), l'hypertension pulmonaire (HTP) (10–45% des cas) et la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) [9]. La PID est fréquente lors des connectivites et constitue dans ces pathologies un facteur pronostique majeur car sa présence est classiquement associée à une plus grande morbidité [9].

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques, fonctionnelles, radiologiques et évolutives de la PID au cours de la connectivite (PID/CM) à propos de 13 observations.

## Malades et méthodes

Treize patients porteurs d'une PID/CM ont été suivis de 1992 à 2006. L'inclusion s'est effectuée de façon rétrospective multicentrique dans trois centres. Le diagnostic de CM était établi selon les critères diagnostics formulés par Alarcon Segovia et Cardiel [10]. Six patients avec CM, mais ne présentant pas de signes de PID, n'ont pas été inclus dans l'étude. Les anticorps anti-RNP étaient positifs chez tous les patients. Il y avait sept femmes et six hommes. L'âge médian au diagnostic de CM était de 45 ans (32–66 ans).

Le diagnostic radiologique de PID était retenu sur la constatation d'anomalies radiologiques en tomodensitométrie thoracique compatibles avec l'existence d'une PID, après exclusion des diagnostics différentiels. La PID était caractérisée comme étant compatible soit avec une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) sur la prédominance d'opacités en verre dépoli et/ou d'infiltrats, soit avec une pneumopathie interstitielle commune (PIC) sur la prédominance de lésions kystiques et d'anomalies limitées de verre dépoli [11].

Une étude complète de la fonction respiratoire de repos était effectuée avec mesure des débits expiratoires, des volumes pulmonaires en pléthysmographie et du transfert du monoxyde de carbone en apnée. La DLCO mesurée était corrigée par la valeur de l'hémoglobine. Les valeurs de références étaient celles de l'Official Statement of the European Respiratory Society. L'existence d'un trouble ventilatoire restrictif était définie par une réduction de la capacité pulmonaire totale (CPT) au-dessous du 5<sup>e</sup> percentile de la valeur de référence, avec un rapport VEMS/CV normal. Un trouble de diffusion était défini par une réduction de la diffusion libre du CO (DLCO) au-dessous du 5<sup>e</sup> percentile de la valeur de référence constaté, interprétée en fonction du rapport DLCO/volume alvéolaire (VA). Dans certains cas était réalisée une épreuve fonctionnelle d'exercice (EFX) sur bicyclette ergométrique selon un protocole précédemment décrit [12].

L'existence d'une HTP était recherchée par échocardiographie bidimensionnelle et Doppler au repos. La PAPs était estimée à partir du flux de régurgitation tricuspidien selon l'équation :  $PAPs = 4v^2 + P_{OD}$ ,  $v$  étant le pic de vitesse du flux de régurgitation tricuspidien (m/s) et  $P_{OD}$  (mmHg) la pression auriculaire droite estimée à partir de la compliance de la veine cave inférieure en inspiration. L'HTP était suspectée si la PAPs était supérieure à 35 mmHg.

La PID était considérée comme «progressive» lorsque était observée sous traitement et sur une période d'observation minimale de deux ans, une altération de plus de 10% de la valeur initiale d'un paramètre fonctionnel respiratoire (CPT, CV ou DLCO), ces altérations pouvant se faire soit sur un mode progressif, soit sous la forme

**Tableau 1** Symptômes cliniques des 13 patients.

	Nombre de patients
Signes respiratoires	
Dyspnée d'effort	11/13
Toux sèche	11/13
Crépitants	12/13
Signes extrarespiratoires	
Arthralgies	12/13
Syndrome de Raynaud	11/13
Infiltration digitale	8/13
Myalgies	5/13
Manifestations sclérodermiformes	4/13
Fièvre	1/13

d'une ou plusieurs poussées évolutives. Les PID ne répondant pas aux critères précédents étaient considérées comme « stables ».

L'efficacité du traitement sur la PID était définie par une amélioration des anomalies radiologiques et/ou de plus de 10 % d'un des paramètres fonctionnels respiratoires (CV, CPT ou DLCO).

## Statistiques

Les résultats sont exprimés en valeur médiane et extrêmes. L'étude comparative des sous-groupes s'est effectuée pour la significativité statistique à l'aide d'un test de  $\chi^2$  corrigé de Yates pour les variables qualitatives et du test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives (logiciel SPSS 11.5 pour Windows).

