Comment s'orienter devant l'atteinte pulmonaire interstitielle d'une connectivite

B. Hervier, Médecine Interne

Hôpitaux Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

PID (Histo): Infiltration (*cellulaire/oedémateuse ou par MEC*) de l'intersitium pulmonaire (*tissu conjonctif de soutien bronchovasculaire/ cloisons inter-intra-lobulaires*)

PID (Histo): Infiltration (*cellulaire/oedémateuse ou par MEC*) de l'intersitium pulmonaire (*tissu conjonctif de soutien bronchovasculaire/ cloisons inter-intra-lobulaires*)

CONNECTIVITE

Lupus

PR

Sjögren

Sclérodermies

Myopathies inflammatoires

Mixtes/Chevauchement

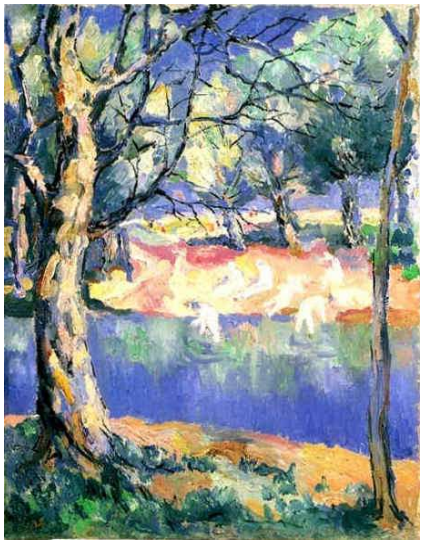
Sarcoïdose

Vascularites

Comment s'orienter devant l'atteinte pulmonaire interstitielle d'une connectivite

B. Hervier
Médecine Interne

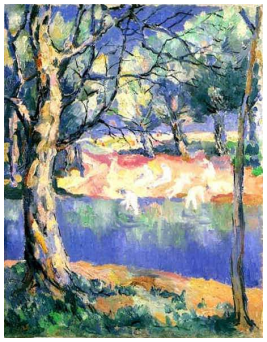
Hôpitaux Universitaires
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL



- Clinique

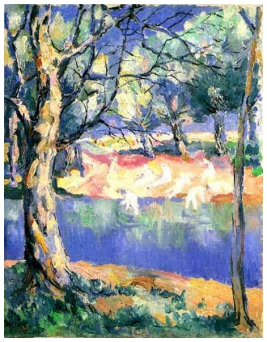
- Immunologie

- Radiologie



Insuffisance cardiaque
Hypersensibilité
Médicamenteuse,
Immunothérapie*
Tumorale
Maladies de surcharge
Pneumoconioses
Affections héréditaires
Lymphoangiomyomatose
Infections chroniques (BK…)

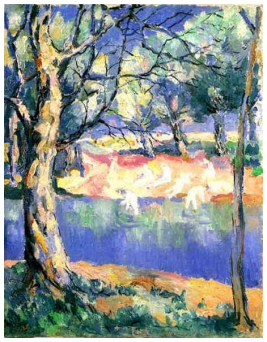
Idiopathique (FPI=PIC, PINS, POC…)



Insuffisance cardiaque
Hypersensibilité
Médicamenteuse,
Immunothérapie*
Tumorale
Maladies de surcharge
Pneumoconioses
Affections héréditaires
Lymphoangiomyomatose
Infections chroniques (BK…)

Connectivites, Vascularites, *Sarcoïdoses, (Histiocytoses)*

Idiopathique (FPI…)

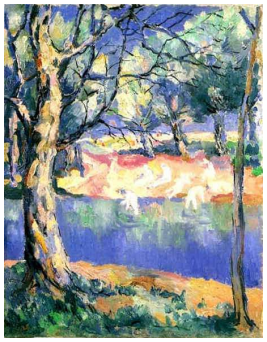


- Contexte
- Mode de survenue

Insuffisance cardiaque
Hypersensibilité
Médicamenteuse,
Immunothérapie*
Tumorale
Maladies de surcharge
Pneumoconioses
Affections héréditaires
Lymphoangiomyomatose
Infections chroniques (BK…)

Connectivites, Vascularites, *Sarcoïdoses, (Histiocytoses)*

Idiopathique (FPI…)



Signes extra-pulmonaires

- Rhumatologique
- Musculaire
- Digestif (RGO)
- Vasculaire (Raynaud)
- Dermatologique
- Sd sec

