

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-214

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES DE RADIOLOGIE

par

Raphaël PAUTRE

Né le 11/03/1988 à Chatenay-Malabry

Présentée et soutenue publiquement le 23/10/2019

**ADENOMEGALIES MEDIASTINALES AU SCANNER THORACIQUE DANS
LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE DIFFUSE : ANALYSE DESCRIPTIVE ET
CORRELATION AUX DONNEES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES.**

Président : Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS

Directeurs de thèse : Monsieur le Professeur Christian AGARD

Monsieur le Docteur Olivier MORLA

Membre du jury : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

J'adresse mes remerciements

A mon jury de thèse :

Monsieur le Professeur Eric Frampas, pour m'avoir aiguillé dans la recherche d'un sujet de thèse, et pour m'avoir permis de travailler dans de bonnes conditions en tant qu'interne dans le service de radiologie centrale.

Monsieur le Professeur Christian Agard, pour m'avoir accompagné et guidé en tant que directeur pour mon travail de thèse et m'avoir permis de redécouvrir la sclérodémie.

Monsieur le Docteur Olivier Morla pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour les conseils et les relectures rigoureuses qui m'ont été d'une grande aide. Merci également pour la formation radiologique enseignée dans les différents stages.

Monsieur le Professeur François-Xavier Blanc, pour votre disponibilité et avoir accepté d'être membre du jury.

Au Pr Celine Bossard, anatomopathologiste, et Aurelie gaultier statisticienne pour leur aide.

Aux professionnels que j'ai rencontrés pendant mon internat :

A tous les praticiens radiologues du CHU pour leur excellente pédagogie et leur sympathie. J'ai une attention toute particulière pour « l'équipe ostéo » Edouard, Pierre-Marie, Axelle et Pierre-Paul avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler.

Au personnel para-médical du service, manipulateurs radio, aides-soignants, ASH qui étaient à la fois d'un grand professionnalisme et agréables au quotidien.

A ma famille :

A mes parents ayant pour m'avoir toujours soutenu et contribué à ma réussite scolaire.

A ma mère, enseignante, qui a fait de moi le premier de ses élèves,

A mon père qui m'a appris que dans l'adversité, le combat est avant tout contre sois-même.

Aux amis :

Mes co-internes, particulièrement ma promotion où a régné les valeurs de l'amitié et de la solidarité pendant ces cinq années.

Mes amis d'externat du KB, dédicacé Kamel et Thomas.

Mon groupe d'ami de première année de médecine « les protistes », pour toutes ces années partagées, et notre état d'esprit qui perdure.

À Laura pour ton soutien, le temps passé ensemble, et les temps à venir.

LISTE DES ABREVIATIONS :

Ac : Anticorps
AAN : Anticorps anti nucléaire
AEG : Altération de l'état général
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CVF : Capacité vitale forcée
EFR: Épreuves fonctionnelles respiratoires
ETT: Echocardiographie trans-thoracique
EULAR: EUropean League Against Rheumatism
FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique
FOGD: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
HTP : Hypertension Pulmonaire
LBA : Lavage Broncho-alvéolaire
MVOP : Maladie veino-occlusive pulmonaire
PIC : Pneumopathie interstitielle commune
PID : Pneumopathie interstitielle diffuse
PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique
PNE : Polynucléaires éosinophiles
PNN : Polynucléaires neutrophiles
RGO : Reflux gastro-œsophagien
ScS : Sclérodémie systémique
IC 95 : Intervalle de confiance à 95%

SOMMAIRE

Serment d'Hippocrate.....	2
Remerciements	3
Liste des abréviations.....	4
Sommaire.....	5
Péambule.....	6
Introduction.....	9
I La sclérodermie systémique.....	9
I.1 Physiopathologie.....	9
I.2 Epidémiologie.....	9
I.2.1 Prévalence.....	9
I.2.2 Terrain.....	9
I.2.3 Facteurs de risques.....	9
I.3 Pronostic.....	10
I.4 Diagnostic de la ScS.....	10
I.4.1 Symptômes et complications.....	10
I.4.1.1 Le phénomène de Raynaud.....	10
I.4.1.2 Atteinte cutanée.....	11
I.4.1.3 Atteintes de l'appareil locomoteur.....	11
I.4.1.4 Atteinte digestive.....	11
I.4.1.5 Crise rénale sclérodermique	12
I.4.1.6 Atteinte cardiaque	12
I.4.1.7 Hypertension pulmonaire (HTP).....	12
I.4.2 Examens complémentaires (hors PID)	13
I.4.2.1 Bilan Immunologique.....	13
I.4.2.2 Scanner thoracique.....	14
I.4.2.2.1 Atteinte oesophagienne au scanner.....	14
I.4.2.2.2 MVOP.....	14
I.4.2.3 autres examens.....	14
I.4.3 Diagnostic positif selon l' <i>American college of rheumatology</i> et l' <i>European League Against Rheumatism</i>	14
II Pneumopathie interstitielle dans la sclérodermie.....	15
II.1 Physiopathologie.....	15
II.2 Epidémiologie.....	16
II.3 PID au scanner thoracique.....	16
II.3.1 Lésions élémentaires et distribution de la PID.....	17
II.3.2 Présentation des <i>patterns</i> de PID dans la ScS.....	19
II.3.2.1 PIC.....	19
II.3.2.1.1 Généralités.....	18
II.3.2.1.2 Diagnostic.....	19
II.3.2.2 PINS.....	19
II.3.2.2.1 Généralités.....	19
II.3.2.2.2 Diagnostic.....	20
II.3.3 Signification des différentes lésions élémentaires de la PINS.....	20
II.3.4 Méthodes d'évaluation de la PID de la ScS.....	21
II.4 Autres examens complémentaires de la PID.....	23
II.4.1 EFR.....	23
II.4.2 LBA.....	23
II.4.3 Biopsie pulmonaire.....	24

II.5 Traitement de la PID.....	24
III Adénomégalies médiastinales.....	24
III.1 Généralités.....	24
III.1.1 Le système ganglio-lymphatique.....	24
III.1.2 Anatomie ganglionnaire.....	25
III.1.3 Aires ganglionnaires médiastinales.....	26
III.1.4 Drainage lymphatique.....	27
III.1.4.1 Drainage de la lymphe du poumon au médiastin.....	27
III.1.4.2 Drainage de la lymphe du médiastin.....	27
III.1.4.3 Drainage lymphatique oesophagien.....	30
III.1.5 Physiopathologie générale des adénomégalies.....	31
III.2 Adénomégalies médiastinales au scanner.....	32
III.2.1 Définition d'une adénomégalie au scanner.....	31
III.2.2 Adénomégalies médiastinales dans la ScS.....	31
III.2.2.1 Prévalence des adénomégalies médiastinales dans la ScS.....	31
III.2.2.1.1 Prévalence des adénomégalies dans la ScS toutes formes confondues, avec ou sans PID.....	31
III.2.2.1.2 Prévalence des adénomégalies chez les patients atteints de PID.....	32
III.2.2.1.3 Prévalence des adénomégalies chez les patients sans PID.....	32
III.2.2.2 Signification des adénomégalies médiastinales dans la ScS.....	32
III.2.2.3 Caractéristiques des adénomégalies médiastinales dans la ScS.....	33
Matériels et méthodes.....	35
I Population.....	35
II Recueil des données et paramètres étudiés.....	35
III Protocole d'imagerie.....	36
IV Evaluation des ganglions :	36
IV.1 Evaluation des ganglions au scanner initial.....	36
IV.3 Evaluation du métabolisme ganglionnaire	37
V Pneumopathie interstitielle	37
V.1 Détermination du <i>pattern</i>	37
V.2 Etendue de la PID.....	38
V.2.1 Extension de la PID selon un score semi-quantitatif.....	38
V.2.2 Extension selon le score de Goh	40
VI Dilatation oesophagienne.....	40
VII Evaluation temporelle.....	41
VII.1 Evaluation des adénomégalies dans le temps.....	41
VII.2 Evolution de la PID dans le temps :	41
VII Méthodologie statistique.	41
Résultats.....	42
I Caractéristiques détaillées de la population.....	42
I.1 Caractéristiques épidémiologiques.....	42
I.2 Caractéristiques immunologiques	42
I.3 Caractéristiques clinico-biologiques et complications	42
I.4 Caractéristiques ganglionnaires	43
I.4.1 Nombre d'adénomégalie(s) par patient.....	43
I.4.2 Localisations ganglionnaires	44
I.4.3 Taille des adénomégalies.....	45
I.5 Pneumopathie interstitielle	45
I.5.1 Caractéristiques de la PID.....	45
I.5.2 Autres anomalies du parenchyme pulmonaire	46
I.6 Dilatation œsophagienne.....	46

I.7 TEP-scanner.....	46
I.8 Histologie ganglionnaire.....	47
II Etude comparative.....	48
II.1 Introduction.....	48
II.2 Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques dans les groupes « avec » et « sans » adénomégalie(s).....	49
II.2.1 Caractéristiques épidémiologiques.....	49
II.2.2 Caractéristiques immunologiques.....	49
II.2.3 Caractéristiques clinico-biologiques et des complications.....	50
II.2.4 Comparaison des caractéristiques ganglionnaires dans les groupes « avec » et « sans » adénomégalie(s).....	51
II.3 Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques dans le sous-groupe «adénomégalie(s) sans PID» par rapport à la population.....	51
II.4 Comparaison des caractéristiques de la PID.....	52
II.4.1 Comparaison des caractéristiques de la PID dans les groupes « avec» et « sans » adénomégalie(s).....	52
II.4.2 Comparaison de l'étendue de la PID entre les sous-groupes « peu d'adénomégalie(s) » et « nombreuses adénomégalies ».....	53
II.5 Comparaison de la dilatation oesophagienne dans les groupes « avec» et « sans » adénomégalie(s) au scanner initial.....	54
II.6 Comparaison de l'imagerie métabolique (TEP-scanner) dans les groupes « avec» et « sans » adénomégalie(s) au scanner initial.....	55
II.7 Suivi dans le temps.....	56
II.7.1 Suivi des adénomégalies dans le temps.....	56
II.7.2 Suivi des PID dans le temps.....	57
Discussion	58
I Synthèse des principaux résultats.....	58
II Discussion des résultats.....	59
Conclusion	65
Bibliographie	65
Résumé/mots clés	84

Préambule

La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune fibrosante rare de la famille des connectivites (ou collagénoses). Que ce soit dans sa forme cutanée limitée (fibrose dermique restant distale, principalement sur les doigts), ou dans sa forme diffuse (fibrose dermique pouvant être proximale ou toucher le tronc), la sclérodermie systémique est une pathologie chronique complexe, pouvant atteindre de nombreux organes, et nécessitant un suivi spécialisé multidisciplinaire.

Parmi les atteintes d'organe, la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) représente une complication fréquente, potentiellement grave, source d'une sur-mortalité. La PID s'observe plus fréquemment, et dans une forme plus sévère, au cours de la ScS diffuse. Le suivi de la PID de la ScS implique les médecins internistes, les pneumologues, les physiologistes en charge de la réalisation des tests fonctionnels respiratoires et les radiologues interprétant les scanners thoraciques.

Les scanners thoraciques sont réalisés au bilan initial et/ou lors de la surveillance, apportant des informations cruciales concernant la détection d'une pneumopathie interstitielle, et l'évaluation de son étendue et de sa sévérité. Ces données sont prises en compte pour l'évaluation pronostique et éventuellement pour la mise en place d'un traitement.

Chez les patients suivis pour une ScS, l'analyse des scanners thoraciques révèle parfois la présence d'adénomégalies médiastinales, dont la signification précise reste incertaine. Celles-ci peuvent correspondre à des étiologies variées, aussi bien bénignes que graves, et dans certains cas, la présence d'adénomégalies médiastinales peut conduire le clinicien à prescrire des explorations complémentaires telles que des imageries métaboliques (tomographie par émission de positons) et des biopsies, contribuant à majorer l'inconfort des patients et les risques iatrogéniques.

L'intérêt que nous portons à ces adénomégalies thoraciques au cours de la ScS nous paraît donc important et les études réalisées sur le sujet sont peu nombreuses. Elles suggèrent pour la plupart un lien avec la pneumopathie interstitielle, et n'apportent guère de réponse concernant l'existence d'adénomégalies médiastinales sans pneumopathie interstitielle.

Dans notre étude nous essayons d'étayer l'hypothèse de corrélations entre la présence d'adénomégalies médiastinales et la PID. Nous prenons également en compte des informations clinico-biologiques qui pourraient apporter d'autres pistes de réflexion quant à la signification et le pronostic de ces adénomégalies thoraciques.

INTRODUCTION

I La Sclérodermie systémique

I.1 Physiopathologie

La sclérodermie systémique (ScS) est une pathologie auto-immune fibrosante caractérisée par une dysfonction endothéliale, une activation anormale des fibroblastes avec production excessive de collagène et des anomalies auto-immunes. (1)

La fibrogénèse est expliquée par une dérégulation de la balance lymphocytaire Th-1 / Th-2 au profit des lymphocytes Th-2 producteurs d'IL-4 profibrotique. Cette interleukine induit l'activation des fibroblastes, et la production de TGF- β et de collagène. Dans une boucle d'auto-activation, le TGF- β induit la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes résistants à l'apoptose. Le collagène produit se dépose dans la matrice extracellulaire dans le derme ou d'autres tissus comme le poumon. (2)

Ces perturbations sont à l'origine d'une fibrose anormale touchant préférentiellement la peau et, dans une proportion variable, les organes profonds. Bien que l'origine de cette pathologie soit encore incertaine, des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique pourraient constituer des facteurs de susceptibilité de la maladie(3)

I.2 Epidémiologie

I.2.1 Prévalence et incidence

La ScS est une maladie rare. Des études ont estimé l'incidence de la ScS à 0,6 à 122/million d'habitants/an et la prévalence de la ScS quelle que soit sa forme à 158.3/million d'habitants. La prévalence de la forme diffuse, limitée et sine scleroderma ont été évaluées respectivement à 42,9, 83,1, et 32,3 par million d'habitants.(4) (5)

I.2.2 Terrain :

La ScS touche préférentiellement les femmes : Le ratio est estimé de l'ordre de 3 à 8 femmes pour un homme.(6) (7)

La maladie se déclare généralement entre la 4ème et la 5ème décade, un peu plus tardivement dans les ethnies caucasiennes (55,5 ans) que dans les ethnies afro-américaines (43.8 ans) (8) (9)

I.2.3 Facteurs de risques

-Silice

L'utilisation de silice (cristaux de dioxyde de silice) est utilisée dans de nombreux procédés industriels, dans les mines, les fonderies, céramiques, les vitreries, des manufactures de quartz (horlogerie...), ou dans le façonnage et le ponçage. L'exposition à la poussière de silice est un facteur de risque connu de développement de la ScS(10) (11) avec un risque relatif allant jusqu'à 4 fois celui de la population générale.(12) Avec l'exposition à la silice, le risque de connectivite augmente, même sans silicose. (13) La ScS associée à la silice apparaît après une exposition moyenne de 16,2 ans (intervalle de 4 à 36 ans), (14) et parfois, le développement de la ScS peut être une conséquence de l'intensité plutôt que de la durée d'exposition à la silice(15)

-Solvants :

Une méta-analyse publiée en 2012 a montré une forte imputabilité des solvants dans la ScS secondaire. (16)

-Tabagisme :

Le tabagisme n'a pas été associé à une susceptibilité accrue de développer une ScS. (16)

I.3 Pronostic

Une vaste étude multicentrique française a publié en 2019 des données pronostiques incluant 625 patients (17): les taux de survie globale à 1, 3, 5 et 10 ans après le diagnostic étaient de 98,0 %, 92,5 %, 85,9 % et 71,7 %.

Les facteurs pronostiques péjoratifs identifiés étaient l'âge > 60 ans au moment du diagnostic, le sexe masculin, l'origine africaine, la forme diffuse de la maladie, l'existence d'une crise rénale sclérodermique, d'une dyspnée, une faible distance de marche de 6 minutes, une capacité vitale forcée < 70%, une capacité de diffusion des poumons du monoxyde de carbone < 70%, une hypertension pulmonaire, une pneumopathie interstitielle diffuse, l'atteinte cardiaque et rénale, la présence de télangiectasie, une maladie valvulaire, un cancer, une anémie et une CRP > 8 mg/l, la présence d'anticorps anti-Scl70.

Les anticorps anti-centromères étaient associés à une meilleure survie.