## Résultats

### Manifestations cliniques

Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le Tableau 1. Douze patients sur 13 avaient des symptômes respiratoires. Chez deux patients, les manifestations respiratoires précédaient l'apparition des signes articulaires et cutanés et étaient révélatrices du diagnostic (patients 5 et 6). Par rapport au diagnostic de CM, le délai médian d'apparition de l'atteinte respiratoire était de 9,1 mois (−12–36 mois). Le mode de révélation pulmonaire était progressif dans la plupart des cas (neuf sur 13). Les patients 6, 8 et 12 étaient asymptomatiques sur le plan pulmonaire au moment de la mise en évidence de l'atteinte respiratoire. Dans un cas (patient 9), l'atteinte pulmonaire s'est faite sur un mode brutal, sous la forme d'une pneumopathie interstitielle aiguë. Des signes cliniques de sclérodermie (calcifications sous-cutanées, sclérose cutanée proximale et distale, dysphagie anomalies œsophagiennes évocatrices) étaient retrouvés chez quatre patients. Deux patients présentaient des anti-JO1 à taux faible et un patient des anti-scl 70.

### Explorations fonctionnelles respiratoires

Onze patients ont bénéficié d'explorations fonctionnelles respiratoires de repos lors du diagnostic (Tableau 2). Elles étaient anormales chez huit sur 11 (73 %), montrant un trouble ventilatoire restrictif pur. Neuf patients sur dix (90 %) présentaient un trouble de la diffusion du CO, avec une valeur médiane de la DLCO à 35 % (15–82 %) et DLCO/VA à 65 % (33–111).

**Tableau 2** Explorations fonctionnelles des 13 patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à une connectivité mixte.

Patient	VEMS (%)	VEMS/CV (%)	CVL (%)	CPT (%)	DLCO (%)	DLCO/VA (%)	P (A-a) O <sub>2</sub> max (mmHg)	PAPs (mmHg)	Désaturation au T6M
1 <sup>a</sup>	40	77	40	42	58	111	—	—	Oui
2	62	75	65	69	44	63	62 <sup>b</sup>	22	—
3	86	75	85	99	58	75	22	33	—
4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	35	89	37	44	48	65	37 <sup>b</sup>	—	—
6	63	94	50	54	35	68	38	57 (effort)	—
7	82	107	80	73	23	40	—	70	Oui
8	86	97	99	96	33	53	—	40	—
9 <sup>a</sup>	39	77	43	49	25	65	52	24	—
10	52	95	51	60	35	69	—	33 (effort)	Oui
11	—	—	—	—	—	—	—	36	—
12	79	79	85	82	82	80	—	—	—
13	45	85	46	51	15	33	—	35	Oui
Médiane	56	85	51	59,5	35	65	45	NA	NA

VEMS, CVL, CPT, DLCO et DLCO/VA sont exprimés en pourcentage de la valeur théorique attendue. VEMS/CV est exprimé en pourcentage. PAPs estimée par échocardiographie.

<sup>a</sup> Après un mois de corticothérapie systémique.

<sup>b</sup> Deux ans après le diagnostic.

**Tableau 3** Anomalies tomodensitométriques thoraciques des 13 patients.

	<i>n</i>
Signes	
Réticulations intralobulaires	10/13
Verre dépoli (VD)	9/13
Bronchectasies de traction	7/13
Rayon de miel/destruction kystique	4/13
Adénomégalies médiastinales	3/13
Kystes intraparenchymateux	1/13
Profil radiologique prédominant <sup>a</sup>	
VD et/ou réticulations intralobulaires (type PINS)	8/13
Rayon de miel (type UIP)	4/13

<sup>a</sup> Kystes intraparenchymateux prédominant chez la patiente 8.

Sur les six patients qui ont effectué une EFX, cinq présentaient une réduction de l'aptitude aérobie (inférieure à 84 % des valeurs théoriques). Dans ces cinq cas, il existait une anomalie du gradient alvéoloartériel en oxygène au pic de l'exercice ( $> 30$  mmHg). Les six patients ayant effectué un test de marche de six minutes (T6 M) présentaient tous une désaturation significative de plus de 4 %. Ainsi, dans notre série, une hypoxémie à l'effort était retrouvée chez neuf des dix patients évalués.

Une HTP de repos était suspectée en échographie chez trois patients sur les neuf où elle était recherchée (patients 7, 8 et 11). Le cathétérisme flotté était réalisé dans un cas (patient 7) et confirmait l'HTP (PAPs : 52 mmHg ; PAPm : 36 mmHg). Parmi les six patients sans HTP de repos, un présentait une HTP d'effort (patiente 6).