…

CONNECTIVITE

Lupus

PR

Sjögren

Sclérodermies

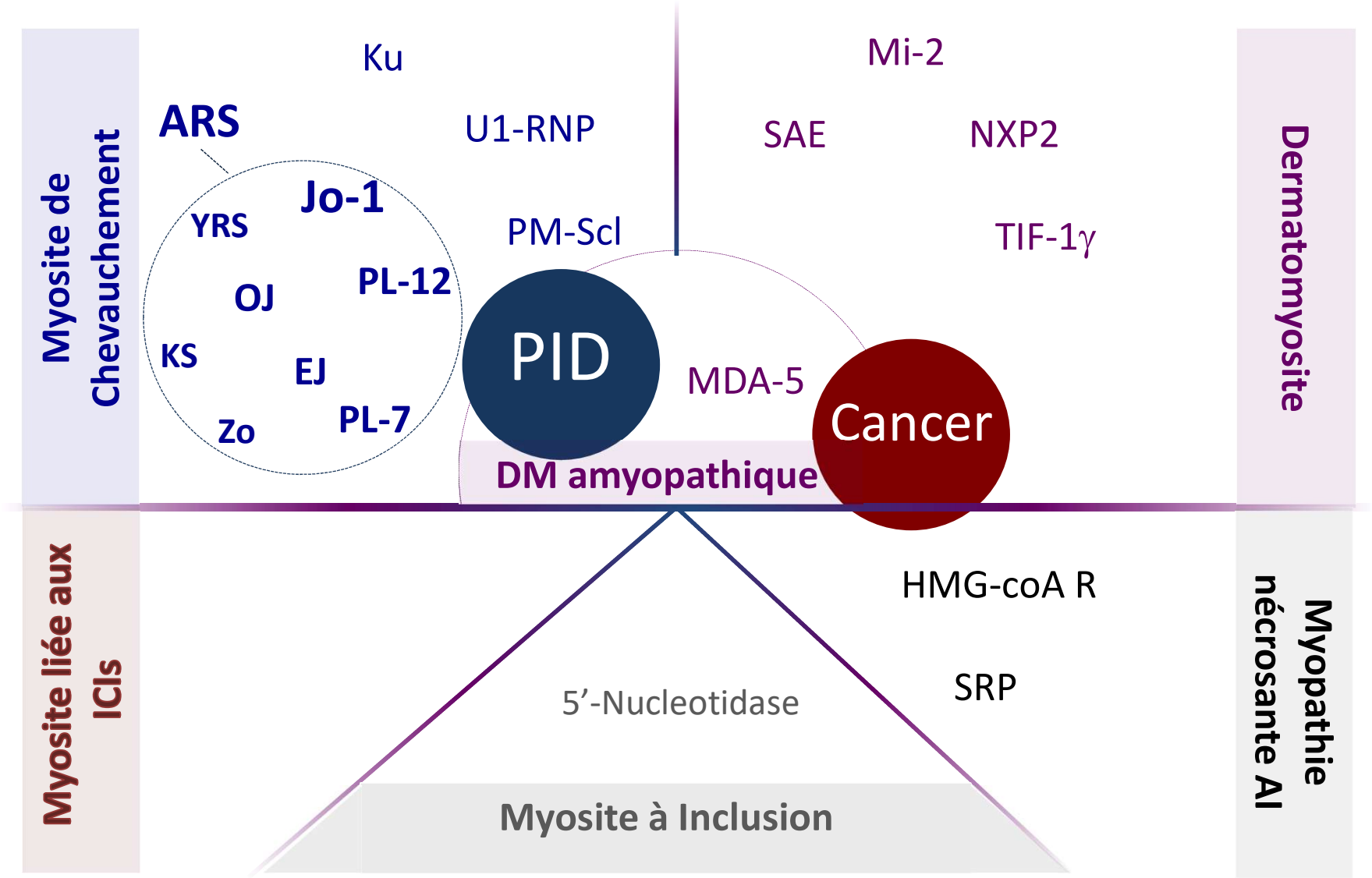
Myopathies inflammatoires

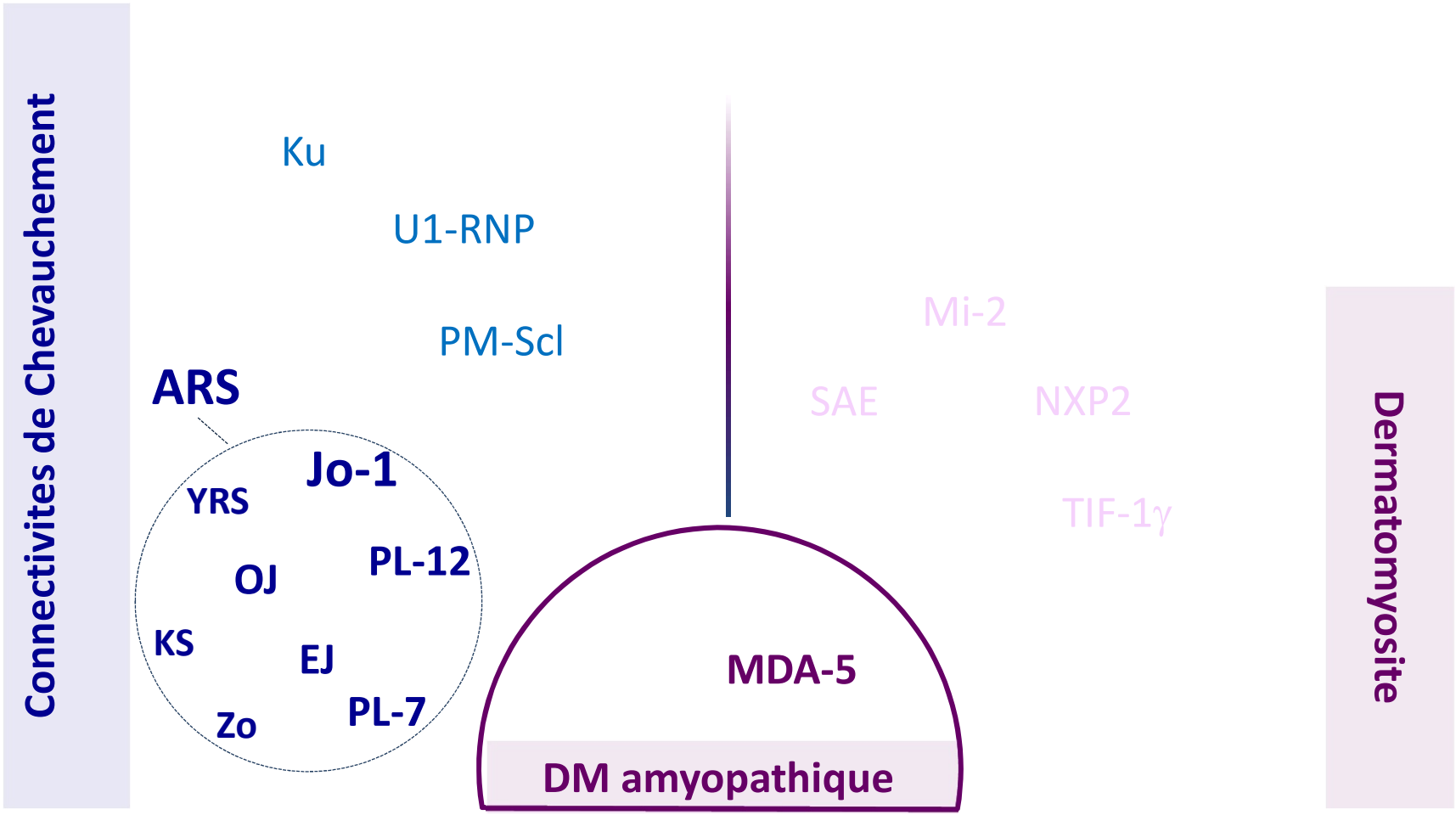
Mixtes/Chevauchement

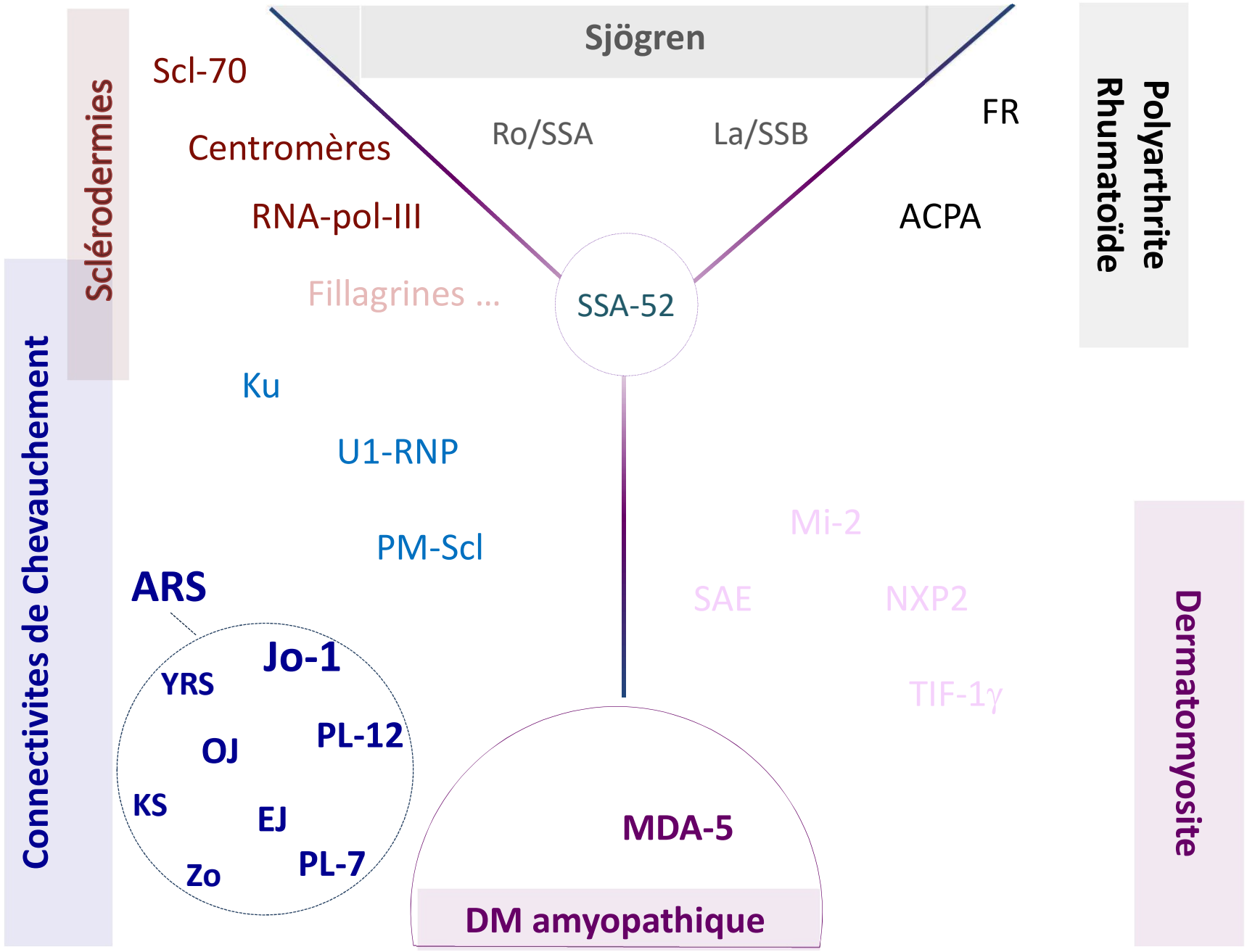
Sarcoïdose

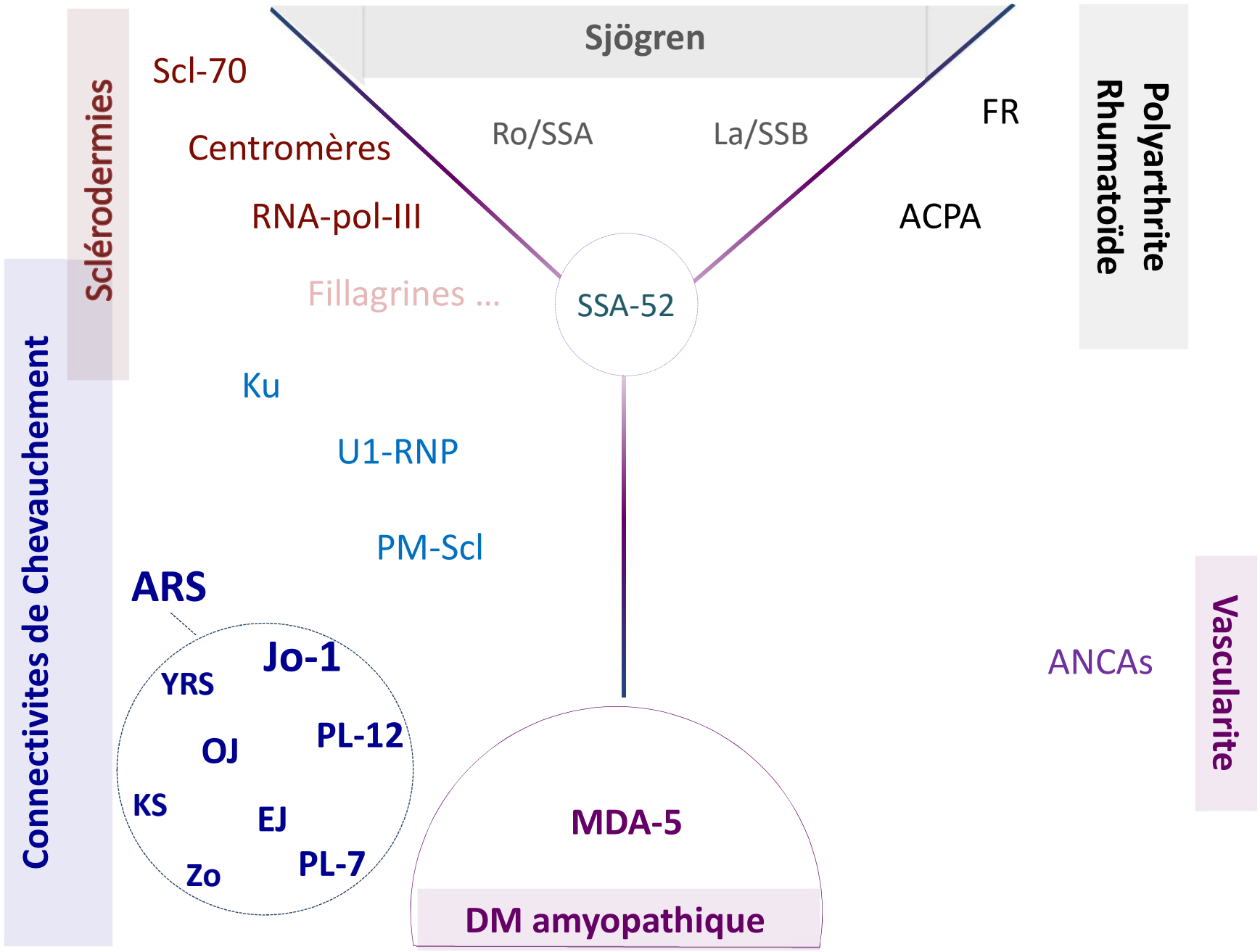
Vascularites

Auto-immunité


Myosite de Chevauchement
Ku
ARS
U1-RNP
Jo-1
YRS
PM-Scl
PL-12
OJ
KS
EJ
PL-7
Zo
PID
MDA-5
Cancer
DM amyopathique
Mi-2
SAE
NXP2
TIF-1γ
Dermatomyosite
Myosite liée aux ICIs
HMG-coA R
SRP
5'-Nucleotidase
Myosite à Inclusion
Myopathie nécrosante AI


Connectivites de Chevauchement
Ku
U1-RNP
PM-Scl
ARS
Jo-1
YRS
PL-12
OJ
KS
EJ
PL-7
Zo
MDA-5
DM amyopathique
Mi-2
SAE
NXP2
TIF-1γ
Dermatomyosite


Sjögren
Scl-70
Centromères
RNA-pol-III
Fillagrines …
Ro/SSA
La/SSB
FR
ACPA
Sclérodermies
Polyarthrite Rhumatoïde
SSA-52
Ku
U1-RNP
PM-Scl
Mi-2
SAE
NXP2
TIF-1γ
ARS
Jo-1
YRS
PL-12
OJ
KS
EJ
Zo
PL-7
Connectivites de Chevauchement
MDA-5
DM amyopathique
Dermatomyosite


