




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



CARTE BLANCHE À L'HÔPITAL D'INSTRUCTION DES ARMÉES PERCY

Manifestations pleuropulmonaires des vascularites nécrosantes

Pleuropulmonary manifestations of necrotising vasculitis

G. Defuentes^{a,*}, S. Cremades^b, T. Carmoi^c,
C. Ficko^a, L. Mangouka^a, F. Dutasta^a, H. Nielly^a,
J. Margery^d, O. Berets^a

^a Service de médecine interne, hôpital d'instruction des armées Percy, 101, avenue Henri-Barbusse, 92140 Clamart, France

^b Service de médecine interne, hôpital d'instruction des armées Begin, 69, avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé, France

^c Clinique médicale, hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75005 Paris, France

^d Service de pneumologie, hôpital d'instruction des armées Percy, 101, avenue Henri-Barbusse, 92140 Clamart, France

Disponible sur Internet le 17 septembre 2010

MOTS CLÉS

Granulomatose de Wegener ;
Angéite de Churg et Strauss ;
Micropolyangéite ;
ANCA ;
Poumon

KEYWORDS

Wegener's granulomatosis;

Résumé Les manifestations pleuropulmonaires des vascularites nécrosantes sont fréquentes, polymorphes. Si l'existence de signes extrapulmonaires et la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles sont une aide utile pour le diagnostic d'une poussée de la vascularite, l'existence de symptômes pleuropulmonaires peut aussi faire débattre d'infections ou d'effets iatrogènes induits par les traitements immunosuppresseurs.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The pleuropulmonary manifestations of necrotising vasculitis are frequent and polymorphic. If the existence of extrapulmonary signs and the presence of neutrophil polynuclear anticytoplasmic antibodies are helpful for the diagnosis of a bout of vasculitis, the

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gildef@club-internet.fr (G. Defuentes).

Churg-Strauss
angiitis;
Microscopic
polyangiitis;
ANCA;
Lung

existence of pleuropulmonary symptoms can also make for discussion of infections or iatrogenic effects induced by immunosuppressive treatments.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les vascularites correspondent à un processus inflammatoire intéressant les vaisseaux, pouvant toucher une ou plusieurs des tuniques pariétales (de dehors en dedans : adventice, *media*, *intima*) et responsables de phénomènes ischémiques, voire de nécrose dans leurs territoires de distribution.

Le poumon représente une des cibles des vascularites nécrosantes. En effet, il s'agit d'un organe très vascularisé, richement doté de cellules vasoactives. Toutes les structures peuvent être concernées par le phénomène vascularitique : parenchyme, trachée et arbre bronchique, structures vasculaires, plèvre.

Des différentes classifications des vascularites, nous choisissons comme référence la conférence de consensus de Chapel Hill (<http://www.chuv.ch/ial/ial-fig-1-classification-vasculites.jpg>), qui repose sur la taille des vaisseaux atteints. Notre revue se limitera aux principales vascularites nécrosantes systémiques représentées par la granulomatose de Wegener (GW), le syndrome de Churg et Strauss, la polyangéite microscopique (ou micropolyangéite), en précisant quelques éléments pour certaines vascularites à tropisme pulmonaire moins prononcé.

Manifestations pleuropulmonaires de la granulomatose de Wegener [1,2]

Vascularite nécrosante associant une inflammation de la paroi des petits vaisseaux et une granulomatose péri- et extravasculaire, la GW se caractérise dans sa forme complète, par des signes ORL et un syndrome pneumorénal. Elle est la vascularite dont le tropisme pulmonaire est le plus prononcé, avec un pronostic largement dominé par l'éventualité d'hémorragies intra-alvéolaires.

Rare, sa prévalence est estimée à 3/100 000 habitants en France, avec un âge moyen de survenue de 45 ans et une légère prédominance masculine. Le marqueur le plus sensible (91 % dans les formes actives, 68 % dans les formes inactives) et le plus spécifique (98 %) de cette maladie est la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) de fluorescence cytoplasmique (cANCA), et de spécificité antigénique protéinase 3 dans plus de 75 % des cas.

La fréquence de l'atteinte pulmonaire varie de 48 à 94 % des cas selon les séries. La controverse au sujet de formes avec atteinte pulmonaire isolée, réputées de pronostic moins favorable, est caduque depuis la mise en évidence

d'atteintes rénales organiques latentes quasi-constantes en microscopie électronique.