### Tomodensitométrie thoracique

Les données tomodensitométriques sont rapportées dans le Tableau 3. L'aspect était compatible avec une PINS (Fig. 1) dans sept cas et avec une PIC (Fig. 2) dans cinq cas. Une patiente (8) présentait une prédominance de kystes intraparenchymateux. Chez tous les patients, les anomalies prédominaient aux bases pulmonaires.

### LBA et anatopathologie

Un LBA était réalisé chez dix patients, en l'absence de tout traitement immunosupresseur. Une alvélite a été retrouvée dans neuf cas, avec une polynucléose neutrophile dans huit cas (4–43 %) associée dans quatre cas à une éosinophilie (3–7 %). Une lymphocytose était présente dans deux cas (26 et 30 %). Les données sont rapportées dans le Tableau 4.

Une biopsie pulmonaire chirurgicale a été réalisée chez le patient 1, montrant un aspect de PINS fibrosante. Chez la patiente 12, des biopsies bronchiques montraient des granulomes gigantocellulaires sans nécrose caséuse évoquant une sarcoïdose associée.

### Thérapeutique

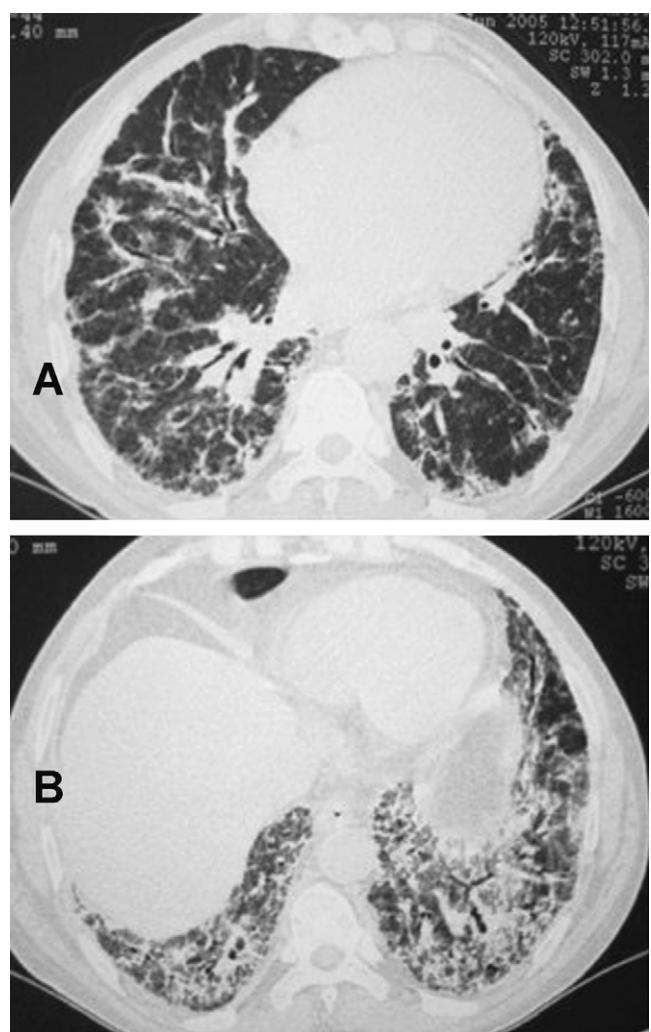
Les traitements instaurés et leur efficacité respective sur la PID sont rapportés dans le Tableau 5. Les corticostéroïdes

ont été institués chez dix patients et efficaces sur le plan pulmonaire dans quatre cas. Une rechute de la pathologie pulmonaire à l'arrêt ou la décroissance des corticoïdes était observée dans deux cas (patients 5 et 9).

### Évolution

La durée médiane de suivi des 13 patients était de 68 mois (12–132). Le profil évolutif des PID est rapporté dans le Tableau 6. Aucun patient n'a évolué vers l'insuffisance respiratoire chronique.

Chez quatre patients, la CM évoluait vers une sclérodermie avec l'apparition d'une sclérodactylie (patientes 3 et 10), d'un CREST syndrome (patiente 8) et pour la patiente 13 d'une atonie œsophagienne avec sclérose cutanée retrouvée sur une biopsie cutanée d'un doigt. Chez le patient 5, l'évolution se faisait vers une polymyosite avec des signes cliniques, biologiques et électromyographiques d'atteinte musculaire. Ce patient a développé un processus néoplasique, sous la forme d'un carci-



**Figure 1.** Aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique (confirmé par la biopsie pulmonaire). Coupes tomodensitométriques au niveau de la veine pulmonaire inférieure droite (A) et des zones sus diaphragmatiques (B). Opacités infiltratives multiples, verre dépoli et bronchiolectasies de traction.