La PID et l'HTAP sont les deux principales complications responsables de décès, représentant respectivement 33% et 28% des décès.(18)

Au cours des 40 dernières années, le taux de mortalité par ScS n'a pas changé de manière significative.(19)

I.4 Diagnostic de la ScS

I.4.1 Symptômes et complications

I.4.1.1 Le phénomène de Raynaud

Présent dans 95% des cas, le phénomène de Raynaud correspond à une ischémie transitoire des doigts se déroulant en 3 phases successives : une phase syncopale, une phase asphyxique et une phase hyperhémique. La durée de chaque phase est variable, la phase syncopale ou « blanche » est caractérisée par une blancheur paroxystique des doigts, respectant souvent les pouces, elle est douloureuse, et souvent accompagnée d'une « sensation de doigts morts » avec perte de la sensibilité. La phase asphyxique ou « bleue » qui lui fait suite, est inconstante. Elle est suivie d'une phase « rouge » ou hyperhémique. (20) Le phénomène de Raynaud est parfois isolé pendant plusieurs années avant que n'apparaissent d'autres signes de ScS.

I.4.1.2 Atteinte cutanée

I.4.1.2.1 Sclérose cutanée

Au cours de la ScS, la ou les modification(s) cutanée(s) confirme(nt) souvent le diagnostic. Différentes phases d'atteinte cutanée peuvent être distinguées dans le temps, notamment une phase œdémateuse, indurée et enfin une phase atrophique.

Deux formes principales de la maladie ont été individualisées à l'origine de la distinction entre la sclérodermie diffuse et la sclérodermie limitée.

Dans la forme diffuse, l'atteinte cutanée est à la fois distale et proximale, remontant au-dessus des genoux et des coudes. Dans la forme limitée, l'atteinte cutanée est uniquement distale.

La technique la plus utilisée pour évaluer l'extension de la sclérose cutanée est le calcul du score de Rodnan modifié sur 51 points qui est évalué sur 17 sites corporels. Une échelle de

0 à 3 évalue l'épaississement de la peau.

Il s'agit du critère de jugement principal le plus couramment utilisé dans les essais thérapeutiques sur la ScS diffuse, et ce score est corrélé au pronostic.(21)

Des ulcères digitaux d'origine ischémique sont fréquemment retrouvés à l'examen clinique ou dans l'histoire de la maladie dans 35 % à 52,9 % des cas, ils traduisent une atteinte microvasculaire. (22) (23)

I.4.1.2.2 Autres atteintes cutanées

Les autres manifestations cutanées sont les télangiectasies présentes le plus souvent aux mains, au visage, aux lèvres et à la cavité buccale et des troubles de la pigmentation (hyperpigmentation ou dépigmentation).

I.4.1.3 Atteintes de l'appareil locomoteur

Il peut survenir des arthrites, associant gonflements, raideurs et arthralgies, notamment des mains et des poignets. Les arthralgies sont présentes dans 46 à 97 % des cas et jusqu'à 80 % des cas pour les myalgies (24) (25)

Des calcinose sous-cutanées sont fréquemment observées, le plus souvent sous la pulpe des doigts.

Les atteintes musculaires sont de gravité variable, allant de myalgies simples à un déficit moteur proximal, parfois avec une myolyse.

Les atteintes téno-synoviales surviennent dans 10-20% des cas, responsables de frictions tendineuses qui sont un des marqueurs de sévérité de la maladie.

L'acro-ostéolyse peut survenir, c'est un phénomène de résorption osseuse qui touche les phalanges distales des extrémités.

I.4.1.4 Atteinte digestive :

Il existe une atteinte du tube digestif dans 80 à 90% des cas dans la sclérodermie ce qui en fait l'organe le plus fréquemment atteint. (26) (27)

I.4.1.4.1 Atteinte oesophagienne

L'œsophage est l'organe le plus fréquemment impliqué dans l'atteinte digestive (28), pouvant être atteint dans la ScS limitée et diffuse.(29)

Cette atteinte est responsable d'un reflux gastro-œsophagien (RGO), retrouvé dans plus de 80 % des cas (30). Il peut être asymptomatique, ou présenter une symptomatologie polymorphe à type de dysphagie, odynophagie, pyrosis, gastralgies, toux chronique ou enrouement.(31)(32)

Les complications propres au RGO comprennent l'œsophagite, l'endobrachy-œsophage, la sténose oesophagienne, et l'adénocarcinome.

I.4.1.4.2 Autres atteintes digestives :

L'atteinte ano-rectale peut se manifester par une incontinence anale qui concerne environ 27% des malades, dont la qualité de vie s'en retrouve altérée. La constipation concerne 38% des malades. (33)

La gastrite antrale télangiectasique est une atteinte digestive rare, elle peut se manifester par une hémorragie digestive haute ou basse et une anémie ferriprive. (34) (35)

L'atteinte intestinale, pouvant être responsable de malabsorption, de pseudo-occlusion intestinale chronique (POIC).

I.4.1.5 Crise rénale sclérodermique

Elle est définie par l'association de chiffres tensionnels élevés d'apparition récente, (PA systolique \geq 180mmHg et/ou une pression artérielle systolique \geq 110mmHg) associée à une rétinopathie hypertensive.

Il s'agit d'une complication rare mais grave dont la mortalité à 5 ans est de 59% et c'est un mode d'entrée dans la dialyse chronique (36) (37)

I.4.1.6 Atteinte cardiaque

Cette complication intéresse les formes limitées et diffuses. (38) (39) Toutes les structures cardiaques peuvent être impliquées. L'atteinte cardiaque est souvent asymptomatique bien que 69 % des patients présentent des anomalies à l'ETT, et une large majorité des patients présentent au moins une anomalie à l'IRM cardiaque. (40)

Il existe des atteintes cardiaques directes, pouvant intéresser des structures péricardiques, myocardiques ou valvulaires. Des troubles du rythme et de la conduction sont présent dans 2 à 4% des cas (tachycardie ventriculaire, blocs auriculo-ventriculaires) et jusqu'à 12% des cas pour les fibrillations auriculaires (41) Une dysfonction cardiaque droite peut également compliquer une hypertension pulmonaire (42) et il arrive que des cardiopathies gauches soient à l'origine d'HTP post-capillaire. (43) (44)

I.4.1.7 Hypertension pulmonaire (HTP):

L'HTP se définit par une pression artérielle pulmonaire moyenne >20 mmHg. Le seuil a récemment été défini à 20mmHg contre 25mmHg auparavant, mais le seuil d'intervention thérapeutique reste inchangé.

Selon la classification actuelle des différentes formes d'HTP(45) l'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) correspond à une HTP du groupe 1. C'est une hypertension pulmonaire pré-capillaire qui est secondaire à une atteinte des petites artères pulmonaires, siège de lésions de remodelage.

Sa prévalence est de 10 %, c'est une complication rare mais grave de la ScS et le temps de survie médian est de 3 ans (46)(47). Elle touche toutes les formes de ScS mais complique préférentiellement les formes limitées (48) et se manifeste par une asthénie, une dyspnée d'installation progressive et des signes d'insuffisance cardiaque droite. (49)

Dans la ScS, on peut également observer une hypertension pulmonaire post-capillaire, secondaire à l'atteinte cardiaque gauche (groupe 2), ou encore une hypertension pulmonaire pré-capillaire dans le cadre d'une atteinte interstitielle pulmonaire (groupe 3) (49). Celles-ci ont une prévalence de 6% chacune. (50)

Une MVOP peut également compliquer la ScS et peut aussi expliquer l'apparition d'une HTP (HTP groupe 1'). (51) C'est une forme rare d' HTAP (0,5/million/année) qui, à la différence de l'HTAP du groupe 1 dont le remodelage vasculaire touche principalement les petites artères pulmonaires, se caractérise par une atteinte obstructive veinulaire par du tissu fibreux, associée à une prolifération capillaire dans près de 75 % des cas(52)(53)(54)(55)

Ces deux maladies ont une présentation clinique très proche, avec des résultats de cathétérisme cardiaque droits relativement similaires (56). Contrairement à l'HTAP, des signes d'hémorragie intra-alvéolaire occultes peuvent être retrouvés au LBA. (57)

I.4.2 Examens complémentaires (hors PID)

I.4.2.1 Bilan Immunologique

La ScS est associée à la présence de marqueurs biologiques d'auto-immunité.

Les principaux AAN retrouvés au cours de la ScS sont les anticorps (Ac) anti-centromères, particulièrement présents dans la forme limitée (58). La présence d'anticorps anti-centromère est associée à une meilleure survie (17)

La présence d'Ac anti-topoisomérase 1 (ou anti-Scl70) est typiquement associée aux formes diffuses de la maladie. Indépendamment du type d'atteinte cutanée, la présence d'anticorps anti-Scl 70 est corrélée avec un risque important de développer une PID. (59)

Les Ac anti-ARN polymérase III sont associés à un risque élevé de cancer pulmonaire synchrone et de crise rénale sclérodermique.

Les Ac anti-U1RNP, non spécifiques, peuvent être retrouvés dans la ScS et dans le syndrome de Sharp (connectivite mixte).

Les Ac anti PM-Scl, Ac anti-Ku sont trouvés dans des syndromes de chevauchement sclérodermie-myosite.

D'autres Ac spécifiques habituellement exclusifs sont également trouvés comme les antifibrillarine et les antiTh/To.

I.4.2.2 Scanner thoracique

Les examens explorant la pneumopathie interstitielle diffuse sera abordée dans le chapitre dédié.

I.4.2.2.1 Atteinte oesophagienne au scanner

Au scanner thoracique , l'atteinte oesophagienne se manifeste par une dilatation qui est présente dans 75 à 90% des cas (60), et qui est la traduction d'une dysfonction oesophagienne : Une dilatation oesophagienne \geq 9mm présente une sensibilité de 83,1% et une spécificité de 94,1% pour le diagnostic de dysfonctionnement œsophagien. Cette sensibilité et cette spécificité s'améliorent encore lorsque c'est la partie inférieure de l'œsophage qui est évaluée. (61)

Bien que la PH-métrie d'une part et la manométrie d'autre part soient les examens de référence pour diagnostiquer avec certitude le RGO et la dysmotilité œsophagienne (62)(63)(64), plusieurs études ont montré une bonne corrélation entre la dilatation oesophagienne et les troubles de la motilité œsophagienne chez les patients atteints de sclérodermies (65)(28)(66). Du fait de l'implication du RGO dans la PID, une étude a corrélé l'importance de la dilatation oesophagienne et la gravité de l'atteinte de la PID sur des données EFR et scannographiques (28), suggérant une association entre l'importance du RGO et l'augmentation du calibre oesophagien.

I.4.2.2.2 MVOP

A la tomodensitométrie, des éléments sémiologiques orientent vers le diagnostic de MVOP lorsque l'HTAP est documentée. Une étude a montré que chez les patients ayant un diagnostic de MVOP avec confirmation histologique, 75% des patients présentent au scanner des adénomégalies médiastinales, des lignes septales et du verre dépoli centrolobulaire.(67)

I.4.2.3 Autres examens

La capillaroscopie périunguéale permet de rechercher une microangiopathie caractéristique de la ScS, ce critère étant pris en compte pour le diagnostic positif. (68)

Le cathétérisme cardiaque droit permet le diagnostic positif de l'HTP par la mesure de la pression artérielle pulmonaire moyenne >20 mmHg.

L'échographie cardiaque évalue l'atteinte cardiaque et recherche des signes indirects d'HTP.

I.4.3 Diagnostic positif selon l'American college of rheumatology et l'European League Against Rheumatism ACR/EULAR 2013

Des critères cliniques et paracliniques ont été établis en 2013 par l'ACR/EULAR pour le diagnostic de ScS. (68) Ils permettent la réalisation d'un score qui est représenté dans le tableau ci-dessous. Le diagnostic est confirmé lorsque le score atteint un total de 9.

Domaines	Critères	Valeur
Sclérose cutanée des doigts s'étendant au delà des MCP (critères suffisant)		9
Epaississement cutané des doigts	Doigts boudinés	2
	Sclérodactylie	4
Lésions pulpaire	Ulçère digital pulpaire	2
	Cicatrices	3
Télangiectasies		2
Anomalies à la capillaroscopie		2
Atteinte pulmonaire	HTAP	2
	PID	
Phénomène de Raynaud		3
Auto-anticorps spécifique de la ScS	Anti-centromères	3
	Anti-DNA topoisomérase I	
	Anti-RNA polymérase III	
≥ 9 ScS	Score total	

La sensibilité diagnostique selon ces critères est de 91 % avec une spécificité de 92% ce qui en fait l'outil diagnostic le plus performant ce jour.

II Pneumopathie interstitielle dans la sclérodermie systémique

II.1 Physiopathologie

La pathogénie de la PID dans la sclérodermie n'est pas encore complètement comprise.

Trois étapes sont considérées comme impliquées:

- Des lésions persistantes et répétées des cellules endothéliales
- L'activation de l'immunité innée et adaptative (9) (69)
- Le recrutement / activation de fibroblastes, entraînant une accumulation de matrice extracellulaire et des lésions cicatricielles. (70)(71)

De façon comparable à la FPI, les atteintes initiales semblent concerner les cellules épithéliales et endothéliales.

Il est possible que les microaspirations du contenu gastrique dans les voies respiratoires agissent comme un mécanisme déclencheur dans l'induction de lésions parenchymateuses pulmonaires. (72)(73)

Au cours de la phase de réparation, il existe une réponse immunitaire de type « Th2 » ou réponse à médiation humorale, qui repose principalement sur l'activité des anticorps, sécrétés par des plasmocytes. Il existe en particulier une sécrétion de d'IL-4, qui favorise la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène.

Les lymphocytes T semblent également jouer un rôle important dans le développement des atteintes interstitielles pulmonaires de la ScS. L'étude histologique de biopsies pulmonaires a permis de mettre en évidence des follicules lymphoïdes et des plasmocytes. Des études d'expression génique ont montré que les lymphocytes CD8⁺ intra-alvéolaires des patients présentant une pneumopathie fibrosante synthétisaient de l'IL-4 contrairement à ceux de patients atteints de ScS n'ayant pas de pneumopathie interstitielle. (74) (72)

L'INF- γ est l'inhibiteur le plus puissant de la synthèse de la matrice extracellulaire, celle-ci étant produite par les fibroblastes. L'INF- γ , synthétisé par les LT CD4⁺, inhibe de manière dose-dépendante la prolifération des fibroblastes ainsi que la synthèse de collagène. (75) Une étude a montré une baisse de l'effet inhibiteur de l'INF- γ chez les patients atteints de ScS.

Il a également été montré un rôle important du stress oxydatif dans la physiopathologie de la PID. (76) (77)

II.2 Epidémiologie

II.2.1 Prévalence de la PID dans la sclérodermie

La prévalence de la PID dans la sclérodermie est élevée, allant jusqu'à 100% à l'autopsie. Elle est retrouvée à hauteur de 55-85% au scanner thoracique et elle est cliniquement significative dans 40-75% des cas. (78) (79)

L'atteinte pulmonaire interstitielle peut survenir au cours des formes limitées ou diffuses de la maladie bien qu'elle soit plus significativement associée aux formes diffuses (80), dans lesquelles elles apparaissent précocement (dans les trois premières années) et plus souvent avec une atteinte plus sévère d'emblée.(81)

II.2.2 Pronostic des patients atteints de PID dans un contexte de ScS

La survie rapportée des patients atteints de pneumopathie interstitielle est similaire à celle des patients sans PID à 5 ans, alors qu'elle est significativement plus basse à 10 ans. Elle a été estimée dans une fourchette allant de 29 à 69% à 10 ans (82).

II.3 PID au scanner thoracique

L'analyse des lésions élémentaires, de leur topographie et des lésions associées permet de définir des « *patterns* » radiologiques, dont la PINS est largement majoritaire dans la ScS, suivie, loin derrière, par la PIC.

La pneumopathie interstitielle au scanner oriente sur l'aspect de l'histologie.

La PINS est le *pattern* radiologique et histologique le plus fréquent, présent dans environ 70-80% des cas, tandis que la pneumopathie interstitielle commune (PIC) est présente dans 8% des cas. D'autres types lésionnels, plus rares, sont également retrouvés dans les cas restants. (84)

Nous présenterons dans une première partie les lésions élémentaires et la distribution de la PID dans la ScS, puis nous aborderons les différents patterns puis les significations des différentes lésions élémentaires dans un contexte de ScS. Dans une dernière partie nous verrons par quels outils peuvent être évalués l'étendue de la PID.