Lorsqu'ils existent (formes pulmonaires infra-cliniques dans 6 à 34 % des cas), les signes d'appel pulmonaires sont non spécifiques et coexistent ou surviennent successivement : toux volontiers sèche ou hémoptoïque, dyspnée inspiratoire (stridor des sténoses sous-glottiques), douleurs thoraciques (traduction fréquente d'atteinte pleurale). Ces symptômes sont souvent inauguraux de la maladie, ou bien précédés de quelques semaines à quelques mois d'atteintes symptomatiques des voies aériennes supérieures. Plus rarement, la GW est révélée soit par une hémoptysie massive en rapport avec des hémorragies intra-alvéolaires diffuses, soit par une dyspnée aiguë en rapport avec une sténose trachéale sous-glottique ou bronchique, plus volontiers chez l'enfant. Les épanchements pleuraux sont fréquents, en général d'abondance faible à modérée, associés le plus souvent aux nodules parenchymateux. Les adénopathies médiastinales sont rares et bilatérales.

Les aspects radiologiques typiques de la GW consistent en des opacités nodulaires, de taille comprise entre quelques millimètres et une dizaine de centimètres (d'aspect pseudotumoral), multiples (en général inférieures à dix), de topographie bilatérale, excavées dans la moitié des cas avec paroi épaissie (Fig. 1). S'y associent souvent des infiltrats, classés en trois types : opacités alvéolaires diffuses, bilatérales, asymétriques évocatrices d'hémorragies intra-alvéolaires (Fig. 2) ; opacités peu denses, plus localisées, fugaces ; opacités denses à risque d'excavation. Les radiographies standard seront systématiquement complétées par des coupes tomodensitométriques, permettant de documenter aussi des lésions sténosantes de la trachée et/ou l'arbre bronchique, des adénopathies profondes, et de préciser l'importance des épanchements pleuraux.

La fibroscopie bronchique est peu contributive dans cette pathologie : elle peut objectiver une inflammation aspécifique, un saignement endobronchique par hémorragie intra-alvéolaire, des ulcérations muqueuses, des granulomes et des sténoses de l'arbre trachéobronchique. Elle est anormale chez la moitié des patients présentant des signes pulmonaires. Elle est une aide pour le diagnostic des hémorragies intra-alvéolaires par l'examen du liquide de lavage (score de Golde), et contribue au diagnostic différentiel que représente l'infection pulmonaire en cas de GW traitée.

Au cours de la GW, les troubles constatés au cours des explorations fonctionnelles respiratoires sont variables : syndrome restrictif lié au volume des opacités parenchymateuses, avec diminution de la capacité de diffusion du CO ; syndrome obstructif en cas d'atteinte bronchique proximale ou distale ou de sténose sous-glottique aggravative ;

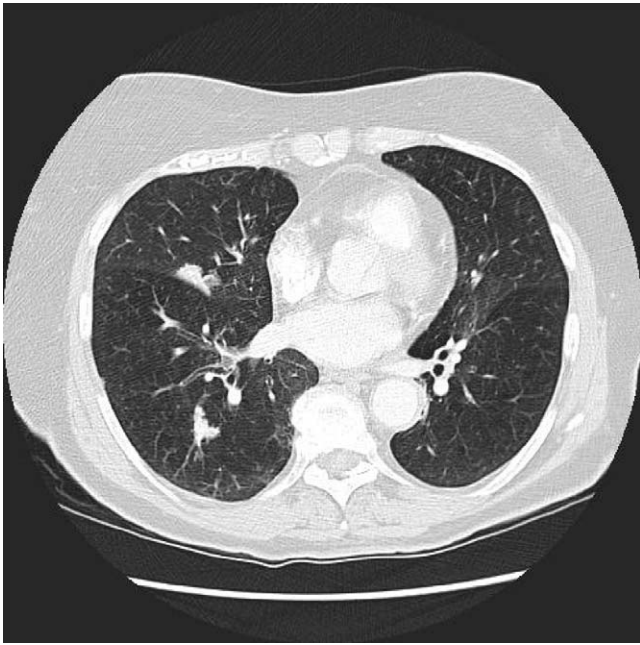


Figure 1. Opacités nodulaires révélant une granulomatose de Wegener.

syndrome mixte. Le praticien averti saura se méfier d'une augmentation de la capacité de diffusion du CO, pouvant signifier des hémorragies intra-alvéolaires à bas bruit du fait d'une augmentation de la surface d'échange alvéolocapillaire.