**Tableau 4** Caractéristiques du LBA au moment du diagnostic.

Patient	Cellularité (N × 10 <sup>3</sup> /ml)	M	PNN	Ly	PNE
1	300	75	4	16	5
5	700	50	43	5	0
6	340	72	2	26	0
7	420	64	30	6	0
8	380	66	4	30	0
9	300	79	13	5	3
10	120	63	18	13	6
11	280	62	27	4	7
12	110	87	3	10	0
13	185	69	27	4	0

M : macrophages ; Ly : lymphocytes ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; PNE : polynucléaires éosinophiles. Les résultats sont exprimés en pourcentage.

**Tableau 5** Traitements immunosupresseurs instaurés chez les 13 patients.

Traitements	n	Efficacité pulmonaire	Dépendance <sup>a</sup>
Corticostéroïdes	10/13	4/8 <sup>b</sup>	3/4
Cyclophosphamide 2 mg/kg/j	5/13	3/5	—
Azathioprine 3 mg/kg/j	2/13	1/2	—
Méthotrexate 7,5 mg/semaine	2/13	1/2	—
Mycophénolate mofétil 500 mg × 2/j	1/13	0	—

<sup>a</sup> Recrudescence de la PID à la diminution de posologie ou l'arrêt du traitement.

<sup>b</sup> Deux patients non évaluables : observance erratique (patiente 11) et atteinte pulmonaire minime (patiente 12)

nome épidermoïde pulmonaire. La patiente 3 évoluait vers une PR avec présence d'un facteur rhumatoïde élevé et d'anticorps anti-CCP positifs, associés à une polyarthrite déformante.

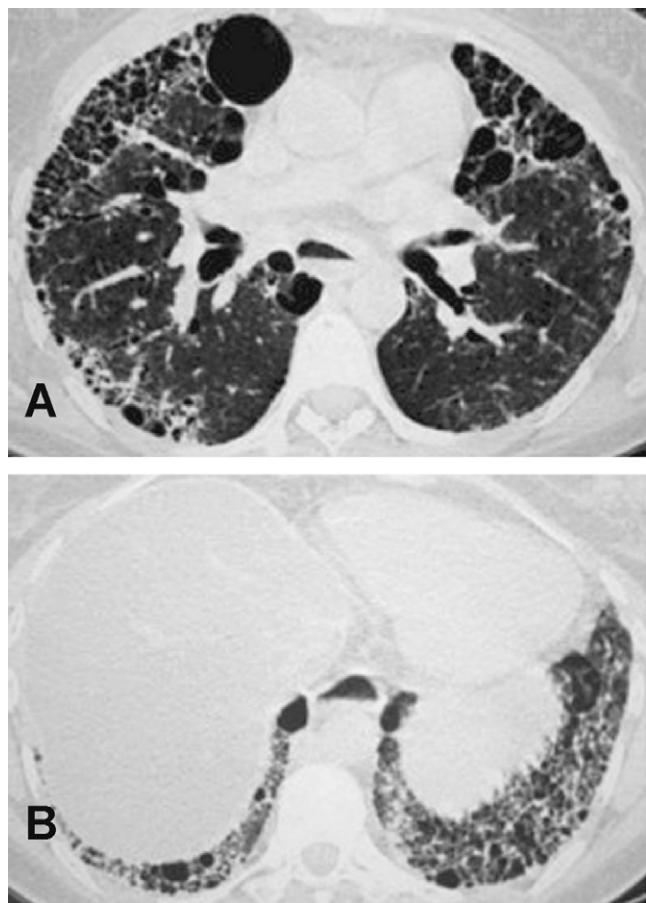
Sept patients présentaient une PID stable, six une forme progressive. L'étude des patients selon leur profil évolu-

tif sur plusieurs critères est rapportée dans le Tableau 6. La présence de manifestations sclérodermiformes (CREST syndrome, sclérose cutanée proximale ou sclérodactylie et l'atteinte œsophagienne (attestée par une manométrie) était significativement corrélée à la forme progressive de PID ( $p < 0,05$ ). Un des deux patients avec forme progressive