II.3.1 Lésions élémentaires et distribution de la PID

-Verre dépoli

Le verre dépoli correspond à une augmentation modérée de la densité pulmonaire, n'effaçant pas les structures anatomiques telles que les contours des septas et les vaisseaux. Il s'agit de l'élément sémiologique le plus représenté dans la PINS qui est retrouvé dans près de 100% des cas.

A l'inverse de la PIC, le verre dépoli peut être présent en dehors des signes tomodensitométriques de fibrose (réticulations, distorsion architecturale...), ce qui en fait un argument de poids en faveur d'une PINS.

Cet élément sémiologique regroupe de nombreuses entités pathologiques : toute anomalie intra-alvéolaire (tel qu'un comblement) ou toute anomalie interstitielle dont la taille est inférieure à la résolution spatiale du scanner sera retranscrite par un voxel de densité intermédiaire, et un regroupement de ce type de voxels composera une image de « verre dépoli ».

L'interprétation du verre dépoli dans un contexte de ScS fera l'objet d'un approfondissement.

-Réticulations

Il s'agit d'opacités linéaires visibles au sein de l'unité fonctionnelle élémentaire que représente le lobule pulmonaire secondaire de Miller.

Dans la PIC, les rétifications sont souvent irrégulièrement espacées, avec un mélange de lignes épaisses et fines, contrairement à la PINS où l'espacement est plus régulier et l'épaisseur des lignes est plus homogène.(85)

Il s'agit le plus souvent d'un signe de fibrose pulmonaire.

Bronchiectasie de traction

La bronchiectasie de traction et la bronchiolectasie sont des signes spécifiques de fibrose pulmonaire au scanner thoracique.(86)

La bronchiectasie de traction est principalement observée à la périphérie des poumons, et les voies respiratoires touchées ont généralement une apparence variqueuse irrégulière. Lorsque les bronchiectasies sont associées à des rétifications et du verre dépoli, elles témoignent d'un processus fibrosant. (87)

La bronchiectasie de traction est également un élément retrouvé chez les patients atteints de PINS fibrosante, mais les bronchiectasies sont généralement de topographie plus centrale.(88)

Il est difficile mais important de distinguer les rayons de miels et les bronchiectasies de traction afin de ne pas surestimer le pattern de PIC et une analyse rigoureuse multiplanaire est souvent nécessaire.

De plus il existe une fréquente cohabitation de ces deux lésions élémentaires d'autant qu'il a été reconnu que certaines lésions cavitaires de rayon de miel comportent des marqueurs

bronchiolaires et correspondraient donc à une évolution terminale de bronchectasies de traction. (89)(90).

Des lésions emphysemateuses peuvent également co-exister.(91)

Rayons de miel

L'identification des rayons de miels sur la TDM thoracique est importante pour le diagnostic et le pronostic dans les PID fibrosantes. (92)(93)(94)(95)

Les rayons de miel sont définis comme des espaces kystiques regroupés, à parois épaisses, de diamètres similaires, mesurant généralement entre 3 et 5 mm, mais parfois jusqu'à 25 mm. (96)

Bien que les rayons de miel puissent se composer de plusieurs couches de kystes superposés, une seule couche sous-pleurale de deux ou trois kystes contigus suffit pour affirmer le rayons de miel.(87)

Le rayon de miel est une caractéristique clé de la PIC.

Il se situe généralement dans les régions dorsales, basales et sous-pleurales du poumon.

Sa distinction avec une bronchectasie de traction ou une lésion d'emphysème peut s'avérer difficile.(89)(90)

Le rayon de miel peut parfois être observé dans la PINS fibrosante, la littérature fait état d'une prévalence des rayons de miel allant de 0% à 44%.(97)

Autres lésions élémentaires plus rares

La condensation dans la PINS présente une large fourchette de la prévalence allant de 0% à 98%.(97) Il est rare que la condensation soit la principale anomalie de la PINS. Lorsqu'elle apparaît au cours du suivi, elle peut correspondre à de la fibrose sous-jacente et elle est souvent associée à d'autres signes de fibrose. Elle peut également être le signe d'une atteinte infectieuse ou tumorale ou d'une exacerbation .(98)

Les nodules solides sont des lésions de densité tissulaire, de forme nodulaire dans les 3 plans. Leur prévalence est très variable selon les études allant de 0 à 96%. (97)

Les kystes pulmonaires sont des lésions cavitaires qui se différencient de l'emphysème par la présence d'une paroi. Cette lésion est très rare dans la PINS et doit faire remettre en cause le pattern de la PID s'il existe de nombreuses lésions.(97)

Topographie de la PID dans la ScS

Un gradient cranio-caudal est présent dans environ 90% des cas. (99) (100) (101)

L'atteinte prédomine généralement en région sous-pleurale, une topographie retrouvée dans 60 à 74% des cas selon diverses études, bien que cette généralité souffre de nombreux contre-exemples. L'atteinte diffuse dans la PINS n'a été retrouvée que dans 6% des cas. (100) (101) (102) (103).

La topographie lésionnelle dans la PINS et dans la PIC est assez similaire: Seule la présence d'une fine bande d'épargne sous-pleurale oriente fortement vers un pattern de PINS. (104)

II.3.2 Présentation des patterns de PID dans la ScS

II.3.2.1 PIC

II.3.2.1.1 Généralités

Ce *pattern* est connu et utilisé depuis longtemps, car il est l'élément clé du radiodiagnostic de la FPI, la forme la plus fréquente et la plus sévère des pneumopathies interstitielles idiopathiques. (105)

II.3.2.1.2 Diagnostic

Le scanner thoracique dans la PIC montre une PID prédominant aux bases et dans les régions sous-pleurales, associant des réticulations, des rayons de miel avec ou sans bronchectasies de traction, en l'absence totale de « signes incompatibles avec le diagnostic », résumés dans le tableau ci-dessous.

Le verre dépoli peut accompagner ces anomalies mais reste au second plan dans cette entité. (106)

Le diagnostic positif du pattern de PIC est possible sur l'imagerie thoracique, il est bien codifié selon le tableau suivant, permettant de conclure au décours de l'analyse en une « PIC certaine », une « PIC probable » une « PIC indéterminée » ou une atteinte « évocatrice d'un autre diagnostic » (85)

PIC :	CERTAINE	PROBABLE	INDETERMINE	EVOQUANT UN AUTRE DIAGNOSTIC
Distribution	*Prédominance basale (occasionnellement diffuse) et sous-pleurale ; *Distribution souvent hétérogène	*Prédominance basale et sous-pleurale *Distribution souvent hétérogène	*variable ou diffuse ;	*Prédominance supérieure ou moyenne ; *Prédominance périfonchovasculaire avec respect sous-pleural
Eléments sémiologiques	*Rayon de miel ; *Réticulations avec bronchectasies par traction périphériques ou bronchiolectasies ; *Absence d'élément suggérant un autre diagnostic	*Réticulations avec bronchectasies par traction périphériques ou bronchiolectasies ; *Absence de rayon de miel *Absence d'élément suggérant un autre diagnostic	*Présence de fibrose avec discrets éléments suggérant un autre diagnostic	Un des signes suivants : * Condensations ; *Verre dépoli étendu (sans contexte d'exacerbation) ; *Aspect en mosaïque avec piégeage aérique étendu bien limité en expiration * Micronodules ou kystes profus

II.3.2.2 PINS

II.3.2.2.1 Generalités

Chez les patients atteints de ScS, la PINS est secondaire à la ScS. Il s'agit du pattern typiquement retrouvé chez les patients atteints de PID sur un terrain de connectivité. (107)(108)(109)

II.3.2.2.2 Diagnostic

La présentation radiologique de la PINS est assez variable d'un patient à l'autre et il n'y a pas de caractéristique permettant de l'identifier avec certitude sur la base du seul scanner thoracique. Cependant, on ne procède en principe pas à une biopsie pour documenter la PID dans la ScS, car d'une part, plusieurs types histopathologiques peuvent être présents simultanément chez le même patient (110) et d'autre part le traitement de la pneumopathie interstitielle sera plutôt conditionné par le type de connectivité que par le type de PID. (111) Il existe des similitudes importantes entre PINS et la PIC.(112) (113)

L'élément clé de la PINS au scanner est le verre dépoli, présent dans près de 100% des cas. Le verre dépoli peut être associé à des réticulations, et/ou à des signes de distorsion architecturale telle que les bronchectasies et des irrégularités pleuro-scissurales. Il peut également se présenter dans sa forme isolée « pure », en dehors des réticulations, un élément sémiologique considéré comme incompatible avec une PIC. La topographie est souvent bilatérale et prédomine dans les régions sous-pleurales, parfois avec une fine bande d'épargne sous-pleurale caractéristique.

II.3.3 Signification des différentes lésions élémentaires dans la PID

Historiquement, la tomographie était prise en compte pour identifier la possibilité d'une réversibilité de la PID dans la ScS, se basant sur des études réalisées sur d'autres PID, telle que la PINS idiopathique. De façon caricaturale, s'opposaient d'une part une PINS de prédominance inflammatoire correspondant à une « PINS cellulaire », et d'autre part une PINS de prédominance fibrosante, la « PINS fibrosante », bien qu'en réalité il semble exister un continuum entre ces deux entités. (97)(114)(115)

Une PINS à prédominance inflammatoire correspondrait à une PID majoritairement constituée de verre dépoli, qui, en l'absence de distorsion architecturale, traduirait l'existence d'une alvéolite ou d'un infiltrat de l'interstitium.

Une PINS à prédominance fibrosante, correspondrait à une PID majoritairement constituée de lésions fibrosantes, à savoir des réticulations en premier lieu, mais aussi des bronchectasies de traction, des distorsions architecturales, du rayon de miel et s'associant volontiers à une perte de volume.

Plusieurs études ont fait l'hypothèse que lorsque du verre dépoli s'associe à des réticulations et d'autres signes objectifs de fibrose, la composante inflammatoire diminue au profit d'une maladie irréversible fibrotique, que ce soit dans la PINS idiopathique, la PINS secondaire à la sclérodermie ou dans d'autres pneumopathies interstitielles, telle que la FPI. (116)

Ces suppositions font suite à des études ayant comparé l'histologie de plusieurs biopsies pulmonaires réalisées au sein de différentes atteintes lésionnelles de PID au scanner. (99) Dans une étude publiée en 2002 ayant investigué la PINS idiopathique, le parenchyme pulmonaire, siège de lésions de verre dépoli sans réticulation, avec des bronches modérément distordues et sans rayon de miel, correspondait à l'histologie à des remaniements inflammatoires sans fibrose. A l'opposé, le parenchyme pulmonaire siège de

verre dépoli, de réticulations, de bronchectasies de tractions marquées et de rayon de miel, correspondait à l'histologie à des remaniements fibreux prédominants.

Entre ces deux cas extrêmes, le parenchyme pulmonaire siège de verre dépoli et réticulations, avec distorsion architecturale modérée, correspondait à l'histologie à des remaniements mixtes de types inflammatoires et fibreux.

Le verre dépoli, pouvant représenter des lésions à prédominance inflammatoires, pourrait théoriquement, prédire une probabilité élevée PID réversible dans la ScS (117).

C'est donc suivant cette logique qu'ont été publiées des études portant sur la PINS compliquant la ScS. Ces études se basaient entre-autre sur la capacité du scanner à distinguer des lésions inflammatoires des lésions fibrosantes (118) (119) (120).

Néanmoins, une controverse a été soulevée par des études plus récentes, concernant la signification du verre dépoli. (121) (122)

En effet, contrairement aux lésions fibrosantes objectivables au scanner (réticulations, bronchectasies par traction, distorsions architecturales) qui traduisent de façon spécifique une fibrose, le verre dépoli est le témoin d'une atteinte lésionelle de signification incertaine. Lorsqu'il traduit une atteinte en rapport avec une pneumopathie interstitielle, le verre dépoli peut théoriquement traduire du comblement alvéolaire, de l'infiltrat interstitiel ou de la fibrose débutante.

Plusieurs arguments plaident en faveur d'une atteinte fibrosante. Il existait une relation « faible » entre la présence d'une alvéolite au LBA et la présence de verre dépoli au scanner : l'étude de Shah et al. (124) ne montrait des alvéolites que dans 38% des LBA. Dans une autre étude, le suivi des PID dans le temps a montré que le verre dépoli ne disparaissait que dans 5% des cas, témoignant selon l'étude d'une atteinte fibrosante irréversible plutôt qu'une atteinte inflammatoire réversible (125).

Une étude randomisée n'avait pas montré de modification significative de l'étendue du verre dépoli chez les patients sous traitement antifibrosant, alors que le traitement avait agi de façon bénéfique concernant l'étendue totale de la PID. (126)

II.3.4 Méthodes d'évaluation de la pneumopathie interstitielle de la ScS :

La possibilité, entre autres, d'une séparation des composantes inflammatoires et fibrosantes dans la PINS, à l'aide du scanner thoracique, a été une source de sujets de recherche.

Différentes méthodes d'évaluation de la PID ont donc été développées au cours des années 2000, permettant de caractériser et quantifier la maladie, établir des corrélations avec des paramètres cliniques, établir un pronostic, évaluer la progression de la maladie et évaluer la réponse au traitement. (118)

La plupart des systèmes d'évaluation de la PID ont été développés à partir de méthodes utilisées précédemment pour évaluer la PID chez les patients atteints de FPI.

Nous présenterons deux méthodes d'évaluation de la PID dans la ScS:

Méthode d'évaluation semi-quantitative :

L'étendue d'une PID et de ses composantes peuvent être quantifiées visuellement à l'analyse tomodensitométrique.

Les principales méthodes d'analyses semi-quantitatives sont issues de la méthode de Kazerooni (127), qui consiste à distinguer plusieurs zones virtuelles (par exemple le poumon de l'apex à la crosse aortique) ou anatomiques (par exemple les lobes pulmonaires) afin de leur attribuer un score proportionnel à chaque anomalie cotée (par exemple des réticulations). Chaque score est ensuite additionné pour constituer le score global de l'atteinte pulmonaire.

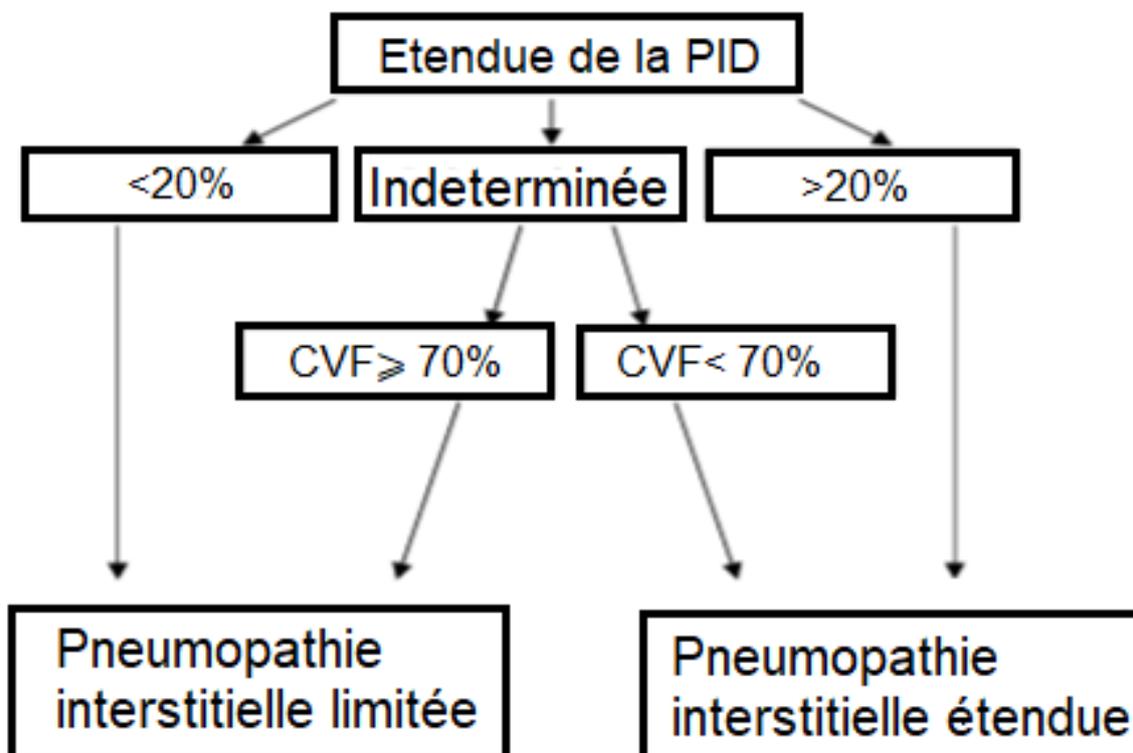
Score de Goh

Le score de Goh est actuellement la référence concernant le pronostic de la PID chez le patient souffrant de ScS. (128)

Il a été montré que le risque de décès et, séparément, de progression de la maladie, augmente de façon significative lorsque le pourcentage global de l'atteinte interstitielle dépasse un seuil de 20% du volume pulmonaire.(129) Une étendue $> 20\%$ est considérée « étendue » alors qu'une atteinte $<20\%$ est considérée comme « limitée »

Les données EFR, en particulier la CVF, sont utilisées lorsque le scanner ne permet pas de trancher de façon certaine l'étendue de la PID, c'est à dire lorsque l'étendue se situe aux alentours de 20%. Lorsque l'estimation visuelle se situe entre 10 et 30%, le seuil retenu de la CVF pour distinguer l'atteinte « étendue » de l'atteinte « limitée » est, quant à lui, de 70%.