Sjögren
Scl-70
Centromères
RNA-pol-III
Fillagrines …
Ro/SSA
La/SSB
FR
ACPA
Sclérodermies
Polyarthrite Rhumatoïde
SSA-52
Ku
U1-RNP
PM-Scl
ARS
Jo-1
YRS
PL-12
OJ
KS
EJ
PL-7
Zo
Connectivites de Chevauchement
ANCAs
Vascularite
MDA-5
DM amyopathique

1e intention

AUTO-IMMUNITE

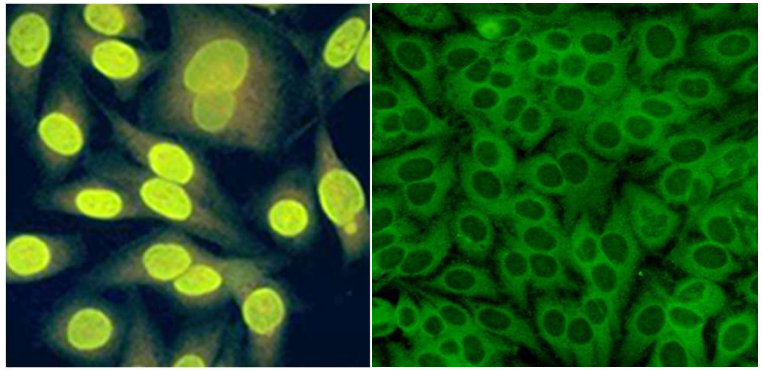
Tube 7ml SEC GEL JAUNE

CONNECTIVITES

- ☒ **Anticorps Antinucléaires/centromères**
- ☒ Anti-ADN natif
- ☒ Anti-Ag nucléaires solubles (SSA, SSB, RNP, SM, Scl70)
- ☐ Anti-Ag de spécificités rares : PCNA, KU, Ribosomes .....
- ☒ Anti-Ag spécifiques de myosites : JO1, PL7, PL12, Mi2, PM/SCL, SRP, NXP2,SAE1/SAE2, OJ, EJ, KS, ZO, HA .
- ☐ Anti-HMGCR
  A justifier par les renseignements cliniques
- ☐ Anti-Ag spécifiques de sclérodermie (RNA pol3, Fibrillarines, NOR90) Centromère A, Th/To,
  A justifier par les renseignements cliniques
- ☐ **Facteurs Rhumatoïdes**
- ☐ **Anti-CCP (Peptides Cycliques Citrullinés)**
- ☐ **Anti-cardiolipides / Anti-Bêta2-GP1 IgG/IgM**

Auto-anticorps spécifiques des myosites

IFI-HEp2



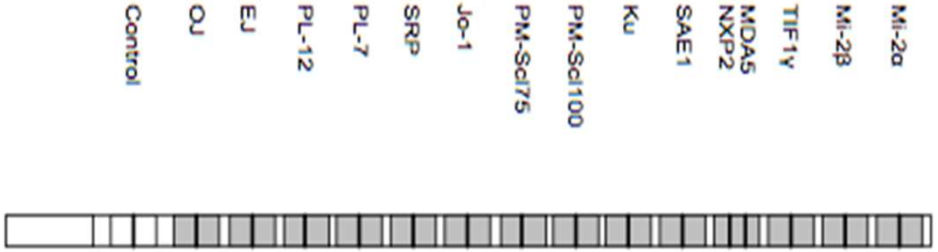
1047 sera: 26% vs 2%

Miyara M, SNFMi 13

Dot linéaire Euro-immun

6 spécificités

15 spécificités



Disponibilités +++

1e intention

AUTO-IMMUNITE

Tube 7ml SEC GEL JAUNE

CONNECTIVITES

- [x] **Anticorps Antinucléaires/centromères**
- [x] Anti-ADN natif
- [x] Anti-Ag nucléaires solubles (SSA, SSB, RNP, SM, Scl70)
- [ ] Anti-Ag de spécificités rares : PCNA, KU, Ribosomes .....
- [x] Anti-Ag spécifiques de myosites : JO1, PL7, PL12, Mi2, PM/SCL, SRP, NXP2,SAE1/SAE2, OJ, EJ, KS, ZO, HA .
- [ ] Anti-HMGCR
  A justifier par les renseignements cliniques
- [ ] Anti-Ag spécifiques de sclérodermie (RNA pol3, Fibrillarines, NOR90) Centromère A, Th/To,
  A justifier par les renseignements cliniques
- [ ] **Facteurs Rhumatoïdes**
- [ ] **Anti-CCP (Peptides Cycliques Citrullinés)**
- [ ] **Anti-cardiolipides / Anti-Bêta2-GP1 IgG/IgM**

Tansley SL, Rheumatology 2020

2e intention

AUTO-IMMUNITE

Tube 7ml SEC GEL JAUNE

CONNECTIVITES

- ☐ **Anticorps Antinucléaires/centromères**
- ☐ Anti-ADN natif
- ☐ Anti-Ag nucléaires solubles (SSA, SSB, RNP, SM, Scl70)
- ✚ Anti-Ag de spécificités rares : PCNA, KU, Ribosomes .....
- ☐ Anti-Ag spécifiques de myosites : JO1, PL7, PL12, Mi2, PM/SCL, SRP, NXP2,SAE1/SAE2, OJ, EJ, KS, ZO, HA .
- ☐ Anti-HMGCR
  A justifier par les renseignements cliniques
- ✚ Anti-Ag spécifiques de sclérodermie (RNA pol3, Fibrillarines, NOR90) Centromère A, Th/To,
  A justifier par les renseignements cliniques
- ✚ **Facteurs Rhumatoïdes**
- ✚ **Anti-CCP (Peptides Cycliques Citrullinés)**
- ☐ **Anti-cardiolipides / Anti-Bêta2-GP1 IgG/IgM**

✚ ANCAs (P- / MPO)

Si Spécificités <0

Si Spécificités <0
En 1. Si Clinique +

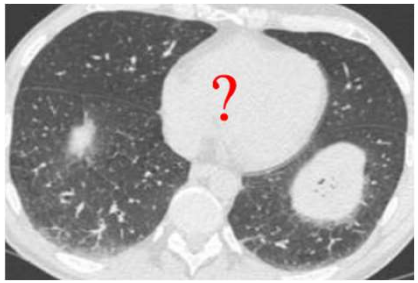
En 1. Si Clinique +
ou pattern PID

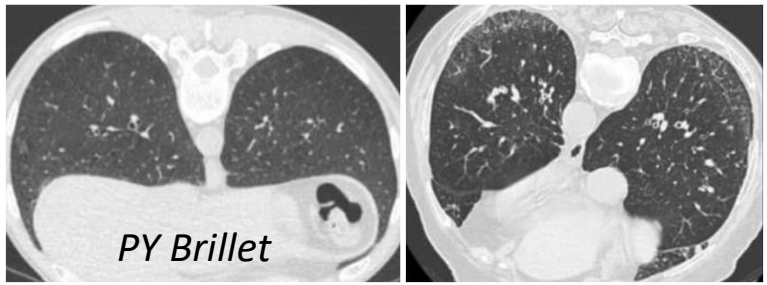
En 1. Si Clinique +
ou pattern PID

Scanner thoracique +++

Scanner thoracique +++

Scanner en pro-cubitus ?





Eliminer artéfacts
Formes minimes
Formes postéro-basales

Scanner injecté ?

NON
Car augmente densité pulmonaire

Scanner low-dose ?

Mauvaise résolut°
NON: Diagnostic
OUI (?): Surveillance
???: Dépistage

Scanner thoracique +++

- **Lésions élémentaires (prédominantes)**
- **Topographie**
- **Lésions associées ?**

Vs **idiopathique:**

- **Associations ++**
- **Exubérant (+ diffus)[1]**

1. Chung JH, JCAT 2021

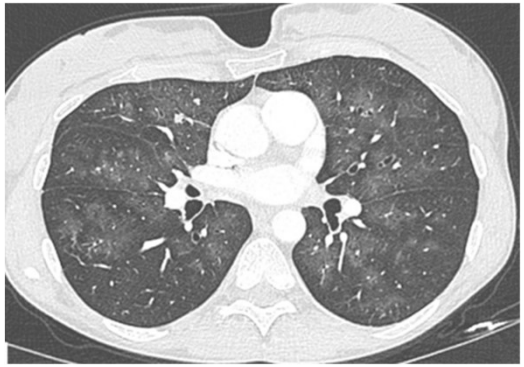
Scanner thoracique +++

- **Lésions élémentaires (prédominantes)**
- **Topographie**
- **Lésions associées ?**

Lésions (et contexte) orientant d'emblée

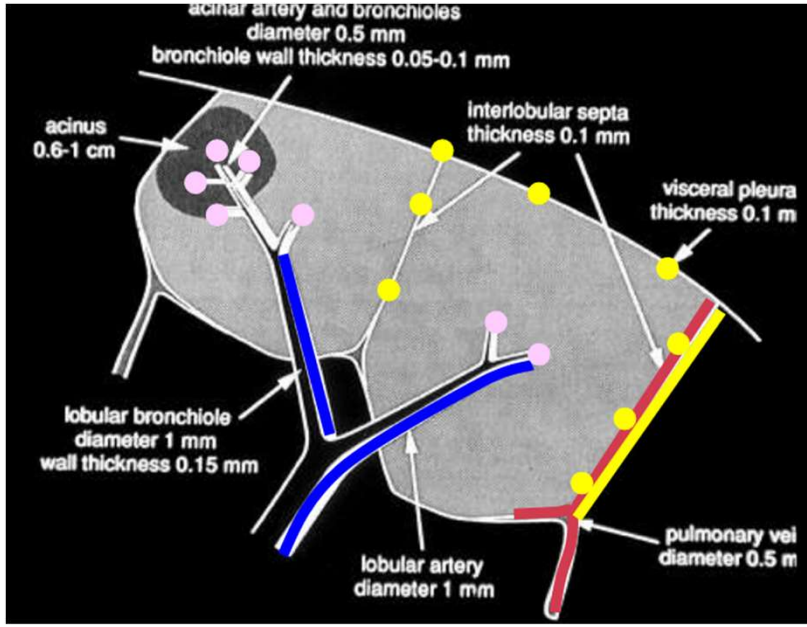
- OAP

- HIA



Lésions élémentaires

Topographie



- Exemple: micronodules
  - **Périlobulaire**
  - **Centrolulaire**
  - **Centro et périlobulaire**