Les explorations endoscopiques bronchiques peuvent représenter une aide au diagnostic histologique de la GW grâce aux biopsies bronchiques, transbronchiques et plus souvent chirurgicales. Cependant, la rentabilité de ces techniques reste faible : 7% des biopsies transbronchiques identifient la vascularite associée, trois fois sur quatre, au granulome dans la série du National Institute of Health ; des microabcès ou des zones de nécrose cernées d'un granulome palissadique à cellules géantes signent l'atteinte parenchymateuse dans 84% des biopsies pulmonaires chirurgicales, associées à des lésions de vascularite tantôt chroniques, tantôt aiguës ou granulomateuses non nécrosantes. Des lésions cicatricielles sont également décrites, prédominant au niveau artériel.

La forte prévalence de l'atteinte pulmonaire au cours de la GW trouve son illustration dans les critères de classification de l'*American College of Rheumatology (ACR)* : inflammation orale ou nasale ; radiographie thoracique anormale (nodules pleins ou excavés, infiltrats fixes) ; hématurie microscopique ; granulome vasculaire périvasculaire

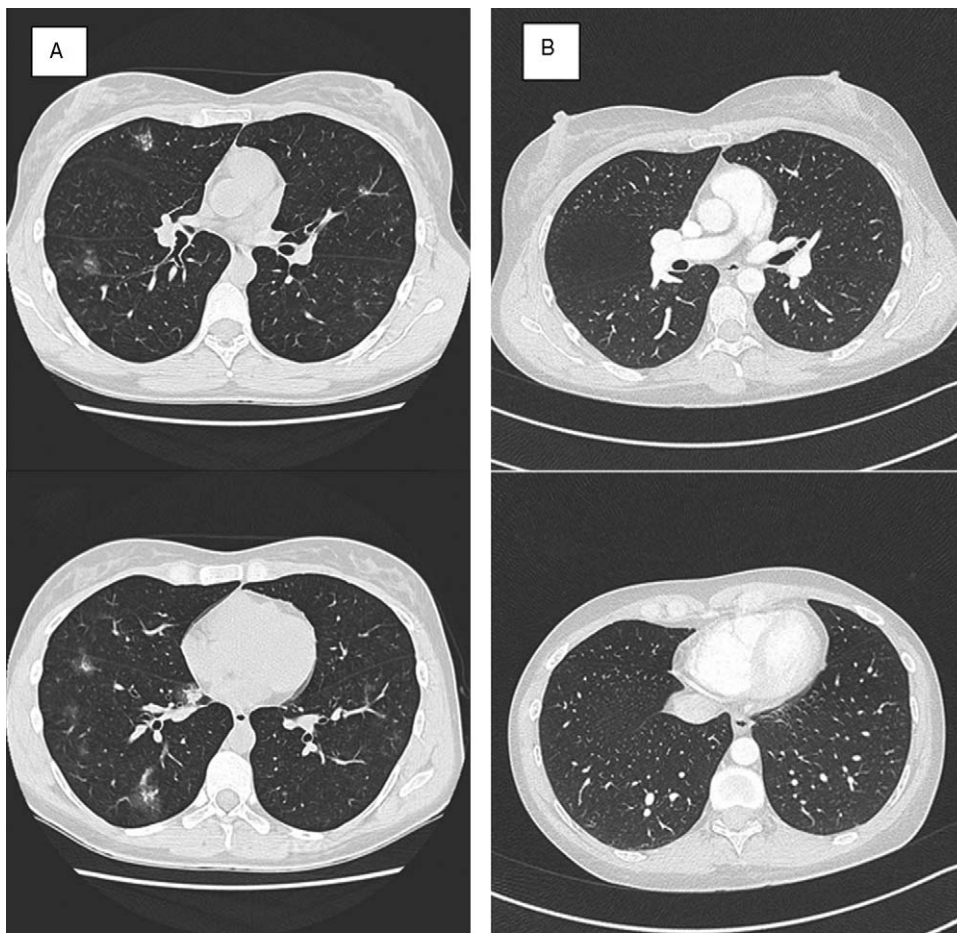


Figure 2. Hémorragies intra-alvéolaires au cours d'une granulomatose de Wegener. A. Au diagnostic. B. Évolution après bolus de cyclophosphamide et traitement oral par prednisone à six mois.