L'établissement de ce score repose donc sur une évaluation binaire de l'étendue de l'atteinte interstitielle.



Représentation schématique du score de Goh (129)

II.4 Autres examens complémentaires d'investigation de la PID

II.4.1 EFR

L'évaluation de l'atteinte de la PID comporte des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) qui peuvent montrer en cas d'atteinte pulmonaire un trouble ventilatoire restrictif avec une diminution du coefficient de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). (88)(130)

Le DLCO est le test fonctionnel le plus important en raison de sa capacité à étudier l'espace interstitiel entre les surfaces alvéolaires et l'endothélium ainsi que l'intégrité du lit vasculaire pulmonaire. Il peut également traduire les anomalies vasculaires de l'hypertension pulmonaire artérielle (70) Ce coefficient est également considéré comme la meilleure estimation de l'étendue de la PID sur le scanner (131) Un déclin rapide de la DLCO a été identifié comme le marqueur péjoratif le plus important.(82)

II.4.2 Lavage broncho-alvéolaire

Un LBA « normal » ne dépasse habituellement pas 3% de neutrophiles, 2% d'éosinophiles et 15% de lymphocytes selon l'European Respiratory Society et l'American thoracic Society (ATS). Dans la plupart des études, une alvéolite était définie par une proportion de neutrophiles supérieure à 3-4% et/ou une proportion d'éosinophiles supérieure à 2-2,5%.

Le LBA n'a pas d'intérêt diagnostique reconnu dans la sclérodermie, cet examen est généralement réalisé à des fins de recherche, ou bien pour explorer des infections lorsque le clinicien le juge nécessaire. Lorsqu'il est réalisé, il montre fréquemment une augmentation des polynucléaires neutrophiles (PNN) et polynucléaires éosinophiles (PNE).

Dans la littérature, ces anomalies au LBA sont associées à une atteinte plus sévère de la PID quel qu'en soient les modalités d'évaluation (clinique, EFR, DLCO, imagerie) (132) (117) (133) (134).

Habituellement la nature de l'alvéolite semble corrélée à la sévérité de l'atteinte scanographique : lymphocytaire et/ou éosinophilique dans les formes précoces, neutrophilique dans les formes extensives ou fibrosante (135)

La portion acellulaire du LBA (surnageant) peut également comporter des substances biochimiques. Les patients avec PID présentent des taux accrus de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-8, le facteur de nécrose tumorale- α et des « Macrophage inflammatory protein-1 α ». (73)

II.4.3 Biopsie pulmonaire

La biopsie pulmonaire n'a pas sa place chez les patients ayant une PID hormis dans des cas particuliers.

Dans la plus grande étude anatomopathologique les biopsies correspondaient à des atteintes de type « PINS » dans 77% des cas, dont environ 80% correspondent à des PINS de type fibrosantes. (82) L'atteinte de type « Pneumopathie Interstitielle Commune » (PIC) n'était présente que dans 8% des cas.

Sur le plan anatomo-pathologique, les biopsies de type PINS correspondent à des lésions évoluant d'un seul tenant, peu destructives, où dominant des infiltrats inflammatoires, alors

que les lésions de fibrose sont peu marquées. Elles s'opposent à l'aspect des biopsies de PIC dans lesquelles on observe des lésions hétérogènes de stades évolutifs différents avec présence de foyers fibroblastiques jeunes.(82)

L'infiltrat interstitiel correspond à des cellules inflammatoires, avec des lymphocytes et des plasmocytes, présentes au sein de l'interstitium ainsi que des espaces alvéolaires. Cet infiltrat s'accompagne de façon concomitante d'une fibrose des parois alvéolaires. Cela suggère que ces processus inflammatoires et fibrosant se produisent ensemble dès les premiers stades de la maladie.(136)

II.5 Traitement de la PID

Le traitement communément admis pour la PID repose sur les immunosuppresseurs : le cyclophosphamide ou le mycophenolate mofetil en première intention, dont les bénéfices ont été essentiellement mis en évidence par les essais thérapeutiques « *scleroderma lung studies I et II* ». (137) (138)

Récemment, un essai contrôlé randomisé de grande ampleur incluant 576 patients a montré l'efficacité du nintedanib versus placebo dans le contrôle du déclin de la CVF.(139)

La transplantation pulmonaire peut être proposée chez les patients atteints d'une atteinte pulmonaire sévère évolutive. (140)

III ADENOMEGALIES MEDIASTINALES

III.1 Généralités

III.1.1 Le système ganglio-lymphatique : (141)

Le liquide lymphatique prend naissance dans les espaces interstitiels de la plupart des tissus de l'organisme.

A l'étage thoracique, les canaux lymphatiques convergent et une partie du liquide lymphatique est renvoyé à la circulation via le canal thoracique.

Les cellules immunitaires et les agents humoraux y circulent, faisant ainsi véhiculer des informations sur les conditions inflammatoires loco-régionales des aires de drainage d'amont. (142)

Le long de ces routes lymphatiques, la lymphe s'écoule à travers des ganglions qui contiennent des lymphocytes, macrophages et cellules présentatrices d'antigènes.

Les ganglions sont le siège de processus immunitaires : les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes naïfs donnent naissance à des réponses immunitaires primaires qui donnent lieu à une expansion clonale lymphocytaire.

Certains antigènes sont également filtrés par les ganglions grâce à l'action des macrophages.

III.1.2 Anatomie ganglionnaire

Les ganglions lymphatiques possèdent une capsule périphérique qui entoure de multiples lobules lymphoïdes.

Ces lobules représentent une unité fonctionnelle primaire, constituée d'un cortex où afflue un canal lymphatique afférent et une médullaire où efflue le canal lymphatique efférent.

Entre ces deux extrémités, la lymphe qui diffuse dans le sinus sous-capsulaire, chemine par les sinus transversaux latéraux puis s'écoule par les sinus médullaires entourant les cordons médullaires.

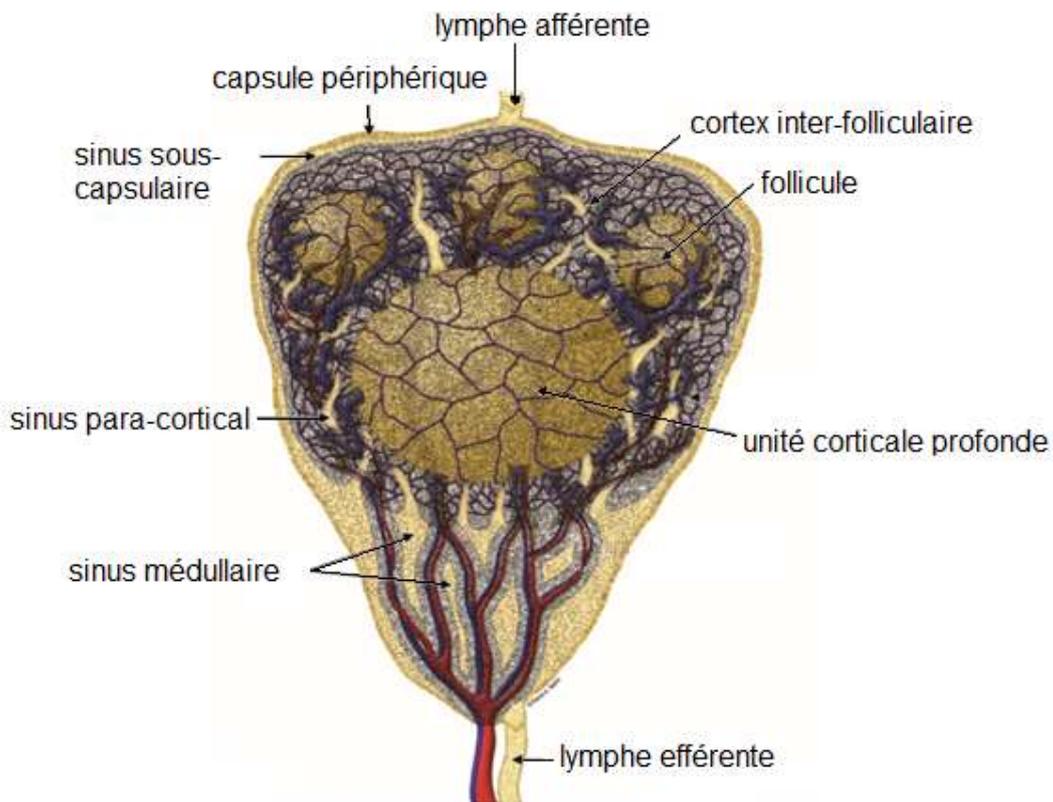


Illustration représentant un ganglion lymphatique normal, le plus simple possible contenant un seul lobule lymphoïde. Image issue de l'article de Willard-Mack (141)

Le lobule présente une trame réticulaire qui constitue une interface volumique favorisant les interactions immunitaires. Il s'agit d'une structure stromale spécialisée appelée réseau réticulaire qui soutient, guide et organise les interactions entre les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigènes. (143)

Les follicules du cortex sont le siège des lymphocytes B, ils sont sphériques et séparés entre eux par le cortex inter-folliculaire.

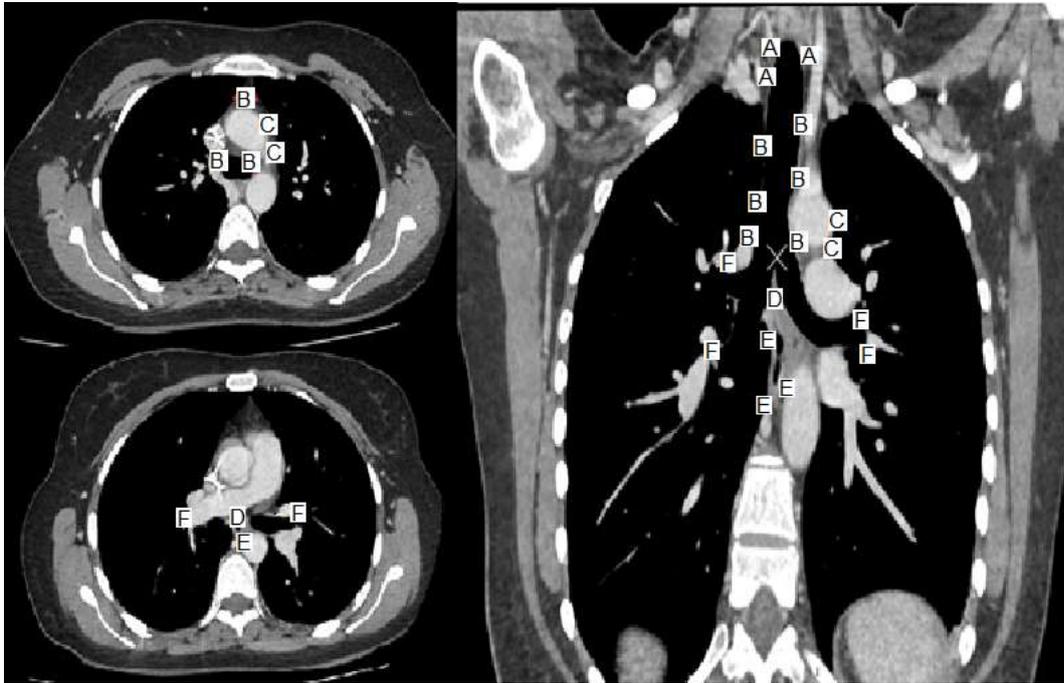
Dans le cortex profond (aussi appelé para-cortex) se trouve l'unité corticale profonde (qui est unique) où siègent les lymphocytes T. Leur activation est pourvoyeuse d'un élargissement plus ou moins important du cortex profond.

La médulla ganglionnaire comporte les sinus médullaires et les vaisseaux vascularisant le ganglion.

Les précurseurs de lymphocytes B finissent leur maturation dans la médulla du ganglion où ils finissent par sécréter des anticorps.

III.1.3 Aires ganglionnaires médiastinales

La localisation des ganglions est définie par la cartographie médiastinale de l'American Thoracic Society(144)



Représentation des aires ganglionnaires médiastinales sur un scanner thoracique injecté.

- A : les aires sus-claviculaires
- B : les aires paratrachéales hautes, basses et pré-vasculaires.
- C : les aires para-aortiques et aorto-pulmonaires
- D : l'aire sous-carinaire
- E : l'aire para-oesophagienne et l'aire du ligament pulmonaire.
- F : les aires hilaires

Aires 1 R et 1L : Sus-claviculaire, cervical bas :

Ces aires sont limitées en haut par la limite inférieure du cartilage cricoïde, en bas par le bord supérieur du manubrium sternal.

Aires 2R et 2L ganglions paratrachéaux supérieurs droits:

Ces aires sont situées à droite ou à gauche de la trachée ; limitées en haut par le bord supérieur du manubrium sternal, en bas par le plan du tronc veineux innominé gauche pour les ganglions 2R et le bord supérieur de la crosse aortique pour les 2L.

Aire 3 pré-vasculaires et rétrotrachéaux

L'espace pré-vasculaire correspond à l'espace en avant des troncs supra-aortiques et de la trachée, limité en bas par le coeur et en haut par le bord supérieur du manubrium sternal.

L'espace rétro-trachéal est l'espace en arrière de la trachée de plus de la moitié de l'étage thoracique supérieur, limité en bas par la partie supérieure de l'espace 8, ce qui correspond au tronc bronchique intermédiaire à droite et à la bronche lobaire inférieure à gauche.

Aires 4R et 4L ganglions paratrachéaux inférieurs:

Le bord latéral gauche de la trachée sépare les deux aires ganglionnaires. Elles sont limitées en haut par le tronc veineux innominé à droite et le bord supérieur de la crosse aortique à gauche, en bas elles sont limitées par le bord inférieur de la crosse de l'azygos à droite et le bord supérieur du tronc artériel pulmonaire gauche.

Aires 5 aorto-pulmonaires: Aire située sous la crosse aortiques, en dehors du ligament artériel, limités en bas par le bord supérieur de l'artère pulmonaire gauche.

Aire 6 para-aortiques:

Située au-dessus de la loge 5, en avant et à gauche de la crosse aortique, limitée en haut par la limite supérieure de la crosse en en bas par sa limite inférieure.

Aire 7 sous-carinaire: Comporte l'espace caudal à la carène trachéale, limités en bas et à droite par la limite inférieure du tronc bronchique intermédiaire et en bas et à gauche par la limite supérieure de la bronche lobaire inférieure.

Aire 8 para-oesophagienne:

Elle est à proximité de l'œsophage, limité en haut et à droite par la limite inférieure du tronc bronchique intermédiaire et en haut et à gauche par la limite supérieure de la bronche lobaire inférieure. En bas limitée par le diaphragme.

Aire 9 du ligament pulmonaire droit ou gauche: situés entre la veine pulmonaire inférieure en haut et le diaphragme en bas.

Aires 10 R et L : Aire hilaires situés en regard des régions hilaires droites et gauches.

III.1.4 Drainage lymphatique thoracique

III.1.4.1 Drainage lymphatique du poumon au médiastin

Avant d'atteindre les chaînes ganglionnaires du médiastin, le drainage lymphatique pulmonaire se fait par deux voies : le drainage broncho-vasculaire et le drainage sous-pleural.

Le drainage bronchovasculaire se fait essentiellement par voie segmentaire, (145) c'est-à-dire que la lymphe rejoint le carrefour lymphatique médiastinal en suivant directement le drainage bronchovasculaire du segment pulmonaire dans lequel a eu lieu sa production.