Interstitium périphérique

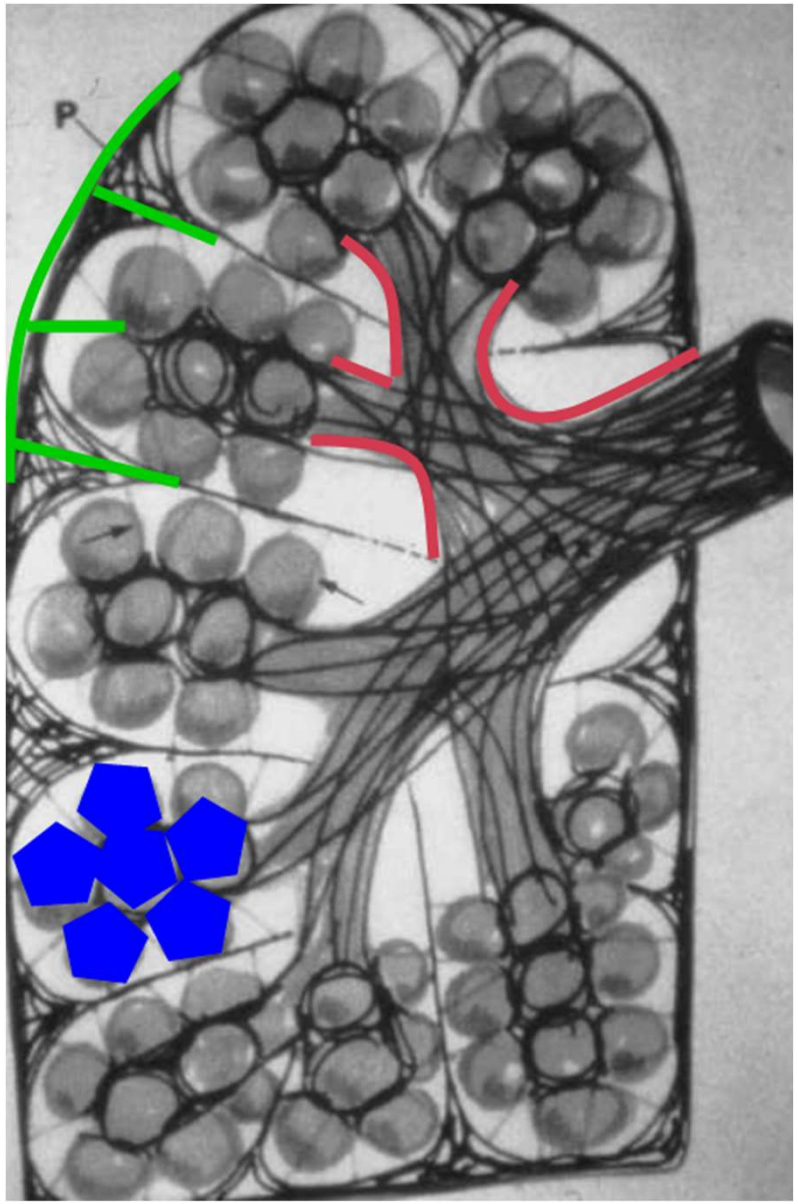
- Fibrose sous-pleurale
- Micronodules sous-pleuraux
- Epaississment septa interlobulaires

…

Interstitium lobulaire

- Réticulations intra-lobulaires
- Verre dépoli
- Condensations
- Rayon de miel

…



Interstitium péri-broncho-vasculaire

- Epaississement péri-bronchovasculaire

Nodules, Micronodules

• **Centro-lobulaires** (bronchioles, artérioles)	Inf°, Tabac, HS, GPA…
• **Peri-lobulaires** (lymphatiques hématogène)	**Sarcoïdose**, LNH, Kaposi… Milaires (BK, K)
• **En amas**	BK, **Sarcoïdose**

Nodules, Micronodules

• **Centro-lobulaires** (bronchioles, artérioles)	Inf°, Tabac, HS, GPA…
• **Peri-lobulaires** (lymphatiques hématogène)	**Sarcoïdose**, LNH, Kaposi… Milaires (BK, K)
• **En amas**	BK, **Sarcoïdose**

Sarcoïdose

Nodules (Galaxie)

Micronodules

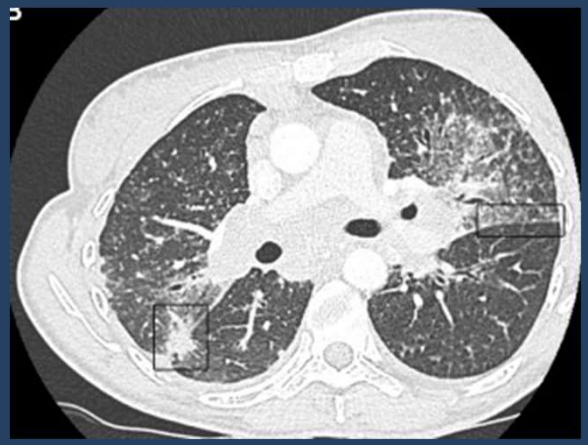
(lymphatiques, en amas)

Epaississement péribroncho-vasculaires

…

Adénopathies bilatérales non compressives

Verre dépoli, Fibrose...
-> Lobes supérieurs ++



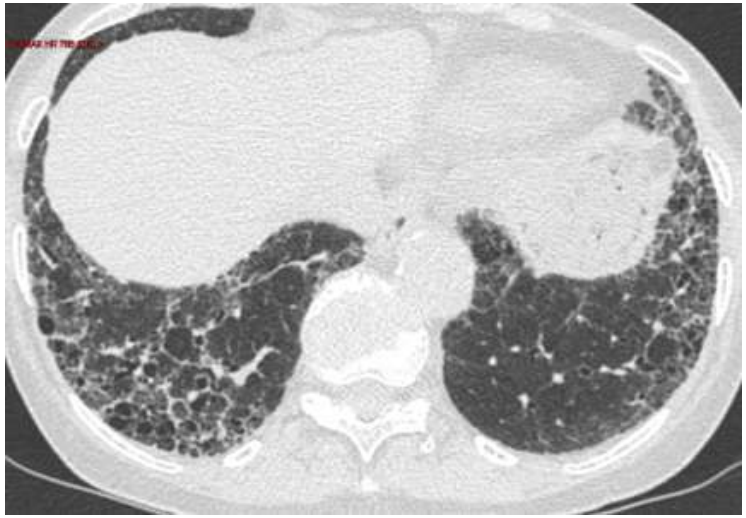
Pattern de PIC

Rayon de Miel

FPI

- Sous pleural, basal

- PAS d'autres lésions élémentaires



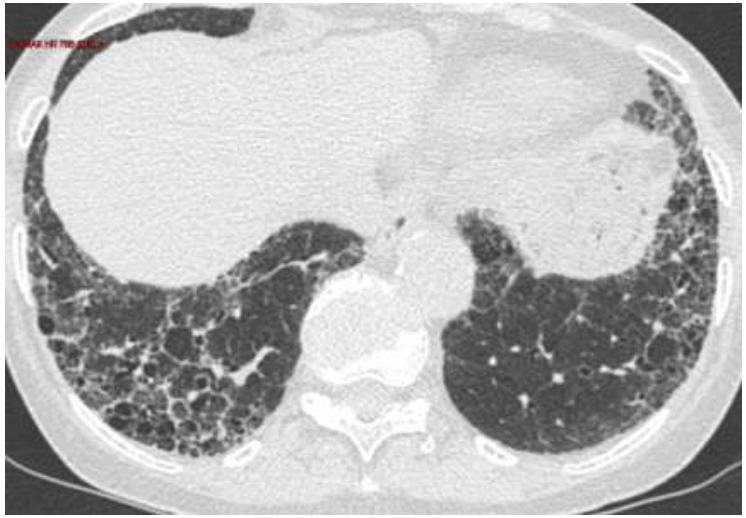
Pattern de PIC

Rayon de Miel

FPI

- Sous pleural, basal

- PAS d'autres lésions élémentaires



PR

L. Klareskog, KI, Stockholm
PA Juge, NEJM 2019

Vascularite ANCA

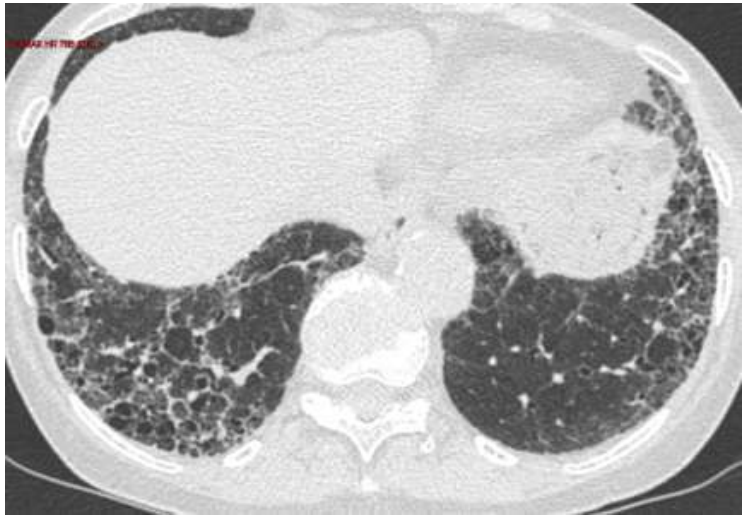
Pattern de PIC

Rayon de Miel

FPI

- Sous pleural, basal

- PAS d'autres lésions élémentaires



PR

L. Klareskog, KI, Stockholm
PA Juge, NEJM 2019

Vascularite ANCA

- FPI + ANCA <-> AAV + PID ???
- MPO
- + Agé, HPNE, F. gravité

Hervier B ARD 2009, Maillet T JAI 2020, Matsuda Sci Rep 2021

Pattern de PO

Condensations
Souvent multiples

Halo inversé/Atoll

DM (-MDA-5^{+})

SAS* (> *non-Jo-1*) >
Autres Myosites
chevauchement

**Debray MP, Eur J rad 2015*

Pattern de PO

Condensations
Souvent multiples

Halo inversé/Atoll

DM (-MDA-5^{+})