**Tableau 6** Caractéristiques des patients selon le profil évolutif pulmonaire sous traitement.

	PID stable (n=7)	PID progressive (n=6)	p
Sexe (H/F)	3/4	2/4	NS
Âge au diagnostic (ans)	41,5 (34–59)	45 (37–66)	NS
Délai d'apparition des signes respiratoires (mois)	1,5 (-12–36)	0 (0–24)	NS
Signes de sclérodermie	0	4 (67%)	< 0,05
Rayon de miel	1 (14%)	4 (67%)	0,14
CVL (%)	58 (35–79)	48,5 (37–78)	NS
DLCO (%)	46 (35–82)	29 (15–58)	< 0,05
KCO (%)	68 (63–80)	59 (33–111)	NS
Neutrophilie au LBA	0/3	5/6	0,10
HTP de repos	0/3	4/5	NS
Corticothérapie instaurée	4	4	NS
Corticosensibilité	2/4	2/4	NS
Immunosupresseurs (IS) instaurés	4	4	NS
Réponse pulmonaire aux IS <sup>a</sup>	3/4	1/3	NS

<sup>a</sup> Cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil.



**Figure 2.** Aspect de pneumopathie interstitielle commune. Coupes tomodensitométriques au niveau de la région sous-carénaire (A) et des zones sus diaphragmatiques (B). Prédominance de cavités de taille multiple de topographie sous-pleurale prenant un aspect en rayon de miel. Noter la dilatation du tiers inférieur de l'œsophage.

ne présentant pas de signes sclérodermiformes (patient 5) présentait des signes de polymyosite.

D'autres critères étaient associés à la forme progressive de PID, sans toutefois atteindre la significativité : la présence de rayon de miel au scanner thoracique et d'une neutrophilie au LBA. La diffusion du CO était significativement plus altérée dans ce groupe. Il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne la réponse de la PID aux traitements.

## Discussion

Notre étude rapporte 13 cas de PID associées à une CM (PID/CM). Bien que non reconnue lors de la description originale, l'atteinte pulmonaire, d'une fréquence pouvant aller jusqu'à 87% [4], est considérée actuellement comme étant un élément essentiel de la CM. De même que la CM combine les manifestations cliniques de la SS, de la PM/DM, du LEAD et de la PR, ses manifestations pulmonaires sont rapportées par plusieurs travaux comme étant identiques à celles de ces autres connectivites [5–9]. Les deux principales complications pulmonaires de la CM, responsables de presque toute la morbidité respiratoire, restent la PID et l'HTP [5–9]. La PID/CM semble marquée par une

certaine hétérogénéité dans ses caractéristiques cliniques, radiologiques et surtout évolutives. Cette hétérogénéité, développée plus loin, est retrouvée dans notre série.

Notre étude connaît plusieurs limites. Tout d'abord, elle est rétrospective et plusieurs paramètres (mesure de la PAP, LBA) ont été explorés de façon inconstante. Notre étude s'est limitée aux patients présentant des signes d'atteinte pulmonaire visibles en tomodensitométrie thoracique. Enfin, le faible nombre de patients peut expliquer le caractère hétérogène des paramètres observés et rendre difficile l'analyse statistique.

Certaines séries de CM ne montrent aucune évolution vers d'autres connectivites [13,14]. En revanche, dans une série de 46 patients atteints de CM, il a été observé qu'après cinq ans de surveillance, 67% des patients remplissaient les critères diagnostiques de l'American Rheumatism Association (ARA) pour la SS, le LEAD, la PM/DM ou la PR [15]. Sur les 13 patients de notre série, un patient évolue vers une polymyosite et quatre vers une sclérodermie.

## Clinique

Sur le plan clinique, la PID/CM n'a pas de spécificité et possède les mêmes caractéristiques que la PINS ou la fibrose pulmonaire idiopathique [16]. Le délai de survenue de cette atteinte pulmonaire est très variable dans notre étude, allant d'un an avant à cinq ans après les manifestations extrarespiratoires. Dans une étude sur 93 patients porteurs de PID/CM, l'apparition des signes respiratoires était plus fréquente entre deux et quatre ans après le diagnostic [17]. Le mode de présentation des PID était progressif dans 12 cas. Il s'agit du mode de survenue le plus fréquemment rapporté dans le CM [16]. Pour le patient 9, la présentation s'est faite sous la forme d'une pneumopathie interstitielle aiguë. Cette présentation rare a déjà décrite dans la CM, sous la forme soit d'une pneumopathie interstitielle aiguë [18], soit d'une hémorragie intra-alvéolaire diffuse pouvant être fatale [19–20].

## Profil fonctionnel respiratoire

Douze des 13 patients présentaient un trouble ventilatoire restrictif. Les données des EFR décrites dans la CM [21] sont superposables à celles retrouvées dans les autres connectivites. Les anomalies des échanges gazeux à l'effort sont fréquemment observées dans notre série (huit sur neuf patients explorés). La DLCO et les troubles de l'hématose à l'effort sont décrits dans les connectivites comme étant les anomalies les plus sensibles pour l'évaluation des anomalies pulmonaires interstitielles [9].