Le drainage lymphatique du parenchyme pulmonaire se fait également par voie sous-pleurale. (146) Une étude cadavérique avec injection d'encre en région sous-pleurale à montré que le drainage a lieu dans 44% des cas par voie segmentaire uniquement, dans 56% des cas un trajet intersegmentaire a été mis en évidence. Dans 3% des cas, le drainage était interlobulaire. Le drainage intersegmentaire est bien plus fréquemment observé dans le drainage pleural que dans le drainage péri-bronchovasculaire. La fréquence du drainage inter-segmentaire présente un gradient apico-basal puisqu'il a été retrouvé de l'ordre de 20% aux lobes supérieurs, 60% au lobe moyen et 85% aux lobes inférieurs.

Dans ces deux cas, la lymphe rejoint le système lymphatique médiastinal, constitué de différentes chaînes ganglionnaires médiastinales qui peuvent s'anastomoser entre elles de façon complexe.

III.1.4.2 Drainage lymphatique du médiastin

Les vaisseaux lymphatiques sont valvulés, unidirectionnels, pulsatiles et rejoignent les confluent veineux de la base du cou où ils déversent la lymphe pulmonaire. Anatomiquement, les ganglions médiastinaux sont disposés le long de vaisseaux lymphatiques, mais il est possible que les vaisseaux lymphatiques n'aient pas de ganglion sur une partie ou la totalité de leur trajet et il existe des anastomoses entre elles et avec le canal thoracique. (147) Le nombre de ganglions et leurs tailles sont variables d'un individu à l'autre.

Les différentes chaînes ganglionnaires, les ganglions qui y sont associés, ainsi que leurs aires de drainages pulmonaires ont été décrits. (147) (148)

Les ganglions sont répartis le long des chaînes du ligament triangulaire (9), intertrachéobronchique (8 et 7), prétrachéale droite (4R, 2R, et 1), paratrachéale gauche (ou récurrentielle) (1,2L, 4L), préaortocarotidienne (5 et 6), préaortocarotidienne (5 et 6).

La station 3 est sur deux chaînes différentes (phrénique et trachéo-œsophagienne).

Les stations 10 sont situées au début de plusieurs chaînes ganglionnaires médiastinales.

Chaînes ganglionnaires du médiastin inférieur

Chaîne ganglionnaire des ligaments triangulaires du poumon, (bilatéraux) dont les ganglions correspondent à la station 9.

A droite et à gauche, ces chaînes reçoivent des afférences lymphatiques du poumon homolatéral dans 8-9% des cas, principalement de la pyramide basale.

Chaînes ganglionnaires du médiastin supérieur

-La chaîne paratrachéale droite, située dans la loge de Baretz, elle s'étend de la bronche souche droite au confluent veineux de Pirogoff droit. Elle concerne les stations 4R, 2R, 1. Cette chaîne reçoit des afférences lymphatiques des segments du poumon droit dans 77% des cas et du poumon gauche dans 26% des cas.

-La chaîne trachéo-œsophagienne droite. Les nœuds lymphatiques concernés correspondant à l'aire 3P (postérieure), elle s'abouche dans le confluent veineux de Pirogoff droit.

Cette chaîne reçoit des afférences lymphatiques des segments du poumon droit dans 27% des cas et du poumon gauche dans 11% des cas.

-La chaîne phrénique droite, plus antérieure (devant la veine cave supérieure), s'abouche au même niveau et comporte elle aussi peu de ganglions lymphatiques, ils concernent l'aire 3A (antérieure).

Cette chaîne reçoit des afférences lymphatiques des segments du poumon droit dans 8% des cas et du poumon gauche dans 3% des cas.

À gauche existent également trois chaînes ganglionnaires disposées de façon différente du fait de l'asymétrie médiastinale.

-La chaîne para-aortique comprend un ou plusieurs ganglions situés au niveau du ligament artériel de la crosse de l'aorte (aire 5) et des ganglions plus inconstants situés au-dessus de la crosse (aire 6). Elle s'abouche dans le confluent veineux de Pirogoff gauche et dans la crosse du canal thoracique.

Cette chaîne (aussi appelée chaîne aorto-carotidienne) reçoit des afférences lymphatiques principalement du poumon gauche, dans 49% des cas.

-La chaîne phénique gauche comporte des ganglions situés sur son trajet qui sont difficiles à différencier de ceux de la chaîne para-aortique

Elle se draine dans le confluent veineux gauche et/ou dans la crosse du canal thoracique.

Cette chaîne reçoit des afférences lymphatiques du poumon droit dans moins de 1% des cas et du poumon gauche dans 8 % des cas.

-La chaîne médiastinale antérieure gauche est un terme regroupant ces deux précédentes chaînes lymphatiques.

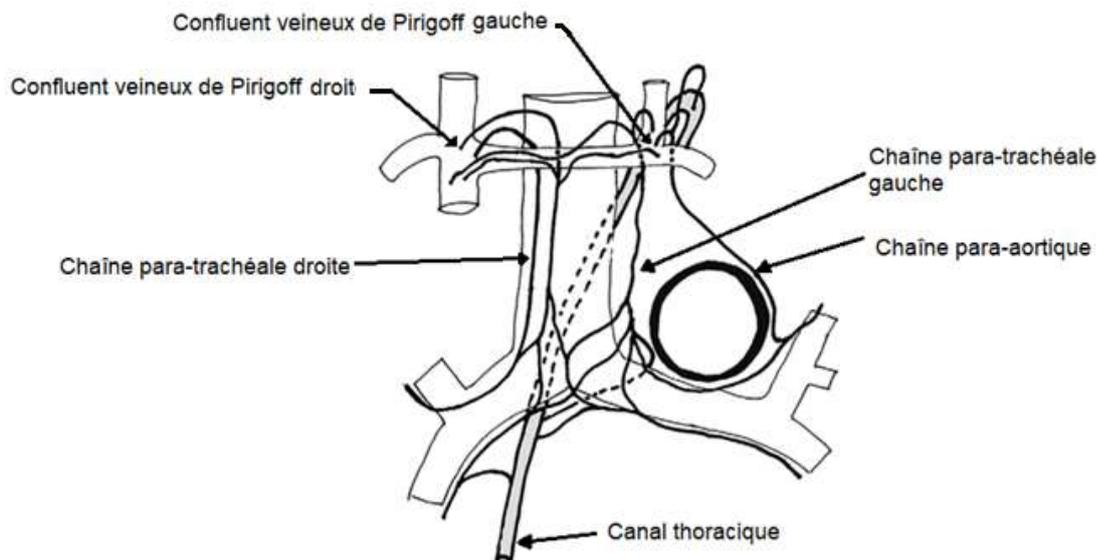
-La chaîne para-trachéale gauche monte le long du nerf récurrent. Cette chaîne s'anastomose avec la chaîne para-aortique sous la crosse de l'aorte. Les ganglions paratrachéaux inférieurs (4L) et supérieurs (2L) sont disposés sur son trajet.

Les chaînes bronchiques supérieures et récurrentielles constituent la portion initiale de la chaîne para-trachéale gauche et présentent une afférence lymphatique du poumon droit dans 24% des cas et du poumon gauche dans 58% des cas.

Groupe ganglionnaire inter-trachéobronchique :

Les ganglions lymphatiques intertrachéobronchiques comportent les ganglions sous-carinaires (aire 7), paracésophagiens (aire 8) et hilaires (aires 10L et 10R).

Ils se drainent pour 38% dans le groupe sus-bronchique gauche et 6% dans le conduit thoracique, et l'autre moitié rejoint la crosse de l'azygos



Représentation schématique des principales voies lymphatiques sans les ganglions, drainant les poumons et s'abouchant dans le canal thoracique ou dans les confluent veineux de Pirogoff (147)

III.1.4.3 Drainage lymphatique oesophagien

Des équipes japonaises ont décrit la complexité du réseau lymphatique de l'œsophage, qui présente un réseau intra-pariétal ayant des interactions au sein même des différentes couches histologiques, et un réseau « extra-mural » correspondant à un réseau lymphatique conventionnel.

Le drainage oesophagien est asymétrique, il met en jeu un réseau lymphatique médiastinal davantage développé à droite qu'à gauche (149) (150). Il présente la particularité d'être bi-directionnel (151)(152).

Son drainage intéresse de nombreuses aires ganglionnaires médiastinales (153). De haut en bas il est décrit un drainage lymphatique physiologique de l'œsophage dans les ganglions cervicaux, principalement à la base du cou, dans les ganglions thoraciques supra-claviculaires (aire ganglionnaire 1), paratrachéaux supérieurs et inférieurs (2 et 4), para-oesophagiens à l'étage thoracique supérieur et moyen (groupe3), sous carinaire (groupe7) et à l'étage infra-médiastinal postérieur (groupe 8). Une partie importante (43%) du drainage lymphatique oesophagien se fait dans le canal thoracique, de façon directe et sans relai. (149)

Une partie du drainage se fait également à l'étage abdominal vers les ganglions coeliaques.

III.1.5 Physiopathologie des adénomégalies

La physiopathologie des adénomégalies métastatiques ne sera pas abordée dans cette étude.

L'hypertrophie ganglionnaire « réactionnelle » est la cause la plus fréquente de l'élargissement des ganglions lymphatiques, toutes causes confondues, c'est une hypertrophie non tumorale et réversible du tissu lymphoïde secondaire à un stimulus antigénique. Il y a 5 modèles décrits (154) :

L'hyperplasie folliculaire est observée par exemple dans les infections et les troubles auto-immuns. L'histologie montre dans ce cas une augmentation de la taille et du nombre des lymphocytes B dans le centre germinatif, il en résulte des plasmocytes sécrétant des Ac.

L'hyperplasie para-corticale (ou du cortex profond) est détectée par exemple dans les infections virales, les maladies de la peau, et des réactions médicamenteuses. L'histologie montre une hyperplasie de la région para-folliculaire riche en lymphocytes T.

L'hyperplasie sinusale aussi appelée histiocytose sinusale. Elle est observée par exemple dans les ganglions lymphatiques drainant des tissus affectés par des tumeurs malignes, en rapport avec des phénomènes de libération endogène de lipide par exemple. L'histologie montre l'expansion des cellules histiocytaires dans les sinus médullaire et cortical, alors que la composante lymphoïde du ganglion est peu augmentée.

L'inflammation granulomateuse se manifeste principalement dans la tuberculose et la sarcoïdose. La caractéristique histologique est la formation de granulome histiocytaire dans les ganglions lymphatiques.

La lymphadénite aiguë est habituellement observée dans les ganglions lymphatiques des tissus affectés pas une infection bactérienne. L'histologie met en évidence une hyperplasie folliculaire et une infiltration de cellules polynucléaires.

Peu d'études ont proposé une explication physiopathologique des adénomégalies médiastinales chez les patients sclérodermiques. Le rôle des cytokines notamment de l'interleukine-1 est mentionné par des études (155) (156), des molécules pouvant être libérées par des macrophages alvéolaires activés, un mécanisme suggéré à la fois dans la FPI et repris dans des études concernant la ScS.

Dans la littérature, les rares biopsies réalisées des adénomégalies ont été interprétées comme des « ganglions réactionnels ». (122)

III.2 Adénomégalies médiastinales au scanner

III.2.1 Définition de l'adénomégalie

Des sociétés savantes ont établi des seuils de normalité des tailles ganglionnaires s'appuyant sur des études cadavériques. Concernant les ganglions médiastinaux, la taille peut varier selon l'aire ganglionnaire. La taille significative communément acceptée pour les adénomégalies est un petit axe supérieur à 10mm (144).

La méthode de mesure, basée sur la distance du plus petit axe ganglionnaire en coupe axiale, présente l'avantage d'une bonne reproductibilité selon les publications sur les « critères d'évaluation de réponse dans les tumeurs solides » (RECIST) 1.1 » (157) (158).

Cette méthode de mesure et le seuil de 10mm sont les critères utilisés par une grande majorité des études pour définir une adénomégalie, notamment dans les publications portant sur un sujet similaire à notre étude.

III.2.2 Adénomégalies médiastinales dans la sclérodémie

III.2.2.1 Prévalence des adénomégalies dans la ScS

La prévalence des adénomégalies médiastinales a été étudiée par différentes études, chacune ayant ses propres critères d'inclusion et sa définition des adénomégalies.

L'analyse de la littérature concernant la prévalence des adénomégalies a été détaillée selon la forme de la maladie et la présence d'une PID.

III.2.2.1.1 Prévalence des adénomégalies dans la ScS toutes formes confondues, avec ou sans PID

Toute forme de maladie confondue, avec ou sans PID, la prévalence des médiastinales adénomégalies > 10mm a été évaluée à 48% (35/73) dans l'étude de Wechsler et al. (155).

Cette étude a mis en évidence une plus grande prévalence d'adénomégalies dans la ScS de forme diffuse que dans la ScS de forme limitée, respectivement 58% (18/31) et 41% (17/42) (155) et elle justifiait ce constat car la forme limitée est en règle général moins associée à une PID.

III.2.2.1.2 Prévalence des adénomégalies chez les patients atteints de PID

La prévalence d'adénomégalies en présence de PID a été évaluée selon les études à 60%(15/25), 83%(29/35), quelle que soit la forme limitée ou diffuse de la maladie. (65) (155). Une plus faible prévalence de 32%(21/66) a été évaluée par l'étude de Garber et Al, mais le seuil retenu pour le diagnostic d'adénomégalie était fixé à 12mm au lieu de 10mm. (159)

III.2.2.1.3 Prévalence des adénomégalies chez les patients sans PID

La prévalence d'adénomégalie en l'absence PID a été évaluée dans la ScS diffuse à 13% (4/31) et dans la forme limitée à 5% (2/42) par une même étude, et donc toute forme confondue à 8%. (155)

Dans l'étude de Garber et al. elle était de 8% (1/12). (159)

III.2.2.2 Signification des adénomégalies médiastinales dans un contexte de ScS

Influence supposée de la PID sur la prévalence des adénomégalies médiastinales

Cette influence se présente sous deux formes : d'une part l'augmentation de la prévalence des adénomégalies médiastinales en présence d'une PID (révélée par les études mentionnées précédemment), d'autre part, une augmentation de la prévalence des adénomégalies avec l'augmentation de l'étendue de la PID. Wechsler et al. a montré des PID plus étendues chez les patients avec adénomégalies, et Garber et Al. a montré une association entre étendue de la PID et la valeur de la prévalence des adénomégalies médiastinales. La prévalence des adénomégalies était croissante dans différents groupes dont l'étendue de la PID était également en augmentation. (159)

Par ailleurs il ne semble pas que la prévalence soit corrélée au pattern de la PID mis en évidence au scanner, c'est à dire que la prévalence des adénomégalies ne diffère pas significativement s'il s'agit d'une PINS ou d'une PIC. (159)

Autres facteurs pouvant hypothétiquement influencer la prévalence des adénomégalies médiastinales

La présence d'adénomégalies sans PID est à la base d'une hypothèse selon laquelle les adénomégalies peuvent être secondaires à des micro-inhalations liées à la dysfonction oesophagienne (155).

Dans la ScS comme dans d'autre pathologies pulmonaires (FPI et des connectivites) , les anomalies du péristaltisme œsophagien et la diminution de la pression du sphincter œsophagien sont à l'origine d'un reflux alimentaire atteignant très fréquemment le tiers supérieur de l'œsophage (66), à proximité du carrefour aérodigestif, favorisant des micro-aspirations de liquide gastrique, si bien que des niveaux similaires de pepsine dans les LBA et dans l'estomac ont été mis en évidence. (160)

Ce phénomène est fortement incriminé pour son rôle dans le processus de déclenchement et d'entretien des lésions pulmonaires (161)(162)(163)(60), et certaines études ont corrélé la gravité du RGO et des supposées micro-inhalations avec l'importance de la dilatation oesophagienne : L' augmentation du diamètre de l'œsophage sur le scanner thoracique est associée à une PID plus sévère, une altération des volumes pulmonaires(28) (164) et à une baisse de la DLCO. (28)(164)(165). Une autre étude publiée en 2016 a également établi une

relation linéaire entre la mesure quantitative de la dilation oesophagienne et l'étendue de la PID (28).

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude ayant étudié l'association entre la présence d'adénomégalies médiastinales et la dilatation oesophagienne que ce soit sur un terrain de ScS ou non.

L'exposition à la poussière de silice est un facteur de risque connu de développement de la ScS(10) (11). Or la silice inhalée peut être responsable d'une pneumoconiose se compliquant d'une fibrose pulmonaire (166) et il est bien connu que les ganglions médiastino-hilaires présentent des anomalies dans un contexte de silicose avérée : la prévalence d'adénomégalies s'élève à 66% et des calcifications ganglionnaires sont observées dans 74% des cas (167) celles-ci pouvant présenter un aspect en coquille d'œuf, pathognomonique (168) ou des calcifications ponctiformes (167) (169).