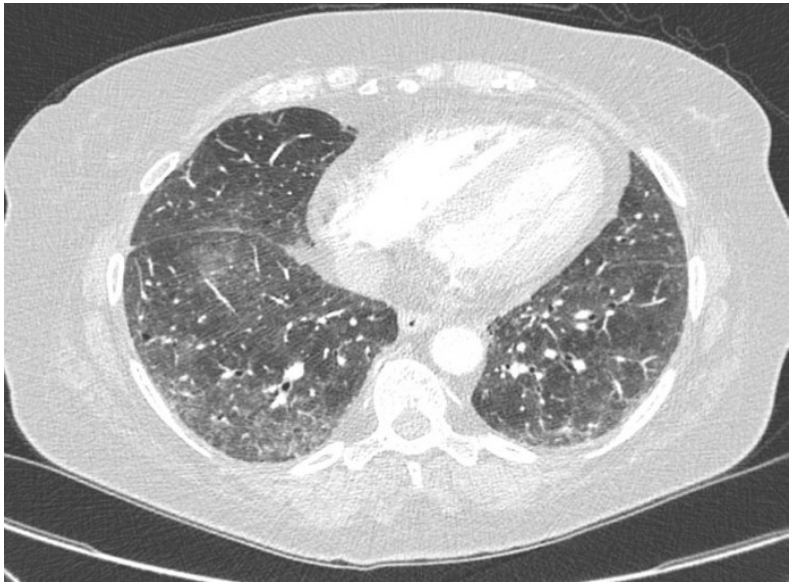
SAS* (> *non-Jo-1*) >
Autres Myosites
chevauchement

- RP-ILD ++
- Amyopathique
- TVO (distal)
- LBA panaché

Pattern de PINS

Verre dépoli
Réticulations intra-lobulaires

Respect espace ss pleural



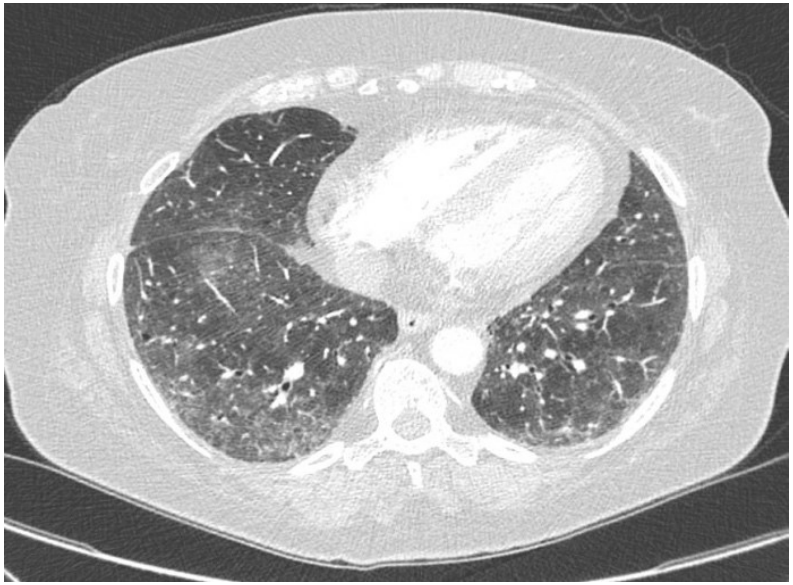
Pattern de PINS*

Non spécifique

Pattern de PINS

Verre dépoli
Réticulations intra-lobulaires

Respect espace ss pleural

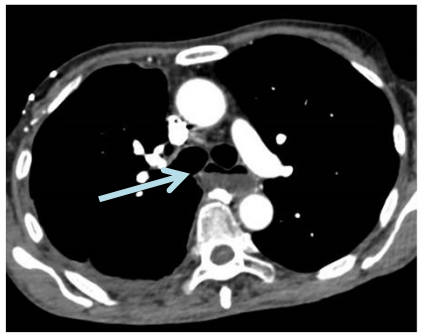


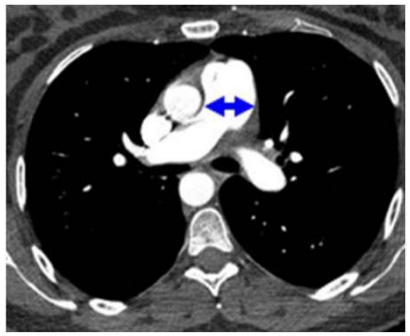
- Sclérodermies
- Sjögren
- SAS*, Sd de chevauchement

**Debray MP, Eur J rad 2015*

Scanner thoracique : particularités

- HT(A)P, MVO
- Dilat° Oesophage





- Sclérodermies
- Sd chevauchement

- Emphysème

- Sclérodermies
- Sd chevauchement

Cottin V, A&R 2010

- Pneumomédiastin

- DM-MDA5+

Xiaolei M, Clin Rheum 2015

Scanner thoracique : particularités

Atteintes voies aériennes

Distales: Aspect en mosaïque (Piégeage)

- **Sjögren**
- **PR**

Scanner thoracique : particularités

Atteintes voies aériennes

Distales: Aspect en mosaïque (Piégeage)

- **Sjögren**
- **PR**

Scanner en expiration ++

Bronchiolite constrictive (histo)

VEMS < 50%
VR/CPT > 140%

Devouassoux G, ERJ 2009

Scanner thoracique : particularités

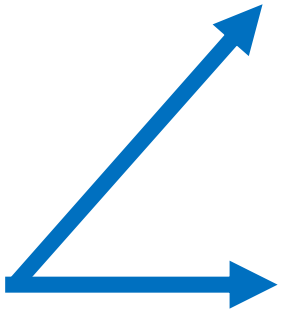
- **Microkystes & kystes**

Pattern de PIL

Réticulations intra-lobulaires
Verre dépoli)
Kystes périvasculaires

Pattern de PIL

Réticulations intra-lobulaires
Verre dépoli)
Kystes périvasculaires



Sd chevauchnt (RNP^{+})*

Sjögren**

- LBA lymphocytaire
- Anapath

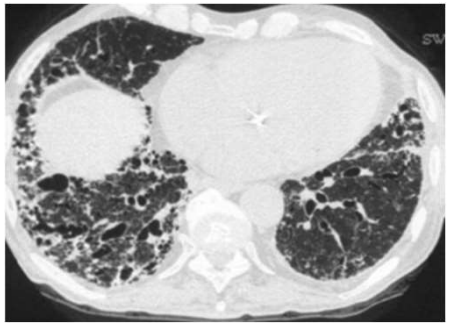
*Lhote R, J Clin Rheum 2019, 26%
** Luppi F, ERR 2020, <10%

Lésions de Fibrose (irréversible)

Fibrose

- Epaississement septal fibreux, avec distorsion

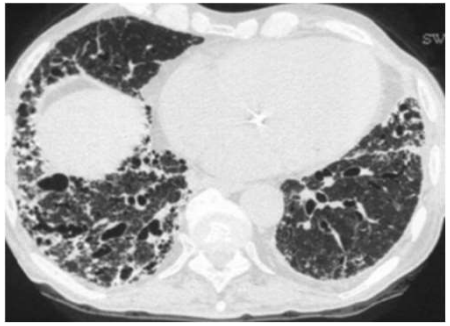
- Opacités réticulaires
  avec bronchectasies par traction



Fibrose

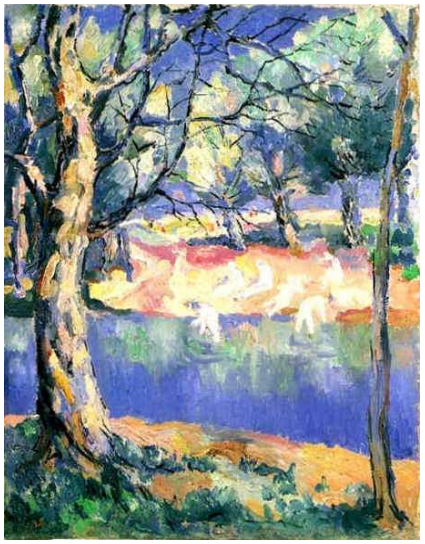
- Epaississement septal fibreux, avec distorsion

- Opacités réticulaires
  avec bronchectasies par traction



Non spécifique, irréversible

- Rayon de miel (terminal)