Tableau 1 Critères de classification ACR pour le syndrome de Churg et Strauss.

Critères ACR pour le syndrome de Churg et Strauss

1. Asthme
2. Éosinophilie > 10%
3. Mono- ou polyneuropathie
4. Infiltrats pulmonaires labiles
5. Anomalie des sinus
6. Infiltrat extravasculaire à éosinophiles

ACR : *American College of Rheumatology*.

ou extravasculaire. La présence d'au moins deux critères sur quatre permet de classer le patient comme porteur d'une GW avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92% chez un patient atteint de vascularite.

Manifestations pleuropulmonaires de l'angéite granulomateuse de Churg et Strauss [3]

Le syndrome de Churg et Strauss est une angéite nécrosante segmentaire des petits vaisseaux associée à un infiltrat à éosinophiles et un granulome péri- et extravasculaire à cellules géantes responsable d'un asthme grave avec hyperéosinophilie sanguine (volontiers supérieure à 1500 par millimètre cube) et infiltrats parenchymateux labiles. Il survient classiquement entre 30 et 45 ans, chez des sujets réputés atopiques.

L'asthme et l'hyperéosinophilie sont constants pour retenir le diagnostic, associés à une rhinite allergique dans 75% des cas. Le praticien s'étonnera de la survenue tardive des manifestations asthmatiques, passé 30 ans.

Les manifestations radiologiques sont présentes dans 27 à 86% des cas selon les séries. Typiquement, il s'agit d'infiltrats disséminés, bilatéraux, non systématisés et labiles. Si les opacités à contours flous sont rapportées moins fréquemment, elles n'évoluent pas vers l'excavation, ce qui permet la distinction avec la GW. Les atteintes interstitielles et pleurales sont plus rares.

Les lésions anatomiques correspondent à une vascularite essentiellement artériolaire, moins fréquemment veinulaire, associée dans la moitié des cas à un infiltrat granulomateux à cellules géantes des alvéoles et des septa, d'évolution fibrosante focale.

L'association vascularite systémique et asthme hyperéosinophilique fait facilement évoquer le diagnostic, mais le caractère segmentaire de l'atteinte anatomique rend les biopsies dirigées souvent non contributives. Dans 60 à 80% des cas, les ANCA sont positifs avec une fluorescence périmucléaire et une spécificité antigénique de type myéloperoxydase. Des critères de classification ont été établis par l'ACR (Tableau 1) : la présence de quatre des six critères fait porter le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7% chez un patient atteint de vascularite.

Manifestations pleuropulmonaires de la polyangéite microscopique [4,5]

Souvent confondue avec la périartérite noueuse, la polyangéite microscopique trouve sa signature histologique dans une atteinte des vaisseaux de petit calibre (capillaires, artérioles et veinules) et l'absence de granulome.

L'atteinte pulmonaire est dominée par les hémorragies intra-alvéolaires, aussi fréquentes que dans la GW, parfois responsables d'hémoptysie. Dans une série récente de 29 cas, l'atteinte pulmonaire est bilatérale dans 90% des cas, avec une prédilection pour les bases pulmonaires. Le liquide de lavage bronchoalvéolaire est hémorragique chez 93% des patients. Les ANCA sont positifs dans 50 à 80% des cas, tantôt en fluorescence cytoplasmique, tantôt en fluorescence périmucléaire. L'association des signes pulmonaires à une glomérulonéphrite extracapillaire, en présence d'ANCA, oriente vers le diagnostic de micropolyangéite.

Autres vascularites [6]

Périartérite noueuse

La périartérite noueuse touche les artérioles de moyen et petit calibre, en l'absence de granulome. Les signes respiratoires sont variables, allant de la dyspnée parfois asthmatiforme aux douleurs thoraciques voire aux hémoptysies.

La séméiologie radiologique est non spécifique : infiltrats, opacités nodulaires pouvant s'excaver, atteinte interstitielle, épanchements pleuraux... Plus rarement sont trouvés des aspects de fibrose interstitielle, de pneumonie organisée cryptogénétique, d'hypertension artérielle pulmonaire, de fistules bronchopulmonaire ou -pleurale. Typiquement, il n'y a pas d'hémorragie intra-alvéolaire.