L'inhalation de poussière, avec ou sans poussière de silice, est également en cause dans les phénomènes d'histiocytose anthracosique (ou histiocytose anthraco-silicotique) qui peuvent être à l'origine d'hypertrophie des ganglions médiastinaux, qui peuvent être volumineux.

III.2.2.3 Caractéristiques des adénomégalies au scanner thoracique

Une étude a évalué que la taille ganglionnaire moyenne était de 12mm, les 1er et 3è interquartiles étaient respectivement de 10mm et 14mm. (170)

Les topographies les plus fréquemment retrouvées dans la littérature sont, de façon décroissante, les aires ganglionnaires 7, 4R, 5 et 10R (171) .

Objectifs de l'étude

La ScS est une pathologie auto-immune fibrosante complexe, dont la physiopathologie insuffisamment connue, est responsable de nombreuses complications viscérales, dont l'atteinte interstielle pulmonaire. La ScS, dans sa forme diffuse, reste une pathologie de mauvais pronostic, à haut risque de développer une PID rapidement extensive qui met en jeu le pronostic vital.

L'identification de facteurs de risque de développer une PID sévère est un enjeu majeur dans la ScS diffuse. A ce titre, la signification de la présence d'adénomégalies médiastinales mérite d'être étudiée.

Les données de la littérature semblent plaider pour un rôle central de la pneumopathie interstielle dans la pathogénèse des adénomégalies médiastinales. C'est ce que nous essayons d'étayer et d'approfondir en distinguant les différentes caractéristiques de la PID.

L'objectif de notre étude est de réaliser une analyse descriptive tomodensitométrique des adénomégalies médiastinales chez les patients atteints de sclérodermie systémique diffuse, et de rechercher d'éventuelles corrélations entre leur présence et des caractéristiques cliniques, biologiques et tomodensitométriques.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude observationnelle (recherche non interventionnelle déclarée à la direction de la recherche clinique du CHU de Nantes), rétrospective, monocentrique (CHU de Nantes).

I Population

Les patients inclus étaient suivis dans le service de médecine interne du CHU de Nantes, où les patients sclérodermiques sont référés à l'échelle régionale, dans le cadre du centre de compétence des maladies systémiques et auto-immunes rares. Seuls les patients majeurs ont été inclus. Les patients devaient valider les critères de diagnostic positif de ScS selon l'ACR/EULAR 2013, avoir une forme diffuse de sclérodermie et devaient avoir bénéficié au moins d'un scanner thoracique entre 2004 et 2019. Tous les patients qui répondaient à ces critères étaient inclus sans exception.

II Recueil des données et paramètres étudiés

La période de recueil des données s'est étendue d'avril 2018 à juin 2019.

Les critères cliniques évalués recensaient des caractéristiques épidémiologiques, les symptômes et les complications de la ScS. Les critères biologiques comportaient la CRP relevée au diagnostic initial de la sclérodermie et le profil immunologique.

Sur les scanners initiaux, réalisés au plus tôt dans le suivi des patients, les informations caractérisant les adénomégalies ont été colligées : le nombre d'adénomégalie, leur taille, leur topographie, et la présence de calcifications.

L'analyse du parenchyme pulmonaire évaluait la présence d'une PID, qui faisait l'objet d'une caractérisation selon son pattern, son étendue selon deux scores : un score semi-quantitatif, le score pronostic de Goh. L'évaluation semi-quantitative de l'étendue de la PID portait également sur chaque lésion élémentaire évaluée séparément et le reste des anomalies du parenchyme pulmonaires étaient également notifiées.

La présence d'une dilatation oesophagienne a été évaluée, de même que la valeur de la mesure du calibre oesophagien sous la crosse de l'aorte.

Un suivi des imageries a été réalisé : Le nombre d'adénomégalie(s) a été suivi dans le temps sur plusieurs scanners consécutifs afin de notifier l'existence d'une majoration, diminution ou stabilité de leur nombre.

L'étendue globale de la PID a fait l'objet d'une comparaison entre le scanner initial et le scanner réalisé le plus tardivement.

L'analyse des TEP-scanners, lorsqu'ils étaient réalisés, ont permis d'évaluer la présence ou l'absence d'un hypermétabolisme ganglionnaire et une quantification de l'hypermétabolisme.

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies sur logiciel clinicom et powerchart comportant les comptes-rendus de consultation.

Les données d'imagerie (scanners, TEP-scanners) ont été recueillies sur le système d'archivage et de transmission d'images du CHU «Picture Archiving and Communication System» (PACS).

III Protocole d'imagerie

Au cours de leur suivi, tous les patients inclus ont été explorés par un ou plusieurs scanners thoraciques, selon un protocole à haute résolution, permettant des reconstructions en fenêtre parenchymateuses pulmonaires.

Les imageries ont été réalisées sur deux scanner : un Siemens, « sensation16 » comportant 16 barrettes, dont les paramètres d'acquisition étaient :70mAs, 120kV, épaisseur des coupes et de reconstruction de 1mm, reconstruction « field of view » (FOV) de 300mm, une collimation non connue, et un Toshiba modèle « Aquilon Prime80 », dont les paramètres étaient :180mAs, 120kV, reconstruction de coupe de 1mm et la reconstruction de la FOV était de 380mm, une collimation de 0,5 (épaisseur de coupe en mm) x 80 (nombres de barrettes).

Les images ont été analysées sur un écran de haute résolution adapté à la lecture d'imagerie thoracique, ayant les caractéristiques suivantes: high-resolution gray-scale monitor (marque Eiza, 2048x1536-pixel).

La lecture a été réalisée selon le fenêtrage standard d'analyse pulmonaire, correspondant à un fenêtrage parenchymateux centré sur 1600uH, d'une largeur de 600uH un fenêtrage médiastinal centrée sur 350uH d'une largeur d'environ 50uH).

La lecture a été réalisée par un radiologue junior (R.P.) qui pouvait solliciter l'avis d'un senior ayant une expertise dans l'imagerie thoracique. Hormis la quantification de l'étendue de la PID, les données recueillies pouvaient être confrontées aux comptes-rendus antérieurs réalisés par les radiologues du service.

IV Evaluation des ganglions :

IV.1 Evaluation des ganglions au scanner initial

Les ganglions médiastinaux étaient considérés comme des adénomégalies lorsque leur petit axe était supérieur ou égal à 10mm. Les ganglions hilaires dans les régions 10R et 10L ont également été évalués en tant que ganglions médiastinaux.

Le nombre d'adénomégalies ont été décomptés pour chaque scanner. De façon arbitraire, il était considéré qu'il y avait de « nombreuses adénomégalies » lorsqu'elles étaient ≥ 3 pour un même patient.

La taille des adénomégalies a été colligée, elles étaient mesurées dans leur petit axe en coupe axiale.

La topographie des ganglions médiastino-hilaires a été classée selon leur topographie répondant à la classification de l'American Society Thoracic(144)

La présence de calcification ganglionnaire a été notifiée, quelle qu'en soit l'aspect et leur dimension.

IV.2 Evaluation du métabolisme ganglionnaire

Chez les patients ayant bénéficié d'une tomographie par émission de positon couplé à un scanner (TEP-scanner).

Le métabolisme ganglionnaire était évalué par la « Standardized Uptake Value » (SUVmax) mesuré sur le PACS, à l'aide d'une « region of interest » (ROI) placée manuellement sur le ganglion le plus hypermétabolique du TEP-scanner, comme représenté sur l'image ci-dessous. Un hypermétabolisme ganglionnaire était retenu lorsque le SUV ganglionnaire était supérieur au SUV hépatique.



Représentation d'une mesure du SUV d'un ganglion hilaire droit hypermétabolique.

V Pneumopathie interstitielle

V.1 Détermination du *pattern*

Les scanners thoraciques ont été relus pour déterminer la présence d'une PID et son *pattern*.

Le *pattern* de PIC était retenu lorsqu'on retrouvait les critères de PIC certaine ou PIC probable selon les critères de la Fleischner Society (106)

Le *pattern* de PINS était retenu lorsqu'il existait une prédominance de verre dépoli dépassant l'étendue des réticulations. Une épargne lésionnelle sous-pleurale était également en faveur d'un *pattern* de PINS

V.2 Etendue de la PID

V.2.1 Extension de la PID selon un score semi-quantitatif

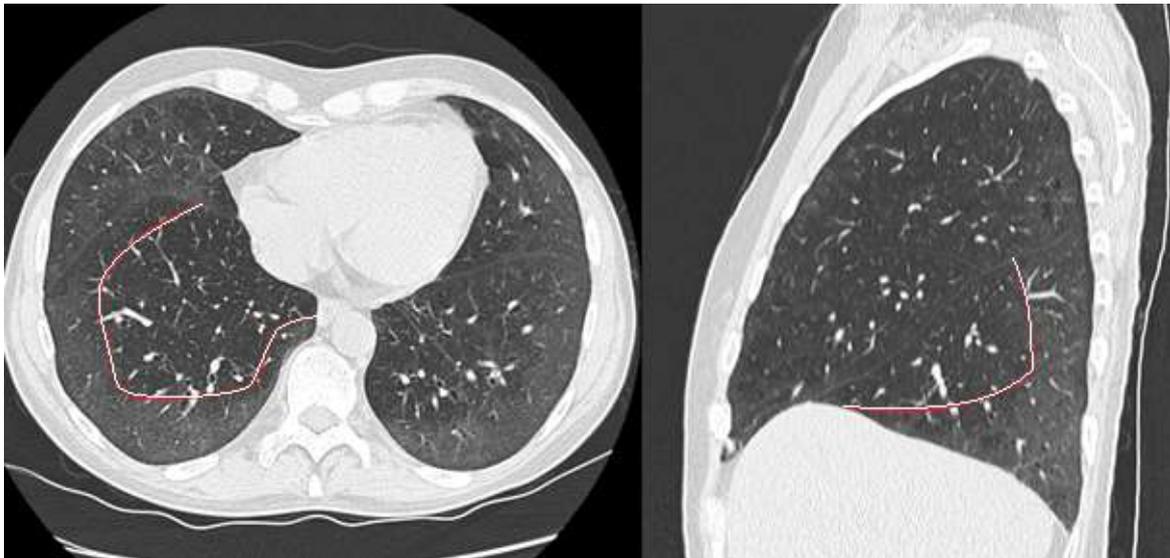
L'étendue de la PID était quantifiée de manière précise de façon semi-quantitative selon la méthode de Kazerooni (127), une méthode déjà utilisée dans d'autres études. (127) (172) (28) (165) (173)

L'étendue du verre dépoli, du mixte verre dépoli-avec réticulation, des réticulations seules, du rayon de miel et l'étendue globale de la PID (toutes anomalies confondues) ont été évalués.

Chaque segment pulmonaire s'est vu attribuer un score d'étendue pour chaque type de lésion élémentaire.

Le score était de 0 en l'absence d'atteinte, de 1 lorsque l'étendue de cette anomalie était d'étendue inférieure à 25%, de 2 lorsque l'étendue était de 26 à 50%, de 3 lorsque l'étendue est de 51 à 75% et de 4 lorsque l'étendue est de 76 à 100%.

Le score de chaque lobe était additionné pour donner un résultat à l'échelle pulmonaire allant de 0 à 20 maximum (5 lobes).



Coupe axiale et sagittale centrée sur le lobe inférieur droit montrant une plage de verre dépoli pur sous-pleurale basale délimitée par une ligne rouge.



Coupe axiale et sagittale centrée sur le lobe inférieur droit montrant une plage peu étendue de réticulations sous-pleurales basales délimitée par une ligne rouge.



Coupe axiale des lobes inférieurs montrant une atteinte lobaire inférieure complète de la PID associant verre dépoli et réticulations.

V.2.2 Extension selon le score de Goh (129) :

L'étendue de la PID était déterminée selon l'algorithme décrit dans la partie « introduction ». L'étendue était soit « étendue » soit « limitée », selon l'étendue de la PID au scanner thoracique et si besoin selon la CVF, qui était consultée si besoin.

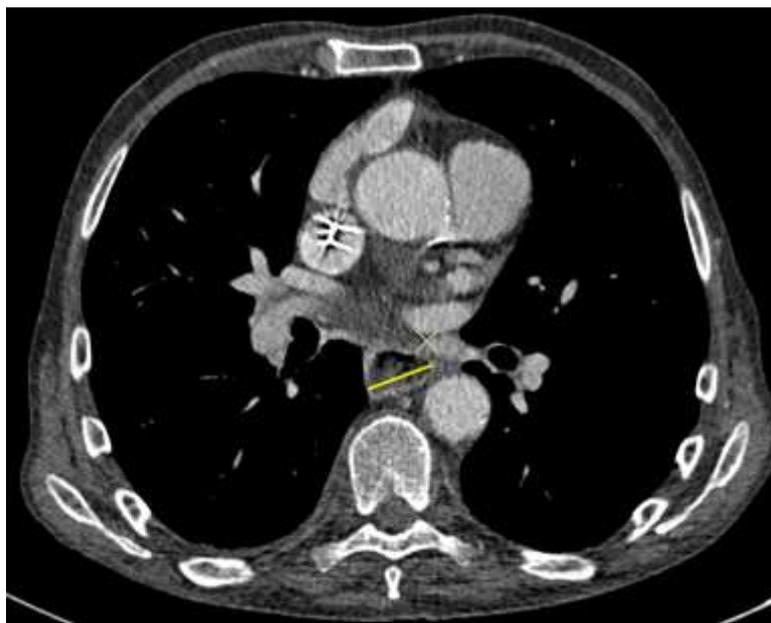
VI Dilatation oesophagienne :

La méthode utilisée s'inspire de celle de Richardson et al. (28) .

Elle repose sur une mesure de la lumière oesophagienne en dessous de la crosse de l'aorte, à la hauteur où l'œsophage est le plus dilaté.

La mesure était réalisée dans le grand axe de la lumière oesophagienne en coupe axiale.

Il existait une dilatation oesophagienne, lorsque le plus large calibre oesophagien était $\geq 10\text{mm}$ sous la crosse aortique.



Représentation d'une mesure en coupe axiale du calibre oesophagien le plus large sous la crosse aortique.

VII. Evaluation temporelle

VII.1 Evaluation des adénomégalies dans le temps

Les adénomégalies étaient considérées comme stables lorsque leur nombre était identique à 1 ganglion près sur l'ensemble du suivi. Ils étaient considérés en augmentation lorsqu'il y avait au moins 2 adénomégalies supplémentaires au cours du suivi et ils étaient considérés en diminution lorsqu'il y avait au moins 2 adénomégalies en moins.

VII.2 Evolution de la PID dans le temps

L'étendue globale de la PID a été évaluée dans le temps selon la méthodologie de quantification semi-quantitative, afin de comparer l'évolutivité de la PID chez les patients avec adénomégalie(s) et sans adénomégalie(s) au scanner initial.

Pour chaque patient ayant une PID au scanner initial, l'étendue globale de la PID a été ré-évaluée au dernier scanner disponible.

VIII Méthodologie statistique

Les données ont été recueillies sur un tableur Microsoft excel 2013.

Il a été réalisé une analyse descriptive de notre population, par simple dénombrement ou calcul des moyennes et des écarts-types.

Nous avons comparé les caractéristiques des groupes sans et avec adénomégalie(s) concernant leurs caractéristiques cliniques, et paracliniques (incluant l'imagerie). Les caractéristiques cliniques comprenaient les données épidémiologiques et l'ensemble des symptômes et complications précisés dans l'introduction, notamment les atteintes cutanées, du système digestif, de l'appareil loco-moteur, du système cardio-vasculaire et rénales. Les caractéristiques biologiques comprenaient l'immunologie et la CRP au diagnostic initial. Les caractéristiques scannographiques comprenaient les caractéristiques des ganglions, de la PID, et de l'oesophage.

Les comparaisons de proportions ont été calculées par le test paramétrique Chi² de Pearson, avec correction de Yates systématique, les groupes étant de faibles effectifs.

Pour les effectifs théoriques des cases du tableau de contingence attendus ≤ 5 , il a été utilisé le test exact de Fisher (test non paramétrique). Les comparaisons de moyenne ont été déterminées via le test t de Student lorsque les valeurs respectaient une loi normale et que les variances étaient considérées comme égales.

Si la distribution n'était pas normale, un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann Whitney était utilisé.

Le seuil de significativité du p était $<0,05$. Il a été considéré qu'il y avait une tendance pour les p compris entre 0,05 et 0,07.