## Tableau radiologique

Les éléments radiologiques les plus fréquemment retrouvés dans notre série sont les réticulations intralobulaires, le verre dépoli, le rayon de miel et les bronchectasies de traction. La plupart des travaux rapporte que le tableau radiologique de la PID/CM n'a pas de caractéristique particulière et s'apparente à celui de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ou de la PINS [22–28]. À notre connaissance, aucune étude n'a encore étudié le profil évolutif de la PID/CM selon l'un ou l'autre de ces deux derniers tableaux.

Dans une étude dont la méthodologie se rapproche de celle de la nôtre, Kozuka et al. ont examiné les scanners thoraciques de 41 patients porteurs de CM et présentant des anomalies pulmonaires sur ces mêmes scanners. Le verre dépoli était présent dans 100 % des cas, les réticulations non septales dans 78 %, les bronchectasies de tractions dans 44 % et le rayon de miel dans 37 % [3]. La différence de prévalence des opacités en verre dépoli peut s'expliquer par une réalisation plus précoce des scanners dans l'étude de Kozuka et al. Des kystes, tels que mis en évidence chez la patiente 8 étaient retrouvés dans 17 % des cas. Cet aspect se rapproche de celui des kystes observés en cas de syndrome de Goujerot-Sjögren [28].

## LBA et anatomopathologie

Les données du LBA chez les neuf patients sont hétérogènes, retrouvant une élévation des neutrophiles et des éosinophiles dans certains cas et des lymphocytes chez d'autres. Les données sur le LBA dans la CM sont peu décrites. Dans une exploration par LBA de huit patients porteurs de CM sans atteinte pulmonaire, Wallaert et al. observaient une alvéolite neutrophile dans trois cas sur huit [29]. Dans la SS, le LEAD, la PR et la PM/DM, une élévation des neutrophiles mais également des lymphocytes est rapportée [30,31]. Dans plusieurs travaux sur la SS, la présence d'une neutrophilie a été rapportée comme corrélée à l'étendue de la fibrose interstitielle et corrélée à une plus grande amputation de la DLCO par rapport aux patients sans alvéolite neutrophile [30,31]. Dans un cas, l'alvéolite lymphocytaire pouvait être rattachée à un syndrome de Sjögren associé [30].

Un seul patient a bénéficié d'une biopsie pulmonaire chirurgicale (patient 1), mettant en évidence un aspect de PINS fibrosante. Les anomalies histologiques de la PID/CM comportent une infiltration des septa interalvéolaires par des lymphocytes, des cellules inflammatoires et des fibres collagène de type III [6]. Aucune étude anatomopathologique systématique n'a à notre connaissance été réalisée, permettant notamment de préciser la prévalence histologique de la PINS par rapport à l'UIP dans la CM, comme cela a été fait dans la SS [32] et la PM/DM [33]. Dans une série de 96 patients porteurs de PID/CM, cinq patients avaient subi une biopsie pulmonaire chirurgicale, montrant à chaque fois un aspect de PIC [17]. Dans la cohorte de patients ayant une PID/connectivite dont cinq CM, il s'agissait dans tous les cas d'une PINS [34].

## Thérapeutique

La réponse de la PID/CM à la corticothérapie systémique ou aux immunosuppresseurs non stéroïdiens était initialement décrite comme bonne [4,35,36]. Dans notre série, une réponse au traitement était observée dans environ la moitié des cas. D'autres travaux retrouvent également cette proportion. Sullivan et al. ont suivi 20 patients avec PID/CM traités par corticothérapie systémique et observé une amélioration respiratoire dans 50 % des cas. Parmi les patients corticorésistants, sept ont reçu du cyclophosphamide et deux se sont améliorés [35]. Certaines études ont observé des réponses encore meilleures : sur 96 PID/CM traités par corticothérapie et cyclophosphamide, 70 % ont présenté une disparition complète de leurs images radiologiques [8].

Ces résultats peuvent néanmoins s'expliquer par la présence dans cette série de 78 % patients porteurs de verre dépoli seul, ce pattern étant connu pour être associé à une meilleure corticosensibilité. Prakash et al. rapportent que les patients présentant une PID/CM avec des manifestations de SS avaient une moindre réponse à la corticothérapie ou aux immunosuppresseurs [4]. Dans notre série, aucune différence significative de réponse au traitement n'a été observée selon la présence ou non de manifestation sclérodermiforme. Cependant, les patients sclérodermiformes répondant aux traitements ont montré dans les années ou les mois qui ont suivi une progression de leur atteinte pulmonaire.