Maladie de Behçet

L'atteinte pulmonaire au cours de la maladie de Behçet n'excède pas 10% des cas. Elle est surtout le fait de manifestations vasculaires de type anévrysmes des gros troncs artériels, thromboses veineuses médiastinales, pouvant entraîner des infarctus pulmonaires responsables de nodules inconstamment excavés. L'association de ces signes pulmonaires à une uvéite, une aptose bipolaire oriente le diagnostic.

Maladies de Takayasu

De 4 à 16% des maladies de Takayasu présentent des manifestations pleuropulmonaires en rapport avec des lésions d'artérite. Connue sous le nom de «maladie des femmes sans pouls», la maladie de Takayasu peut s'émailler de dyspnée d'effort, d'hémoptysies, d'hypertension artérielle pulmonaire.

Maladies de Horton

De 1 à 5% des maladies de Horton s'accompagnent de toux chronique, sèche, quinteuse, diurne et nocturne, rebelle. Ces formes tissigènes sont relativement faciles

Tableau 2 Poumon et vascularites à ANCA.							
Type de vascularite	Imagerie	Endoscopie	EFR	Histologie	Atteinte des gros troncs	Atteinte des petites et moyennes artères	Atteinte capillaire
GW	Nodules excavés +++ Sténoses sous-glottiques Épanchements pleuraux	Alvéolite neutrophilique	TVO TVR ↓DLCO TVM	Nécrose Granulome	–	+++ (nécrose parenchymateuse)	++ Condensation pulmonaire HIA
SCS	Infiltrats labiles	Alvéolite éosinophilique	TVO +++	Granulome éosinophilique extravasculaire	–	–	+ Condensation pulmonaire
MPA	Variable	LBA hémorragique, sidérophages	–	Absence de granulome	–	–	+++ HIA

GW : granulomatose de Wegener ; SCS : syndrome de Churg et Strauss ; MPA : micropolyangéite ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; TVO : trouble ventilatoire obstructif ; TVR : trouble ventilatoire restrictif ; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; TVM : trouble ventilatoire mixte ; HIA : hémorragie intra-alvéolaire.

Tableau 3 Atteintes extrapulmonaires au cours des vascularites à ANCA.

Site atteint	Granulomatose de Wegener	Syndrome de Churg et Strauss	Micropolyangéite
Altération de l'état général	—	+++	+++
Mononeuropathie multiple	+	++	+++
Atteinte musculaire	—	++	++
Arthrites/arthralgies	+	++	++
Purpura vasculaire	++	++	—
Atteinte rénale	+++	—	+++
Atteinte digestive	—	+	—
Atteinte cardiaque	+	+	—
Atteinte ORL	+++	+	—
Atteinte ophtalmologique	++	—	+

— : absent ou très rare ; + : peu fréquent ; ++ : fréquent ; +++ : très fréquent et caractéristique de l'affection.

à diagnostiquer chez un patient de plus de 60ans, avec des signes cliniques évocateurs d'artérite du territoire carotidien externe ; mais peuvent s'avérer plus difficiles à rattacher lorsqu'elles en constituent la manifestation inaugurale. Les manifestations pleuroparenchymateuses, aspécifiques et pouvant mimer n'importe quelle autre vascularite, ouvrent le débat différentiel et peuvent faire tarder le diagnostic de maladie de Horton.

Diagnostic positif de l'atteinte pleuropulmonaire

Le diagnostic de l'atteinte pleuropulmonaire utilise les outils usuels de la pneumologie et de l'imagerie thoracique. C'est l'association de lésions pleuroparenchymateuses, documentées diversément, avec des signes systémiques extrapulmonaires qui orientent le diagnostic nosologique. Les Tableaux 2 et 3 précisent ces éléments pour les trois principales vascularites à ANCA évoquées dans cette revue.

Conduite à tenir en cas de manifestations pleuropulmonaires au cours de la prise en charge d'une vascularite nécrosante

L'apparition ou la modification de symptômes pleuropulmonaires au cours d'une vascularite systémique traitée soulève plusieurs interrogations : s'agit-il d'une rechute de la vascularite, d'une complication opportuniste infectieuse, d'un effet secondaire des traitements, ou d'une manifestation thromboembolique ?