RESULTATS

I Caractéristiques détaillées de la population

Quarante-huit patients ont été rétrospectivement inclus dans l'analyse.

I.1 Caractéristiques épidémiologique

Les caractéristiques épidémiologiques sont détaillées dans le tableau suivant.

Caractéristiques épidémiologiques	N=48
Sexe féminin (%)	30 (62,50)
Age moyen au moment du scanner initial (années)	51,39 +/- 14,35
Exposition à la silice(%)	8 (16,67)
Tabagisme actif ou ancien >10 PA (%)	14 (29,17)

I.2 Caractéristiques immunologiques

Les caractéristiques immunologiques sont résumées dans le tableau suivant.

Il est à noter que deux patients avaient deux type d'Ac (Ac anti-centromère associé à Ac anti-U1 RNP et Ac anti-topo isomerase associé à des Ac anti-ARN polymérase 3).

Phénotype immunologique	N=48 (%)
- Ac anti-topo-isomerase 1	-26 (54,17)
- Ac anti-centromères	-2 (4,17)
- Ac anti-ARN polymérase 3	-4 (8,33)
- Ac anti U1-RNP	-3 (6,25)
-Aucun des 4 Ac précédent	-15 (6,25)

I.3 Caractéristiques clinico-biologiques et complication

Les symptômes et complications sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau : Caractéristiques cliniques, biologiques et des complications de la population étudiée.	
Caractéristique	N=48 (%)
-RGO	- 47 (97,92)
-atteinte intestinale	- 7(14,58)
-atteinte ano-rectale	- 5(10,41)
-rhumatisme inflammatoire distal	- 21(43,75)
-atteinte musculaire	- 4(8,33)
-Phénomène de Raynaud	- 46(95,83)
-ulcérations digitales ischémiques	- 26(54,17)
-calcinose des parties molles	- 10(20,83)
-télangiectasie	- 29(60,42)
-syndrome sec	- 11(22,91)
-crise rénale sclérodermique	- 9(18,75)
-péricardite	- 5(10,42)
-atteinte myocardique	- 7(14,58)
-HTP objectivée par cathétérisme droit	- 5(10,42)
-HTP du groupe 1	-3 (6,25)
-HTP du groupe 3	- 2(4,17)
-score de Rodnan maximal au cours du suivi	-23 +/- 8,10
-Présence d'une PID au scanner	-30/48 (62,50)
Caractéristiques biologiques	
-CRP au diagnostic initial (mg/l)	- 18,41 +/- 20,07

I.4 Caractéristiques ganglionnaires

Une ou plusieurs adénomégalie(s) médiastino-hilaire(s) était(ent) présente(s) chez 23 patients parmi les 48 (48%).

I.4.1 Nombre d'adénomégalies par patient

Le nombre d'adénomégalie médiastinale, était de 3,4+/- 2,0 par patient. (Calcul fait à partir des seuls patients ayant au moins une adénomégalie).

Le nombre médian d'adénomégalie était de 3, (écart inter-quartile, 2-5) et les valeurs extrêmes s'étendaient de 1 à 8.

Tableau de contingence du nombre d'adénomégalie(s) par patient au scanner initial.	
Nombre d'adénomégalie par patient	N (%)
1	5(21,7)
2	4 (17,4)
3	3(13,0)
4	5(21,7)
5	2(8,7)
6	2(8,7)
7	1(4,3)
8	1(4,3)

Parmi les 23 patients ayant des adénomégalie(s) :

-14 avaient de « nombreuses adénomégalies » selon le seuil établi (≥ 3 ganglions)

-9 avaient peu d'adénomégalie(s) (1 ou 2 adénomégalie(s)).

I.4.2 Localisations ganglionnaires

79 ganglions ont été comptés sur l'ensemble des scanners initiaux.

Les aires ganglionnaires les plus représentées étaient les aires para-trachéale droite 18(22,8%), hilare droite 16(20,3%), hilare gauche 13(16,5%) et sous-carinaire 12(15,2%).

Tableau de contingence des adénomégalie(s) par aire ganglionnaire au scanner initial	
Localisation	N (%)
1R	1 (1,3%)
1L	1 (1,3%)
2R	3 (3,8%)
2L	1 (1,3%)
3	1 (1,3%)
4R	18(22,8%)
4L	3(3,8%)
5	4(5,0%)
6	4(5,0%)

7	12(15,2%)
8	2(2,5%)
9	0
10R	16(20,3%)
10L	13(16,5%)

I.4.3 Taille des adénomégalies

La taille moyenne des adénomégalies était de $11,7 \pm 1,7$ mm.

La médiane était de 11mm (écart inter-quatile 10-12) avec des valeurs extrêmes 10 à 18mm.

La taille moyenne de la plus volumineuse adénomégale pour chaque patient était de $12,6 \pm 2,4$ mm.

Tableau de contingence des adénomégalies au scanner initial, selon leur taille.	
Taille ganglionnaire (mm)	N (%)
10	22(27,8%)
11	23(29%)
12	17(21,5%)
13	6(7,8%)
14	5(3,8%)
15	3(2,8%)
16	1(1,3%)
17	1(1,3%)
18	1(1,3%)

Autres anomalies ganglionnaires

Les calcifications ganglionnaires étaient présentes chez 6/48 patients (12,5%).

I.5 Pneumopathie interstitielle :

I.5.1 Caractéristiques de la PID

La PID étant présente chez 30/48 patients (62,5%).

L'anomalie interstitielle la plus fréquemment retrouvée était le mixte verre dépoli avec réticulation, qui prédominait chez 25 des 30 patients. (83 %).

Plus rarement, le verre dépoli était l'anomalie interstitielle la plus importante chez 3 des 30 patients. (10%) et les réticulations chez 2 des 30 patients (6,7%).

Les *patterns* supposés ainsi que les scores d'extension sont résumés dans le tableau suivant :

Caractéristiques de la PID dans la population étudiée	
Type du <i>pattern</i>	N=30
-« PINS »	20/30
- « PIC » probable	4/30
-indéterminé	6/30
PID « étendue » selon le score de Goh	15/30 (50%)
score de l'extension du verre dépoli pur	1,97+/-3,58
score de l'extension du mixte verre dépoli avec réticulation	5,31+/-4,05
score de l'extension des réticulations	0,56+/-1,41
score de l'extension du rayon de miel	0
score de l'extension de l'étendue globale de la PID (toutes anomalies confondues)	6,56+/-5,10.

I.5.2 Autres anomalies du parenchyme pulmonaire

Un des patients présentait du verre dépoli et des nodules d'allures infectieux.

Un patient présentait des lignes septales, du verre dépoli centrolobulaire sans PID, ainsi que des adénomégalies, et il était connu pour avoir une MVOP.

Une patiente présentait un épanchement pleural modéré et du verre dépoli dont l'aspect évoquait une insuffisance cardiaque.

Un des patients présentait au scanner thoracique quelques nodules solides, parfois en amas et calcifiés. Ce patient était connu pour avoir développé une silicose.

Des nodules situés aux interfaces pleuro-scissurales ou à moins de 10mm de la plèvre étaient visibles chez 9/48(19%) patients. La topographie était évocatrice de « ganglions intrapulmonaires ».

Aucun patient n'avait de lésion pulmonaire évocatrice de néoplasie.

I.6 Dilatation œsophagienne

La dilatation œsophagienne était présente chez 38/48 patients (79,2%).

Le calibre œsophagien sous la crosse aortique était mesurée en moyenne à 14,16+/- 7,33 m

I.7 TEP-scanner

Un TEP-scanner a été réalisé chez 15/48 patients (31,25%).

Les indications des TEP-scanners sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Indication des TEP-scanners	N(%)
-AEG, syndrome inflammatoire, évolution rapide faisant suspecter un processus néoplasique	9/15 (60)
-Exploration d'une néoplasie connue ou suspectée	3/15 (20)
-Adénomégalies médiastinales	2/15 (13)
-bilan pré-greffe	1/15 (7)

Un hypermétabolisme ganglionnaire était présent chez 11 des 15 patients (73,33%).

Un hypermétabolisme ganglionnaire pouvait exister même en l'absence d'adénomégalie : Dans 4 cas sur 11 (36 %) tous les ganglions étaient de tailles normales malgré l'existence d'un hypermétabolisme.

Le SUV-max ganglionnaire sur l'ensemble des 15 TEP-scanners de 4,00+/-0,50.

I.8 Histologie ganglionnaire

Quatre biopsies et 1 cytoponction ont été réalisées sur des ganglions médiastinaux.

Les prélèvements ont été réalisés lorsque des signes généraux (AEG, syndrome inflammatoire) étaient associés à des adénomégalies décrites à l'imagerie, qui en règle générale étaient nombreuses.

Les analyses anatomo-pathologiques décrivaient toutes l'absence de granulome ou de cellule tumorale.

Une première biopsie, réalisée chez un patient fumeur, non exposé à la silice et ayant une PID, montrait des follicules lymphoïdes d'allure primaire, renfermant des lymphocytes de petite taille à chromatine mature. Il y avait également un aspect de discrète histiocytose sinusale et une trame de soutien parenchymateuse légèrement fibreuse.

Une deuxième biopsie, réalisée chez un patient fumeur, exposé à la silice et ayant une PID, montrait des éléments lymphoïdes sans particularité, de petite et moyenne taille (à peine contributive)

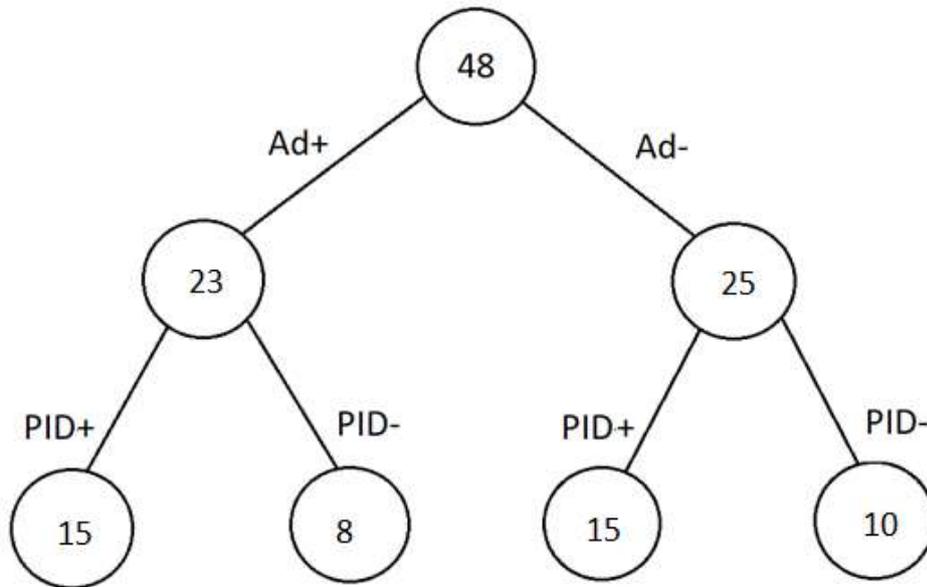
Deux autres biopsies se sont révélées peu contributives, la carotte biopsique comportant une faible quantité de matériel ganglionnaire.

Une cytoponction réalisée chez un patient sans antécédent tabagique, sans exposition à la silice, ayant une PID, montrait des éléments lymphoïdes de petite taille, réguliers, matures et des cellules histiocytaires anthracosiques.

II Etude comparative

II.1 Introduction

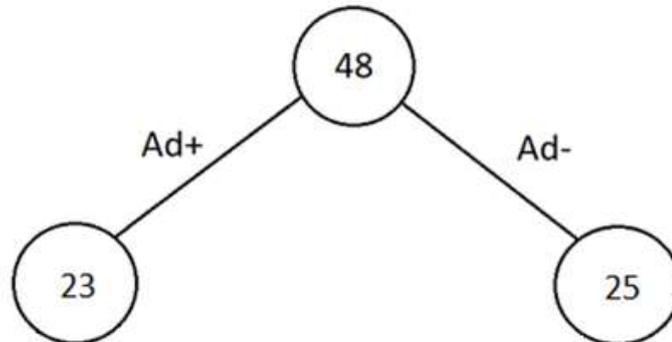
La répartition de la PID selon la présence ou l'absence d'adénomégalie(s) est représentée par le graphique suivant. Ce graphique servira de modèle pour représenter les comparaisons réalisées dans les différents chapitres.



Représentation graphique de la répartition des adénomégalies (Ad) et de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

II.2 Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques dans les groupe « avec » et « sans » adénomégalie(s)

Schéma représentatif des deux groupes comparés : groupe avec adénomégalie (n=23) et sans adénomégalie (n=25):



II.2.1 Caractéristiques épidémiologiques

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Comparaison des caractéristiques épidémiologiques dans les groupes sans et avec adénomégalie(s)			
	Sujets avec adénomégalie(s) N=23	Sujets sans adénomégalie N=25	p
Sexe masculin	14 (61%)	4 (16%)	p=0.0024
Age au moment du scanner initial (années)	51,52 +/- 10,42	53,44 +/- 13,78	p=0.59
Exposition à la silice	8 (35%)	0	p=0.0013
Tabagisme actif ou ancien >10 PA	8 (35%)	6(24%)	p=0.62

Il y avait une association significative entre la présence d'adénomégalie(s) médiastinale(s) et le sexe masculin (p=0.0024) d'une part, et l'antécédent d'exposition à la silice d'autre part (p=0.0013).

Les autres paramètres étudiés ne semblaient pas être corrélés à la présence d'adénomégalie.

II.2.2 Caractéristiques immunologiques

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant le profil immunologique. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Comparaison des caractéristiques immunologiques dans les groupes avec et sans adénomégalie(s)			
	Sujets avec adénomégalie(s) N=23	Sujets sans adénomégalie N=25	p
Ac anti-topo-isomérase 1	16 (69,57%)	10 (40%)	p=0.078
Ac anti-centromères	1 (4,38 %)	1 (4%)	p=1
Ac anti-ARN polymérase 3	0	4 (16%)	p=0.11
Ac anti U1-RNP	0	3 (12%)	p=0.24
Aucun des 4 Ac précédent	6(26,08%)	9 (36%)	p=0.66

II.2.3 Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques et des complications

Seule l'existence d'un rhumatisme inflammatoire distal semblait statistiquement associé à l'absence d'adénomégalie (p=0,033).