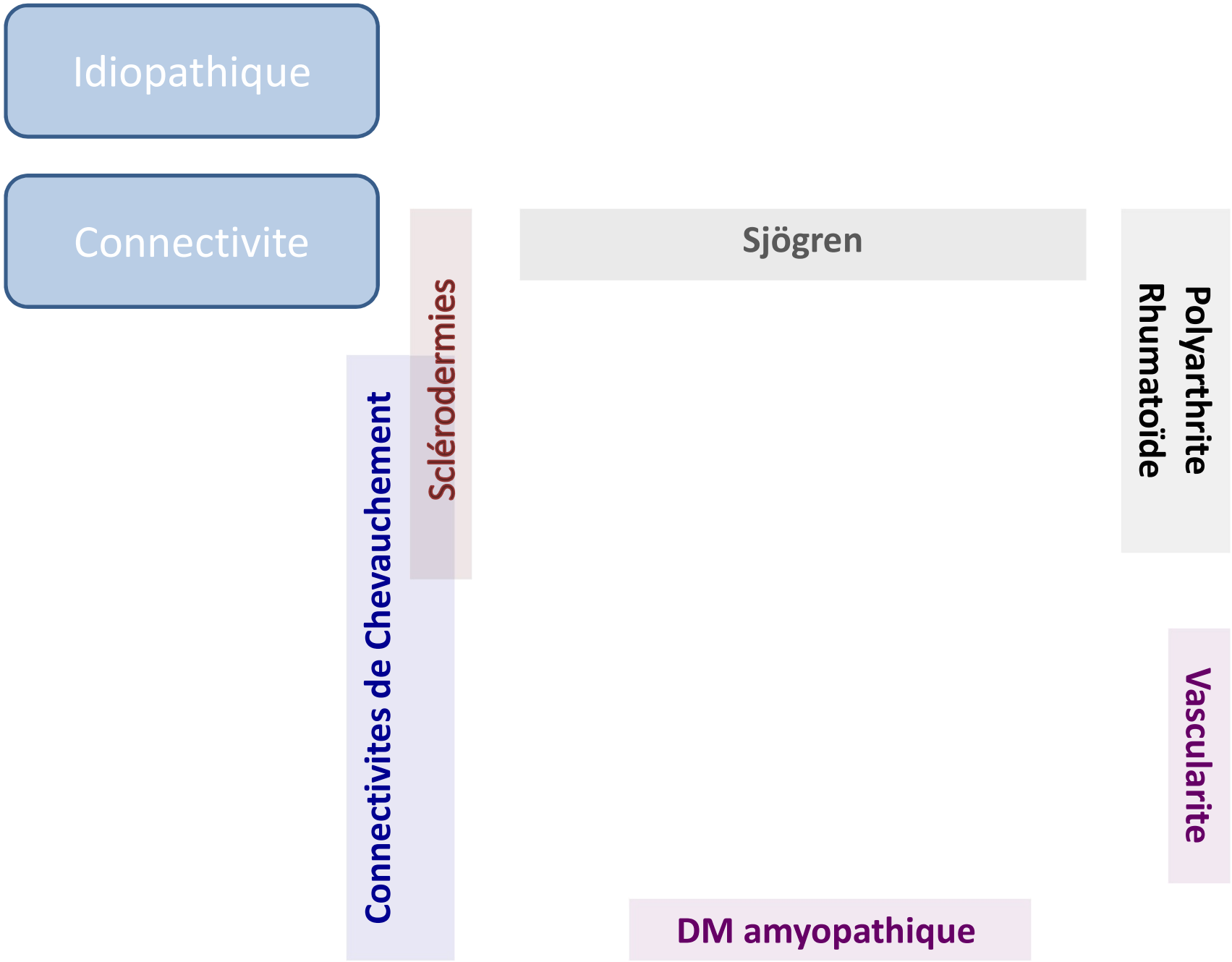


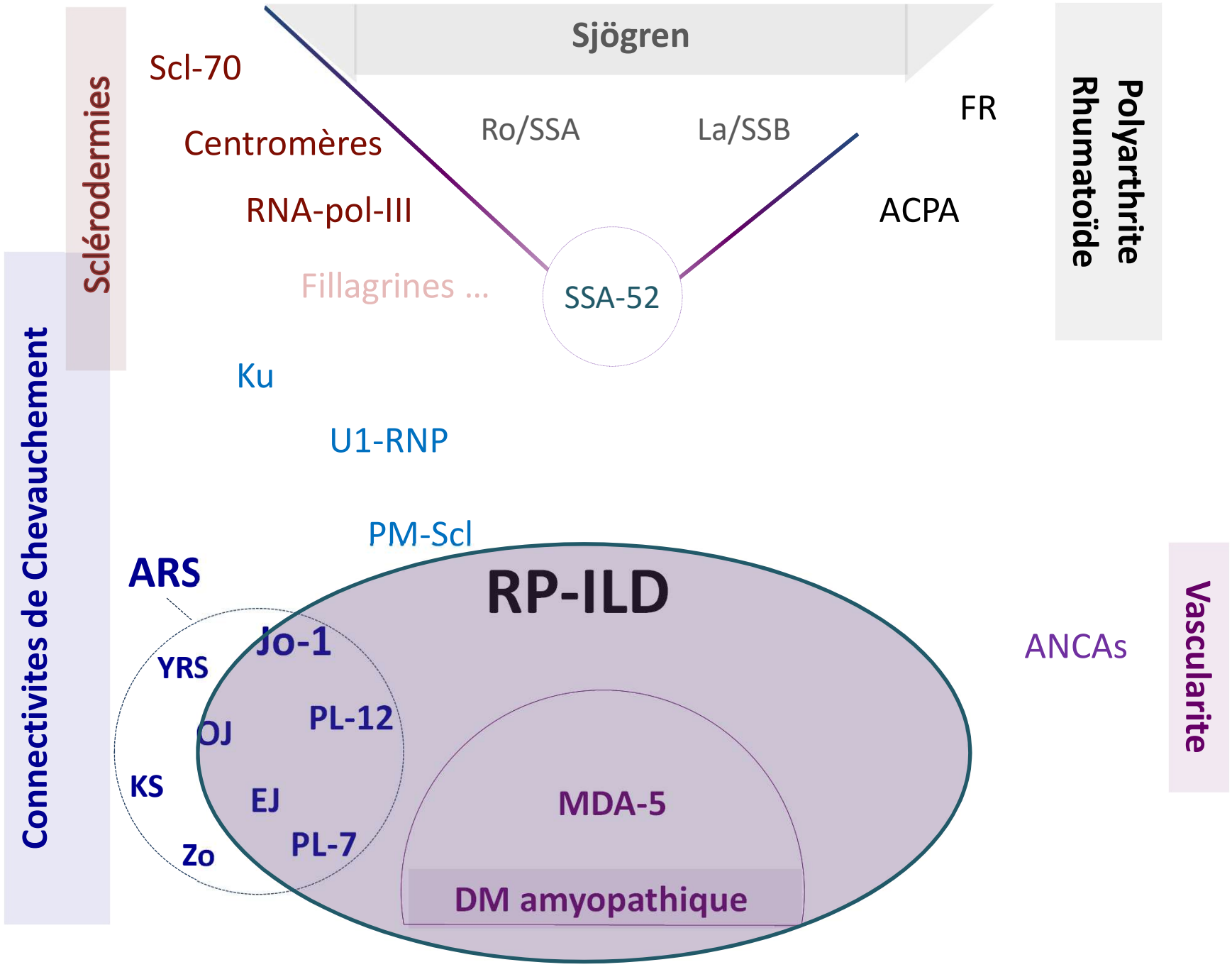
EN RESUME

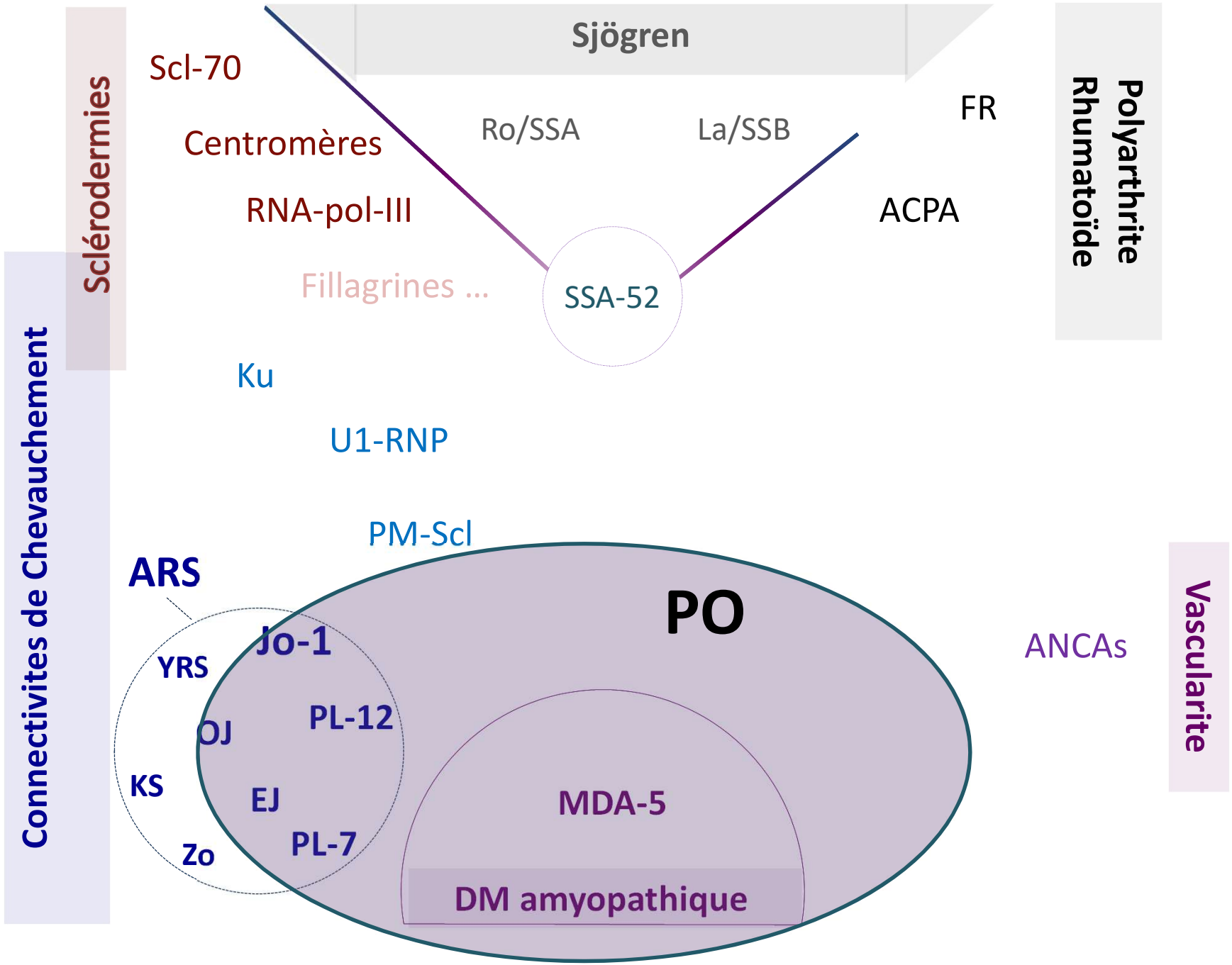
- Clinique

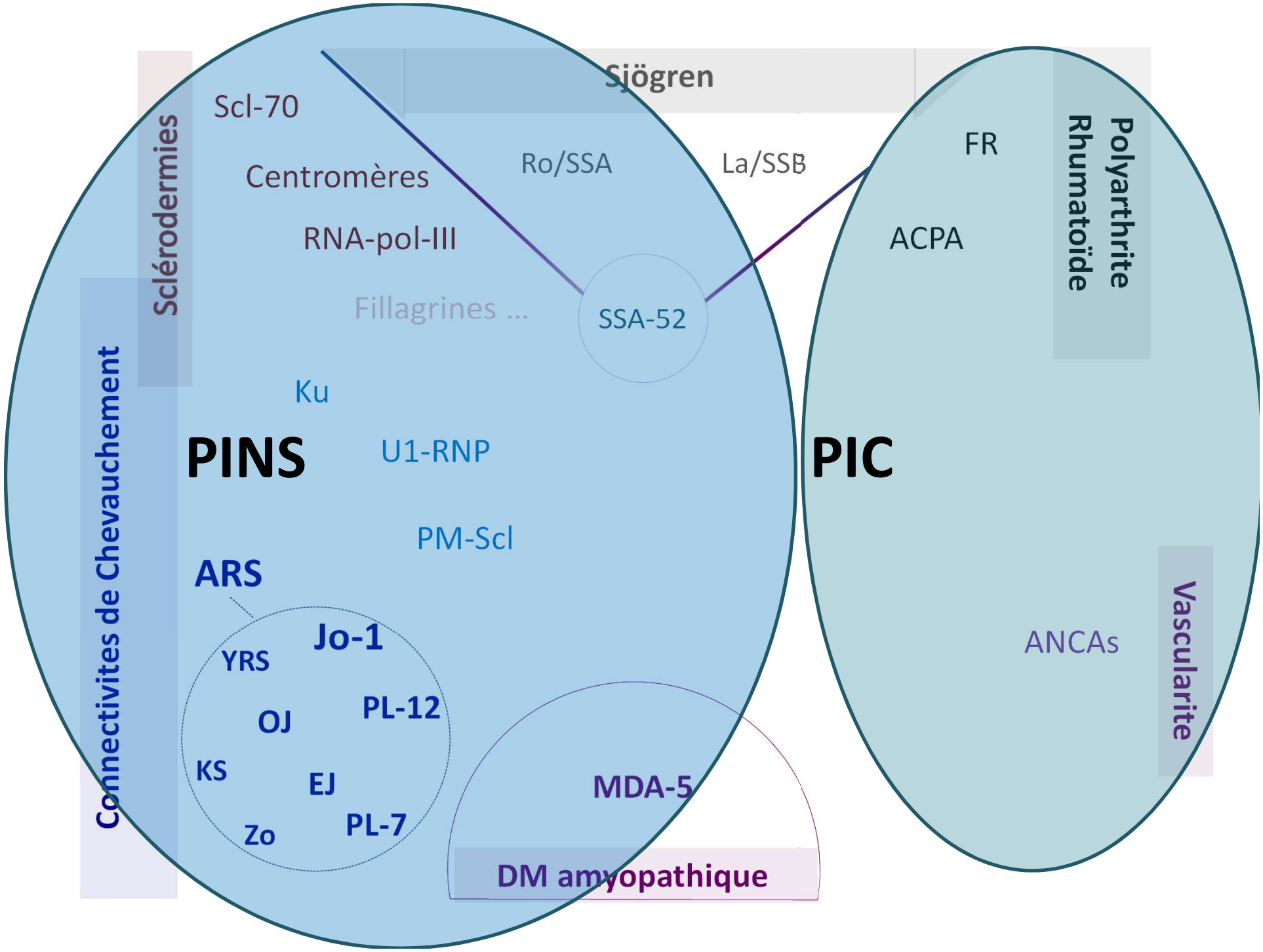
- Immunologie

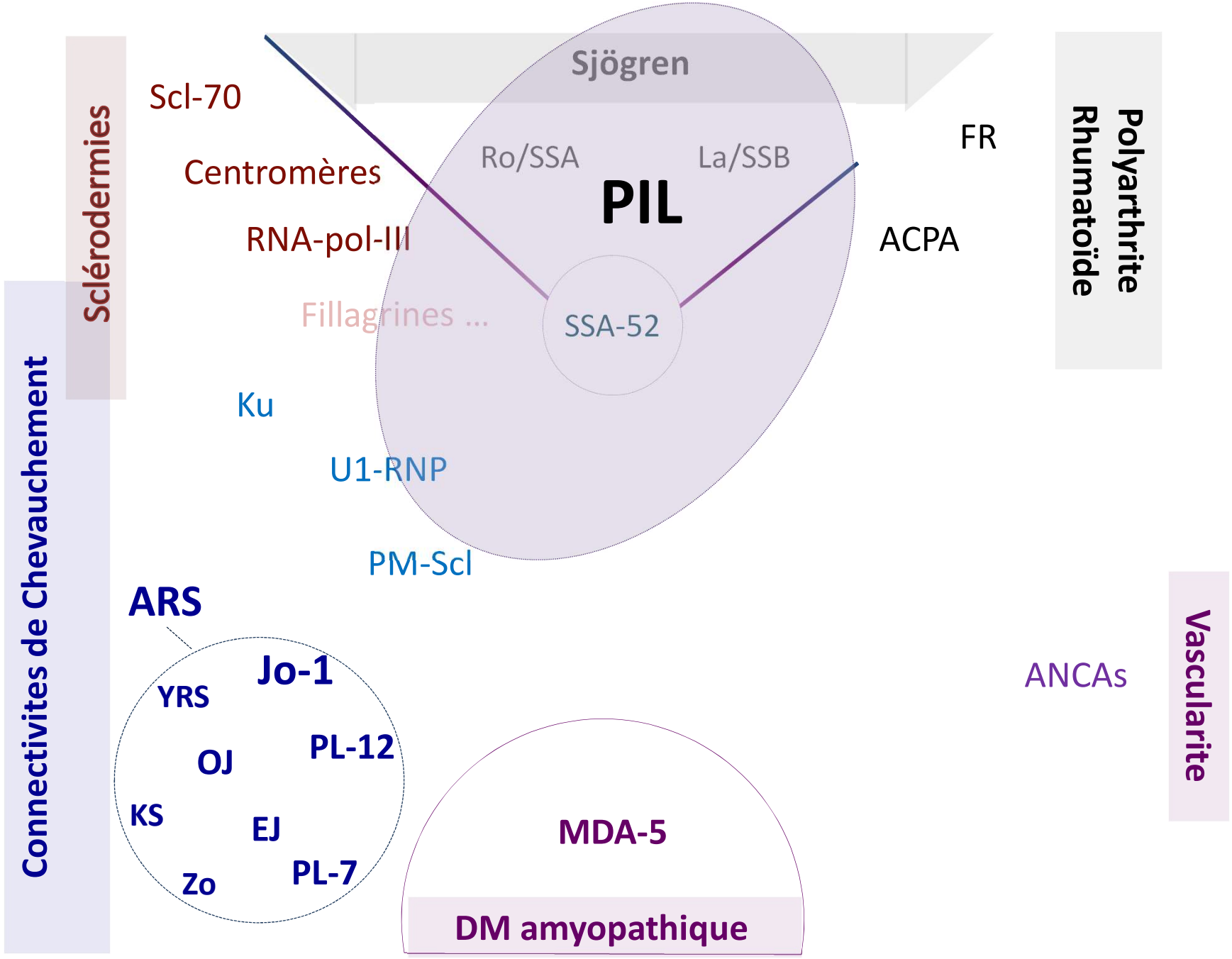
- Radiologie

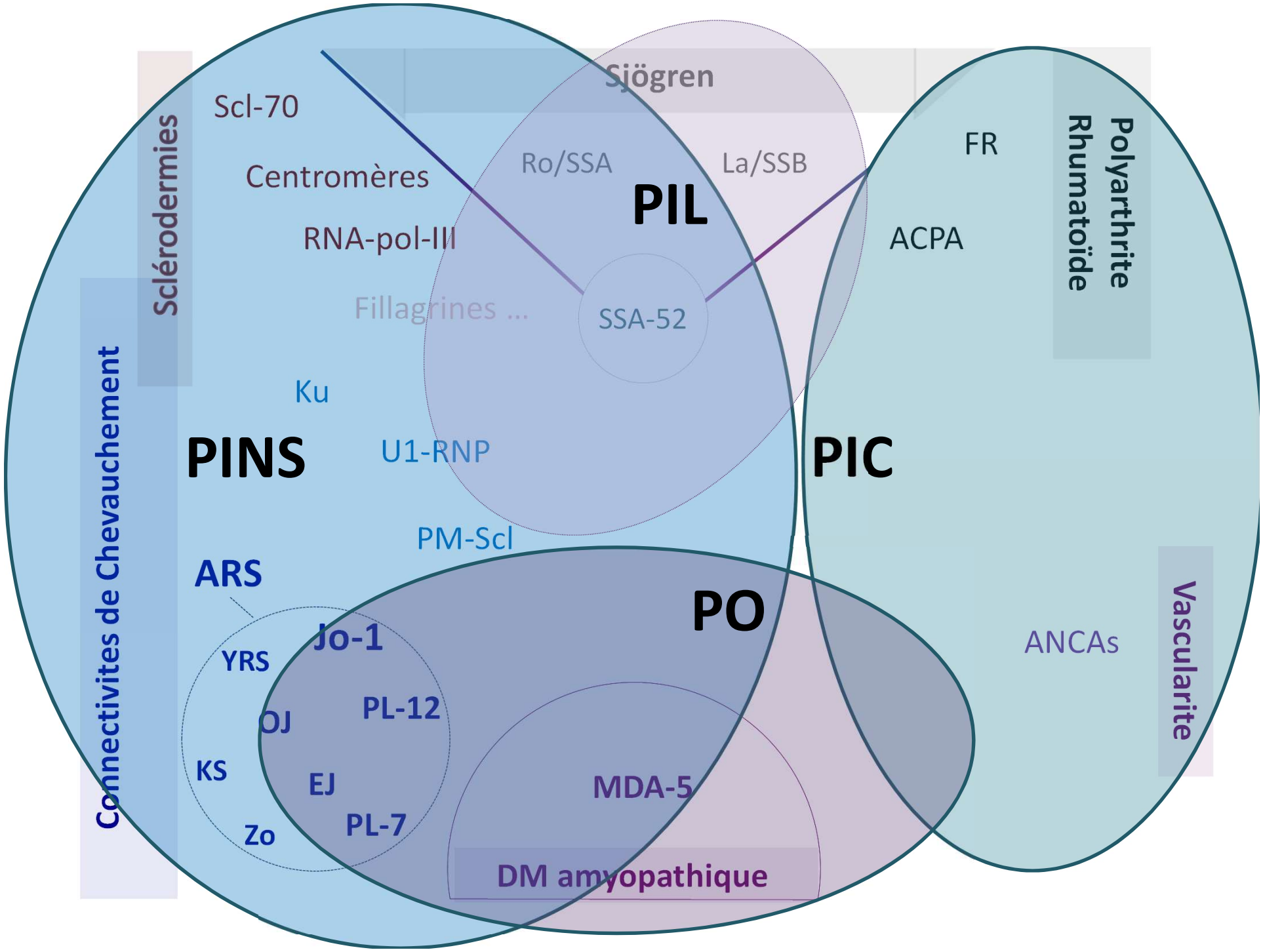

Idiopathique
Connectivite
Polyarthrite Rhumatoïde
Sjögren
Sclérodermies
Vascularite
Connectivites de Chevauchement
DM amyopathique


Sjögren
Scl-70
Centromères
RNA-pol-III
Fillagrines …
Ro/SSA
La/SSB
SSA-52
FR
ACPA
Polyarthrite Rhumatoïde
Sclérodermies
Connectivites de Chevauchement
Ku
U1-RNP
PM-Scl
ARS
RP-ILD
Jo-1
YRS
PL-12
OJ
KS
EJ
PL-7
Zo
MDA-5
DM amyopathique
ANCAs
Vascularite