## Évolution et pronostic

Le pronostic des patients atteints de CM est variable, considéré comme le plus souvent bénin [1], mais pouvant évoluer vers une maladie plus sévère [36]. La principale cause de mortalité de la CM est l'HTP [37] ; la PID n'est pas décrite comme faisant partie des causes directes de mortalité. Dans notre série, aucun patient n'est décédé ou a évolué vers l'insuffisance respiratoire chronique hypoxémante. Dans la littérature, le pronostic de la PID/CM est mal précisé, notamment par rapport à celui de la FPI et des PID associé aux autres connectivites. Néanmoins, de manière générale, les PID associées aux connectivites sont reconnues pour avoir un meilleur pronostic que celui des PID idiopathiques : plus dans le cas de PIC que de PINS dont le pronostic semble identique [34,38].

Un cancer (carcinome épidermoïde pulmonaire) a été mis en évidence chez un patient (patient 5) durant la période d'observation. Le tabagisme modéré du patient (cinq PA), sevré depuis 25 ans, laisse envisager la présence d'autres facteurs de risques. Le risque néoplasique a été évalué dans une série de 40 patients porteurs de CM : quatre ont développé un cancer, ce qui, par comparaison à une population témoin, semble montrer un risque anormalement élevé, semblable à celui des PM/DM [39].

## Analyse selon la progression de la PID

Dans ce travail, nous avons identifié un groupe de patients avec PID progressive et un groupe avec PID stable. Dans notre étude, la forme progressive de PID était associée de façon significative à la présence de manifestations cliniques ou paracliniques de sclérodermie. Cette corrélation a déjà été décrite par Prakash et al. [4]. La forme progressive de la PID est par ailleurs associée dans notre série à d'autres paramètres : altération plus importante de la DLCO, présence d'une alvéolite neutrophile, d'anomalies en rayon de miel et d'une HTP. La petite taille des groupes peut expliquer l'absence de significativité de la corrélation avec ces derniers critères. Cependant, ces observations peuvent trouver une cohérence avec les données de la littérature. Ainsi, dans la SS, une corrélation entre alvéolite neutrophile, altération de la DLCO et étendue radiologique de la PID a été décrite [30,31].

La corrélation HTP avec PID progressive peut s'expliquer par forte prévalence des profils sclérodermiformes dans ce groupe. Il est en effet prouvé que dans la SS, l'HTP a une prévalence supérieure à celle observée dans les autres

connectivites. Aucune donnée de la littérature ne précise si les patients porteurs d'HTP/CM présentaient ou non des manifestations cliniques sclérodermiformes.

Les patients avec PID progressive semblaient dans notre série présenter plus d'images en rayon de miel que ceux avec PID stable. Cet aspect radiologique correspond au dernier stade du processus fibrosant pulmonaire. Là encore, le nombre important de patients avec manifestations sclérodermiformes peut expliquer ce résultat car Prakash a observé que chez ces patients, le degré de fibrose était plus sévère [16]. Saito et al. ont montré que les images en rayon de miel étaient plus fréquentes dans la SS que dans la CM [28]. La DLCO était plus altérée chez les patients avec PID progressive ; ce paramètre est classiquement corrélé à la progression de la PID [9]. Enfin l'alvéolite neutrophile était plus fréquente chez les patients avec PID progressive. Une association entre alvéolite neutrophile et progression de la PID a été déjà été observée dans la PM/DM, dans la SS [40], dans le syndrome de Goujerot-Sjögren [41] mais aussi sur un ensemble de 50 patients porteurs de différentes connectivites sans atteinte pulmonaire (SS, PM/DM, LEAD, CM et PR) où l'alvéolite neutrophile était associée chez les patients non traités à une détérioration significative de leur fonction respiratoire sur 12 mois par rapport aux patients porteurs d'une alvéolite lymphocytaire ou sans alvéolite [29].