Toutes les infections pulmonaires opportunistes, survenant chez des patients lourdement immunodéprimés, peuvent rendre compte de manifestations pleuropulmonaires, et surtout au cours du traitement d'attaque de la vascularite, ce qui revient à définir la période de risque infectieux majeur durant la première année de traitement. La pneumocystose pulmonaire est particulièrement fréquente au cours de la GW, et ce d'autant plus qu'il existe une lymphopénie traînante. C'est l'évolution fatale dans environ un tiers des cas qui fait préconiser une antibio-

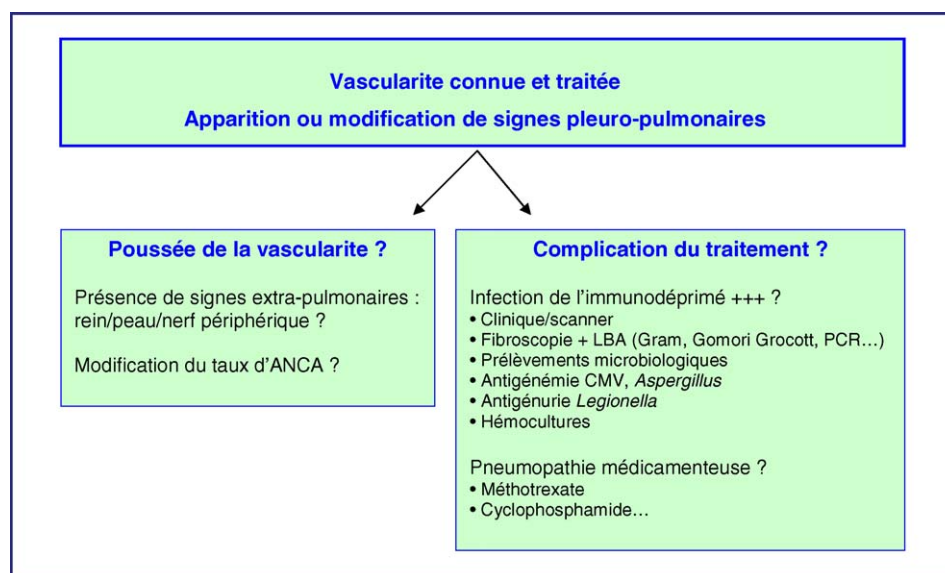


Figure 3. Conduite à tenir pratique en cas de manifestation pleuropulmonaire survenant lors d'une vascularite connue et traitée.

phylaxie par le cotrimoxazole dès le début du traitement, et environ pour un an, voire tant que dure la lymphopénie. D'autres germes peuvent être incriminés : aspergillose invasive ou aspergillome dont le siège peut correspondre à une cavitation résiduelle d'un nodule parenchymateux, pneumonie à cytomégalovirus, nocardiose, légionellose...

Une embolie pulmonaire peut compliquer le cours évolutif d'une vascularite traitée, surtout s'il s'agit d'une pathologie thrombogène ou associée à des facteurs thrombophiliques.

Enfin, les effets iatrogènes pulmonaires des immunosuppresseurs doivent être redoutés : pneumopathie d'hypersensibilité aiguë sous méthotrexate, fibrose pulmonaire liée au cyclophosphamide, pneumopathie interstitielle subaiguë de l'azathioprine...

Une conduite à tenir pratique est proposée (Fig. 3).

Conclusion

Les manifestations pleuropulmonaires des vascularites sont marquées par leur non-spécificité, leur potentiel de gravité très largement dominé par la survenue d'hémorragies intra-alvéolaires. Ce n'est que par une approche intégrative des signes pulmonaires et systémiques avec les résultats complémentaires obtenus grâce à l'immunologie d'une part (ANCA en particulier), et aux outils classiques de la pneumologie d'autre part, que le diagnostic nosologique est établi. Une fois la vascularite connue et traitée, le poumon reste

un organe possiblement rechuteur, mais aussi une cible des infections ou des effets iatrogènes induits par les immunosuppresseurs.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Pagnoux C. Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Rev Prat* 2008;58:522–32.
- [2] Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. *Eur J Radiol* 2005;53:471–7.
- [3] Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:355–66.
- [4] Collins CE, Quismorio Jr FP. Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:447–51.
- [5] Lauque D, Cadranet J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillevin L, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P)*. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:222–33.
- [6] Le Thi Huong D, de Gennes C, Papo T, Wechsler B, Bletry O, Piette JC, et al. Pleuropulmonary manifestations of systemic vasculitis. *Rev Med Interne* 1996;17:640–52.