Sjögren
Scl-70
Centromères
RNA-pol-III
Fillagrines …
Ro/SSA
La/SSB
SSA-52
FR
ACPA
Sclérodermies
Polyarthrite Rhumatoïde
Connectivites de Chevauchement
Ku
U1-RNP
PM-Scl
ARS
YRS
Jo-1
OJ
PL-12
KS
EJ
PL-7
Zo
PO
MDA-5
DM amyopathique
ANCAs
Vascularite


Sjögren
Scl-70
Sclérodermies
Centromères
Ro/SSA
La/SSB
RNA-pol-III
Fillagrines …
SSA-52
Ku
PINS
U1-RNP
PM-Scl
ARS
Jo-1
YRS
PL-12
OJ
KS
EJ
PL-7
Zo
MDA-5
DM amyopathique
Connectivites de Chevauchement
PIC
FR
Polyarthrite Rhumatoïde
ACPA
ANCAs
Vascularite


Sclérodermies
Scl-70
Centromères
RNA-pol-III
Fillagrines ...
Sjögren
Ro/SSA
La/SSB
PIL
SSA-52
FR
ACPA
Polyarthrite Rhumatoïde
Ku
U1-RNP
PM-Scl
Connectivites de Chevauchement
ARS
Jo-1
YRS
PL-12
OJ
KS
EJ
Zo
PL-7
MDA-5
DM amyopathique
ANCAs
Vascularite


Sjögren
Scl-70
Sclérodermies
Centromères
RNA-pol-III
Fillagrines …
Ro/SSA
La/SSB
PIL
SSA-52
FR
Polyarthrite Rhumatoïde
ACPA
Ku
PINS
U1-RNP
PIC
PM-Scl
ARS
Connectivites de Chevauchement
PO
Jo-1
YRS
PL-12
OJ
KS
EJ
PL-7
Zo
MDA-5
DM amyopathique
ANCAs
Vascularite

	PR	PAM
Fréquence	+/-	-
Survenue	¨C	¨C
Tabac	+	-
Extra-pulm	Rhumato	Rare
Pattern	PIC (Ry Miel)	PIC (Ry Miel)
Auto-AC	FR, ACPA	MPO

	PR	PAM	DM	S
Fréquence	+/-	-	++	
Survenue	¨C	¨C	¨A	
Tabac	+	-	-	
Extra-pulm	Rhumato	Rare	Dermato	
Pattern	PIC (Ry Miel)	PIC (Ry Miel)	PO/ PIA (Cond°)	
Auto-AC	FR, ACPA	MPO	MDA-5	

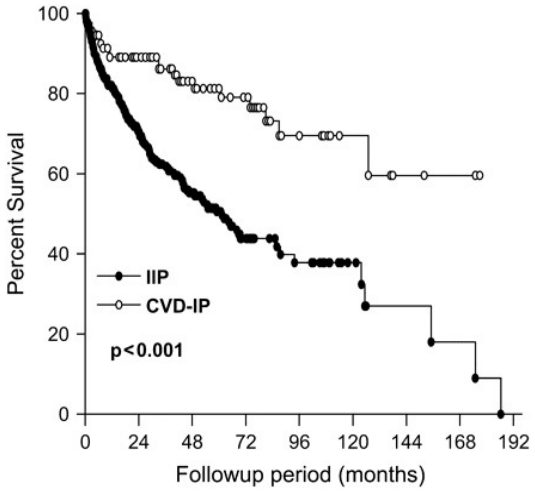
	PR	PAM	DM	SAS-Chevaucht	SSc
Fréquence	+/-	-	++	++	+
Survenue	¨C	¨C	¨A	¨C > A	¨C
Tabac	+	-	-	+	-
Extra-pulm	Rhumato	Rare	Dermato	Muscle, rhum & µvasc	Dermato, µvasc & RGO
Pattern	PIC (Ry Miel)	PIC (Ry Miel)	PO/ PIA (Cond°)	PINS (VD) > PO (Cond°)	PINS (VD)
Auto-AC	FR, ACPA	MPO	MDA-5	Jo-1, PL7-12 RNP, PM-Scl	Scl-70

	PR	PAM	DM	SAS-Chevaucht	SSc	SS
Fréquence	+/-	-	++	++	+	-
Survenue	¨C	¨C	¨A	¨C > A	¨C	¨C
Tabac	+	-	-	+	-	-
Extra-pulm	Rhumato	Rare	Dermato	Muscle, rhum & µvasc	Dermato, µvasc & RGO	Sd sec
Pattern	PIC (Ry Miel)	PIC (Ry Miel)	PO/ PIA (Cond°)	PINS (VD) > PO (Cond°)	PINS (VD)	PINS (VD) > PIL
Auto-AC	FR, ACPA	MPO	MDA-5	Jo-1, PL7-12 RNP, PM-Scl	Scl-70	SSA/B

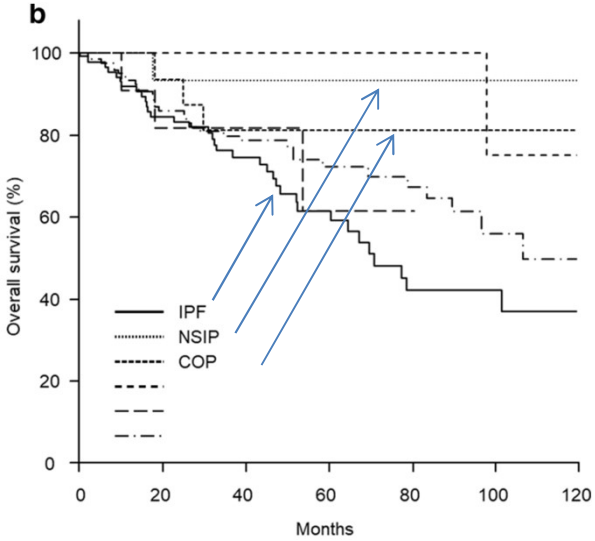
Et alors ?

Et alors ?

- Pronostic
  - **Idiopathique vs Connectivite**
  - **Pattern TDM**
  - Aigu/Sub-aigu vs Chronique
  - Selon auto-anticorps



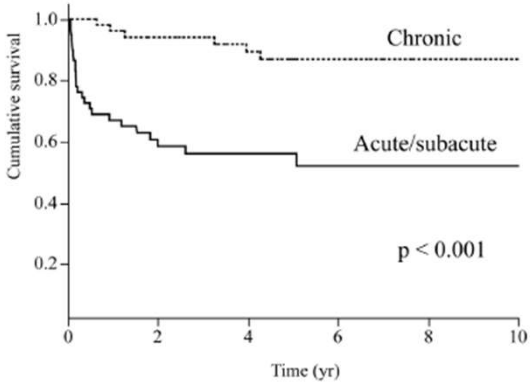
Park JH, AJRCCM 07



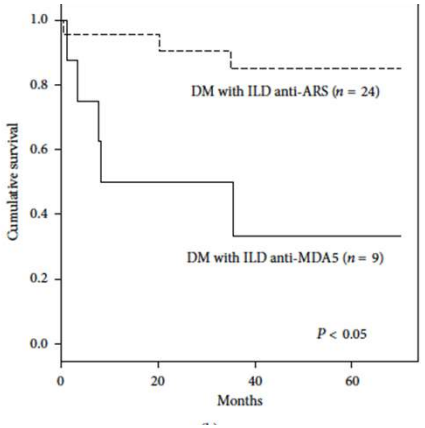
Aoshima Y, BMC Pulm Med 2021

Et alors ?

- Pronostic
  - Idiopathique vs Connectivite
  - Pattern TDM
  - **Aigu/Sub-aigu vs Chronique**
  - **Selon auto-anticorps**



Fijisawa T, PLoS one 2014



Labrador-Horillo M, JIR 14

Et alors ?

- Traitements
  - Dose de corticoïdes
  - Rituximab ?
  - HT(A)P
  - Anti-IL6, Antifibrosants

…

Et alors ?

- Traitements
  - Dose de corticoïdes
  - Rituximab ?
  - HT(A)P
  - Anti-IL6, Antifibrosants

…

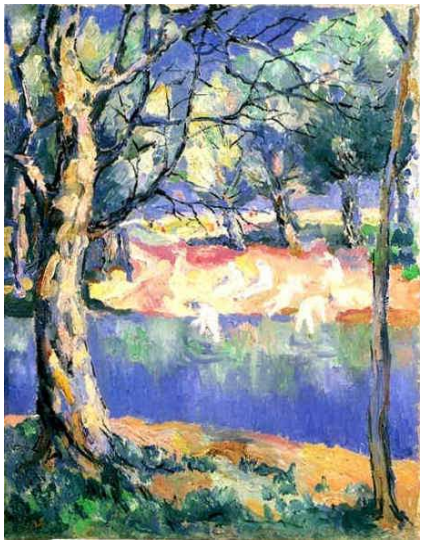
Crise rénale & SSc-RNApol-III^{+}

PAM, PR ? …

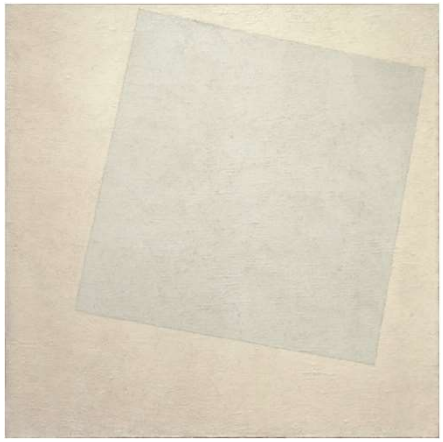
Chevauchement *vs* SSc, Groupe I *vs* III …

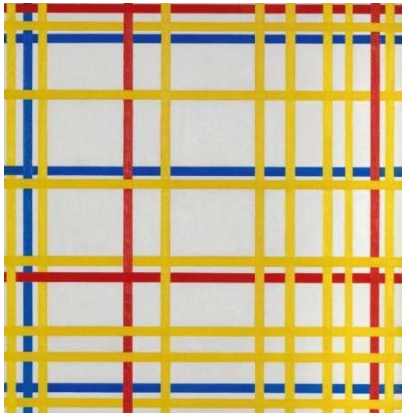
SSc$^{*,\mu}$ …

**Khanna D, Lancet 2020,*
$^{\mu}$ Distler 0 NEJM 2019



Malevitch 1908 & 1918



Kandinski 1903 & 1925

Mondrian 1898 & 1942