En conclusion, les caractéristiques de la PID/CM sont hétérogènes et peuvent être considérées comme une combinaison de celles des PID associées aux autres connectivites majeures. Dans sa forme « minimale » (triade Raynaud, polyarthralgies, doigts boudinés), la PID semble peu sévère et peu évolutive dans le temps. La présence de manifestations sclérodermiformes doit être systématiquement recherchée car elle est associée à une forme de PID progressive.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Références

- [1] Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972;52:148–59.
- [2] Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum* 1998;41:768–77.
- [3] Kozuka T, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Koyama M, Tomiyama N, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imaging* 2001;16:94–8.
- [4] Prakash UB, Luthra HS, Duvertie MB. Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Mayo Clin Proc* 1985;60:813–21.
- [5] O'Connell DJ, Bennett RM. Mixed connective tissue disease: clinical and radiologic aspects of 20 cases. *Br J Radiol* 1977;50:620–5.
- [6] Wiener-Kronish JP, Solinger AM, Warnock ML, Churg A, Ordonez N, Golden JA. Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:499–503.
- [7] Derderian SS, Tellis CJ, Abbrecht PH, Welton RC, Rajagopal KR. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Chest* 1985;88:45–8.
- [8] Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K, Galuska L, Csipo I, Vegh J, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:656–61.
- [9] Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009;33:882–96.
- [10] Alarcon Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989;16:328–34.
- [11] 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.
- [12] Chenevesse C, Rachenne V, Fournier C, Leroy S, Neviere R, Walaert B. Intérêt de l'épreuve fonctionnelle d'exercice dans la détection de l'hypertension pulmonaire d'exercice. *Rev Mal Respir* 2006;23:141–8.
- [13] Burdt MA, Hoffman RW, Deutcher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999;42:899–909.
- [14] Lundberg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. *J Rheumatol* 1991;18:1511–9.
- [15] Van den Hoogen FH, Spronk PE, Boerbooms AM, Bootsma H, de Rooij DJ, Kallenberg CG, et al. Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies. *Br J Rheumatol* 1994;33:1117–20.
- [16] Prakash UB. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1998;19:733–46.
- [17] Vegh J, Szilasi M, Soos G, Devenyi K, Dezso B, Soltesz P, et al. Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Orv Hetil* 2005;146:2435–43.
- [18] Takeda T, Tsutsumi A, Ogura N, et al. A case of mixed connective tissue disease with acute interstitial pneumonitis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1995;18:303–7.
- [19] Horiki T, Fuyuno G, Ishii M, et al. Fatal alveolar hemorrhage in a patient with mixed connective tissue disease presenting polymyositis features. *Intern Med* 1998;37:554–60.
- [20] Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP, Tuder RM. Isolated pulmonary capillaritis and DAH in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 1998;113:1609–15.
- [21] Sharp GC, Singsen BH. Mixed connective tissue disease. In: McCarthy DJ, editor. *Arthritis and allied conditions: A textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985, p. 962–70.
- [22] Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002;22:S151–65.
- [23] Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pötzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT findings vs radiography. *Radiology* 1990;176:755–9.
- [24] Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, Takeuchi N, Ichikado K, Nakamura H, et al. Findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Thorac Imaging* 1996;11:250–9.
- [25] Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Nagai S, Kanaoka M, Itoh H. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992;182:337–42.
- [26] Kim TS, Lee KS, Chung MP, Han J, Park JS, Hwang JH, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1645–50.

- [27] Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, Ghanem N, Kotter E, Schaefer O, et al. High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Radiol* 2004;52:137–43.
- [28] Saito Y, Terada M, Takada T, Ishida T, Moriyama H, Ooi H, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:349–57.
- [29] Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, Tonnel AB, Devulder B, Voisin C. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular disease assessed by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:574–80.
- [30] Silver RM, Metcalf JF, Stanley JH, LeRoy EC. Interstitial lung disease in scleroderma: analysis by bronchoalveolar lavage. *Arthritis Rheum* 1984;27:1254–62.
- [31] Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990;88:470–6.
- [32] Bouros DE, Polychronopoulos V, Conron M, Black CM, Nicholson A, duBois RM. Histopathologic subgroups in patients with fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 1999;14:272S.
- [33] Dalakas M, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971–82.
- [34] Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:705–11.
- [35] Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia GA, Maltby JD, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medecine (Baltimore)* 1984;63:92–107.
- [36] Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:535–47.
- [37] Kasukawa R, Nishimaki T, Takagi T, Miyawaki S, Yokohari R, Tsunematsu T. Pulmonary hypertension in connective tissue disease. Clinical analysis of sixty patients in multi-institutional study. *Clin Rheumatol* 1990;9:56–62.
- [38] Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1583–90.
- [39] Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL, Armstrong BK, Mastaglia GL. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:1130.
- [40] Witt C, Borges AC, John M, Fietze I, Baumann G, Krause A. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:635–40.
- [41] Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Baldelli L, Blasetti P, Subiaco S, et al. A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: relationship between alveolitis and subsequent lung changes on high-resolution CT. *Br J Rheumatol* 1998;37:263–9.