La répartition des caractéristiques clinico-biologiques et des complications sont résumées dans le tableau suivant :

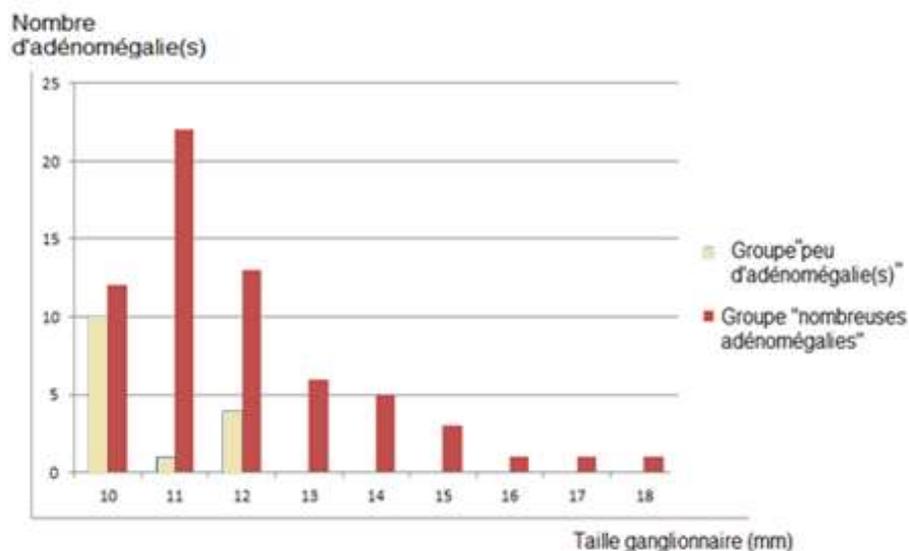
Comparaison des caractéristiques cliniques et des complications dans les groupes avec et sans adénomégalie(s)			
	Sujets avec adénomégalie(s) N=23	Sujets sans adénomégalie N=25	p
RGO	22(95,66%)	25(100%)	p=0,48
atteinte intestinale	4(17,39%)	3(12%)	p=1
atteinte ano-rectale	1(4,35%)	4(16%)	p=0,18
rhumatisme inflammatoire distal	11(47,82%)	20(80%)	p=0,033
atteinte musculaire	1(4,35%)	3(12%)	p=0,609

Phénomène de Raynaud	22(95,66%)	25(100%)	p=0.48
ulcérations digitales ischémiques	11(47,82%)	15(60%)	p=0.58
calcinose des parties molles	3(13,04%)	7(%)	p=0.29
télangiectasie	15(60%)	14(%)	p=0.72
syndrome sec	6(26,08%)	5(%)	p=0.73
crise rénale sclérodermique	3(13,04%)	6(%)	p=0.46
péricardite	1(4,35%)	4(16%)	p=0.180
atteinte myocardique	6(26,08%)	5(20%)	p=0.73
HTAP	3 (13,04%)	2(8%)	p=0.66
CRP au diagnostic de ScS (mg/L)	22,17 +/-19,76	14,96 +/-20,13	p=0.22
Score de Rodnan maximal	21,91 +/- 7,58	24 +/- 8,43	p=0.38

II.2.4 Comparaison des caractéristiques ganglionnaires

Taille :

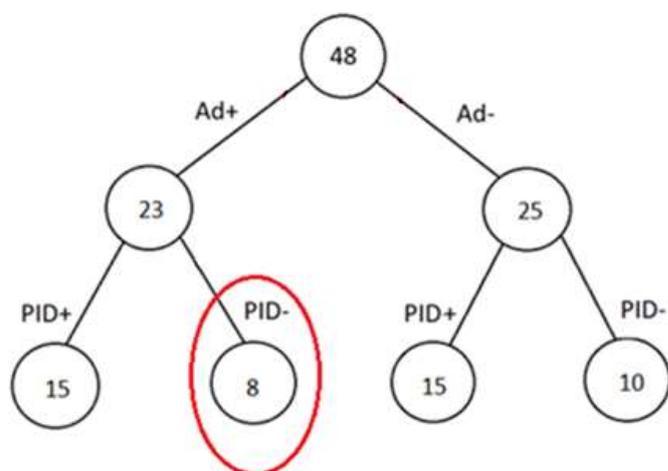
Les patients ayant « de nombreuses adénomégalies » avaient des adénomégalies les plus volumineuses comme le montre le graphique suivant :



Calcifications ganglionnaires :

Les calcifications ganglionnaires étaient présentes chez 5/23 patients ayant des adénomégalies contre 1/25 patients sans adénomégalie, elles n'étaient pas associées à la présence d'adénomégalies $p=0,09$.

II.3 Comparaison des données cliniques dans le sous groupe « Adénomégalie(s) sans PID » par rapport à la population de l'étude.



Parmi les 8 patients ayant des adénomégalies sans PID

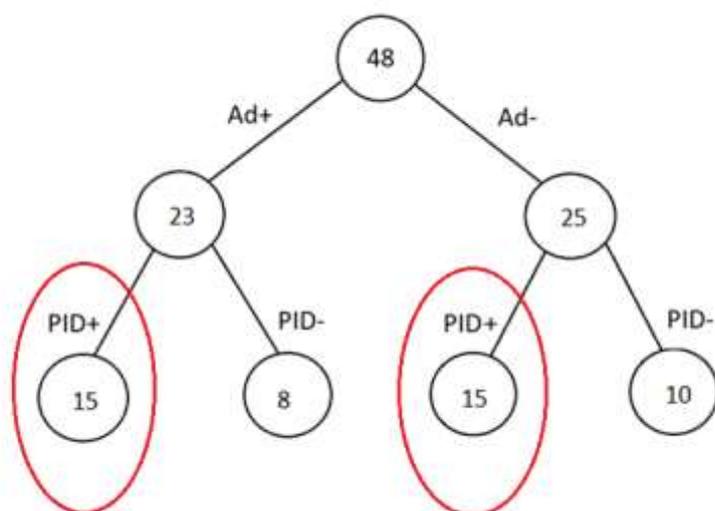
- 8/8 (100%) étaient des hommes contre 18/48 (37,5%) dans l'ensemble de la population.
- 5/8 (63%) ont eu une exposition à la silice contre 8/48 (16,7%) dans l'ensemble de la population.

II.4 Comparaison des caractéristiques de la PID

II.4.1 Comparaison des caractéristiques de la PID dans les groupes «avec» et « sans » adénomégalie(s)

La PID était présente de façon similaire dans le groupe avec adénomégalie (15/23) et dans le groupe sans adénomégalie (15/25) $p= 0,94$.

Schéma représentatif des deux groupes comparés :



Le score de l'étendue globale de la PID était significativement plus élevé dans le groupe « avec adénomégalie » ($p=0,033$). Il en était de même pour l'étendue de l'aspect mixte « verre dépoli avec réticulation » ($p=0,013$).

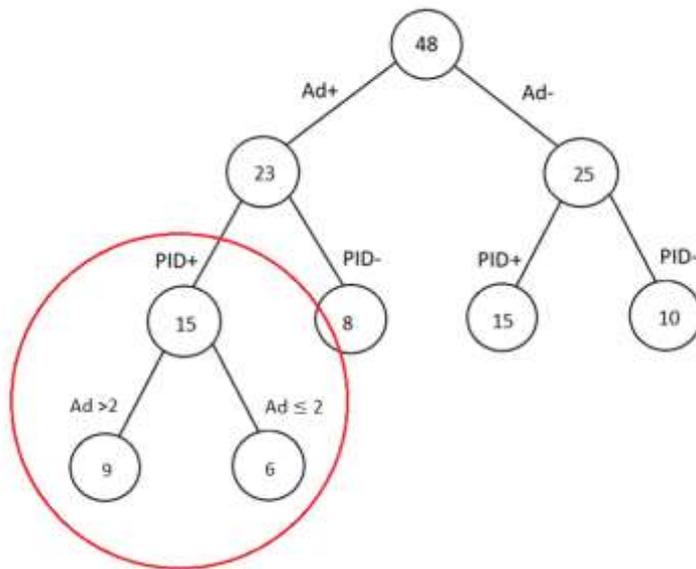
La présence d'adénomégalie(s) était significativement associée à une PID « étendue » selon le score de Goh ($p=0,028$).

La comparaison des caractéristiques de la PID est représenté dans le tableau suivant :

Comparaison des caractéristiques de la PID dans les groupes sans et avec adénomégalie(s)			
	Sujets avec adénomégalie(s) et PID (n=15)	Sujets sans adénomégalie et PID (n=15)	p
Pattern de type « PINS »	11(55%)	9(45%)	p= 0,70
PID étendue selon le score de Goh	11/15 (73,33%)	4/15(25%)	p= 0,028
score de l'extension du verre dépoli pur	m= 2,44 +/-3,46	m= 1,22 +/-3,56	p= 0,091
score de l'extension du mixte verre dépoli avec réticulation	7,07 +/- 3,91	3,81 +/- 2,80	p=0,013
score de l'extension des réticulations	0,44 +/-1,09	0,89 +/- 1,91	p=1
score de l'extension de l'étendue globale de la PID	8,67 +/- 5,08	5,13+/-3,68	p=0,033

II.4.2 Comparaison de l'étendue de la PID entre les sous-groupes « peu d'adénomégalie(s) » et « nombreuses adénomégalies »

L'analyse réalisée dans ce paragraphe est représentée sur le schéma suivant :

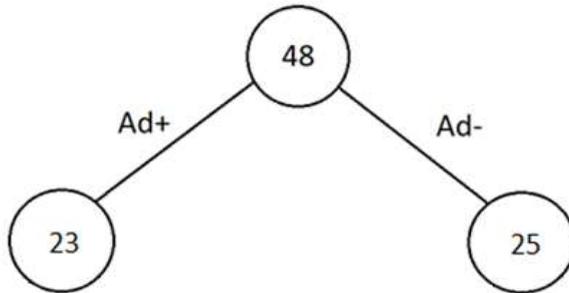


Les scores d'étendue étaient plus élevés lorsque les patients avaient de nombreuses adénomégalies. Il n'a pas été réalisé de comparaison.

Comparaison de l'extension de la PID selon le nombre d'adénomégalie		
	Groupe adénomégalies >2 n=9	Groupe adénomégalie ≤2 n=6
score de l'extension du verre dépoli pur	2,44 +/- 3,46	1,22 +/- 3,56
score de l'extension du mixte verre dépoli + réticulation	7,07 +/- 3,91	3,81 +/- 2,80
score de l'extension des réticulations	0,55 +/- 1,33	0,33 +/- 0,82
score de l'extension de l'étendue globale de la PID	9,67 +/- 4,06	5,13 +/- 3,68

II.5 Comparaison de la dilatation oesophagienne dans les groupes « avec » et « sans » adénomégalie(s) au scanner initial

Schéma représentatif des deux groupes comparés :



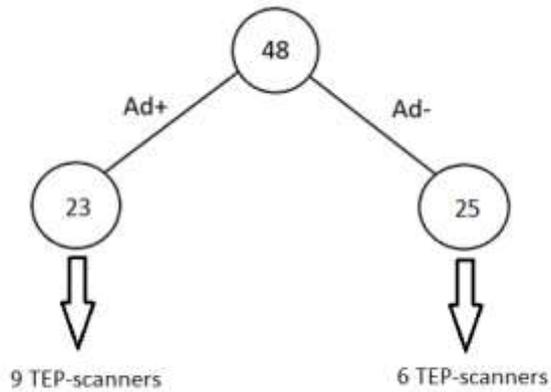
Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la présence d'une dilatation oesophagienne et la présence d'adénomégalie, ni même entre le calibre oesophagien mesuré sous la crosse aortique et la présence d'adénomégalie(s).

Les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

Comparaison des caractéristiques oesophagiennes.			
	Sujets avec adénomégalie(s) N=23	Sujets sans adénomégalie N=25	p
Présence d'une dilatation oesophagienne n(%)	20(86,95%)	18 (72%)	p=0,18
Mesure de la dilatation oesophagienne en dessous de la crosse aortique (mm)	14,82+/-6,43	13,60+/-8,17	p= 0.57

II.6 Comparaison de l'imagerie métabolique (TEP-scanner) dans les groupes « avec » adénomégalie(s) et « sans » adénomégalie

Les TEP-scanners ont été prescrits chez 9 patients (39%) dans le groupe avec adénomégalie(s) et chez 6 patients (24%) dans le groupe sans adénomégalie comme l'illustre le schéma suivant.



Un hypermétabolisme ganglionnaire était plus fréquemment observé chez les sujets issus du groupe avec adénomégalie(s) ($p=0.05$).

Les valeurs mesurées de SUVmax avaient tendance à être supérieures dans le groupe avec adénomégalie ($p=0.067$).

Les résultats concernant la comparaison des caractéristiques de l'imagerie métabolique sont résumés dans le tableau suivant :

Comparaison des données concernant l'imagerie TEP-scanner.			
	Patients avec adénomégalie(s) N=9	Patients sans adénomégalie N=6	p
Présence d'un hypermétabolisme ganglionnaire	8 (88,89%)	3 (50%)	$p=0.05$
Mesure de l'hyperméabolisme (SUV max)	3,78+/-1,64	2,17+/-1,33	$p=0.067$

II.7 Suivi dans le temps

II.7.1 Suivi des adénomégalies dans le temps

36 patients ont eu au moins 2 scanners permettant une analyse temporelle.

Le nombre d'adénomégalie(s) était stable chez 24 patients (66,7%) sur toute la durée du suivi. Les scanners étaient réalisés en moyenne à 3,7 +/- 2,92 années d'écart.

Le nombre de ganglions a diminué chez 8 patients (22,2%) après un délai moyen de 3,25 +/- 3,11 années d'écart.

Le nombre d'adénomégalie(s) s'est majoré chez 4 patients (11,1%), après un délai moyen de 5,25 +/- 5,5 années d'écart.

Un des patients qui fut exposé à la silice présentait une adénomégalie au scanner initial, dont la taille s'est normalisée entre deux scanners espacés de 8 mois d'écart. On note l'apparition, de façon concomitante de multiples calcifications au sein de ce même ganglion.

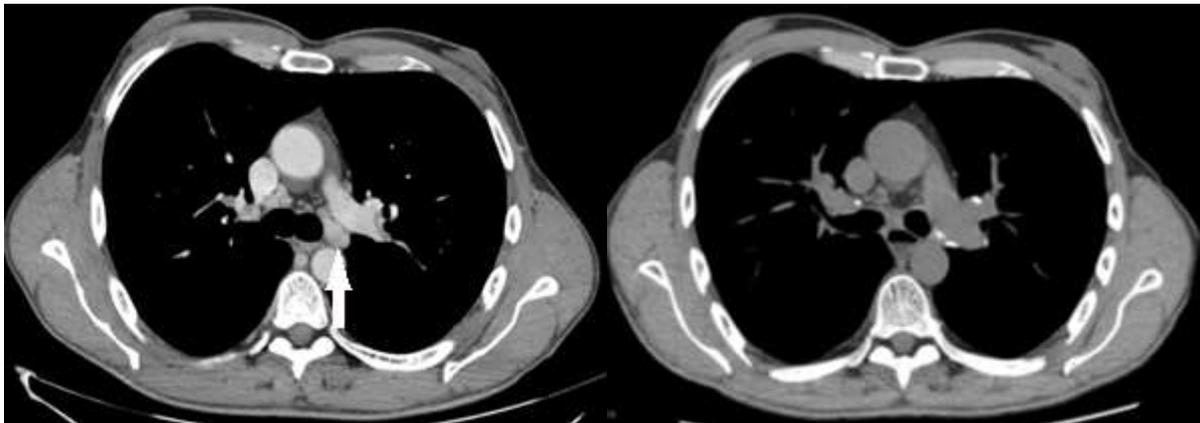
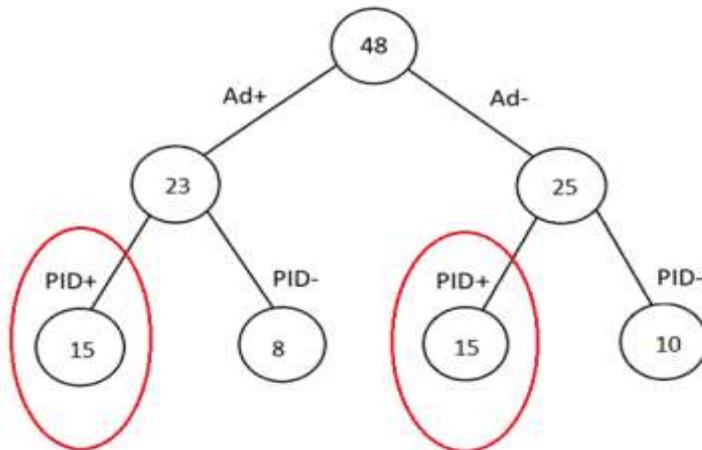


Image de gauche : Coupe tomодensitométrique axiale passant par une adénomégalie de la loge 4L (flèche blanche) chez un patient exposé à la silice.

Image de droite : coupe identique réalisé chez ce patient 8 mois plus tard : On note une diminution de la taille de ce ganglion et l'apparition de calcifications périphériques.

II.7.2 Suivi des PID dans le temps

L'analyse a concerné les 30 patients qui avaient une PID au scanner initial, représentés sur le schéma suivant :



Parmi les 30 patients qui avaient une PID au scanner initial, 27 ont eu au moins deux scanners dans leur suivi, permettant une analyse temporelle.

Dans le sous groupe PID avec adénomégalie le score d'étendue de la PID globale était de 8,07 +/- 4,27 au dernier scanner contre 8,54 +/- 5,00 au scanner initial. (Le délai entre les deux scanners étaient en moyenne de 5 +/- 4,37 années).

Dans le sous groupe PID sans adénomégalie le score d'étendue de la PID globale était de 6,36 +/- 5,00 au dernier scanner contre 5,57 +/- 3,86 au scanner initial. (Le délai entre les deux scanners étaient en moyenne de 4,2 +/- 3,36 années).

DISCUSSION

I Synthèse des principaux résultats

Parmi les 48 patients ayant eu un diagnostic de ScS diffuse et suivis au CHU de Nantes de 2004 à 2018, 23 (48%) avaient des adénomégalies médiastinales.

Les adénomégalies étaient présentes au nombre de 3,4+/- 2,0 par patient, la médiane était de 3 (écart inter-quartile, 2-5) avec une étendue allant de 1 à 8.

L'hypertrophie ganglionnaire était généralement modérée puisque la taille moyenne des adénomégalies était de 11,7 ± 1,7mm, la médiane était de 11mm (écart inter-quartile 10-12) et l'étendue était de 10 à 18mm.

Les topographies ganglionnaires préférentielles étaient : l'aire para-trachéale droite 18/79 (22,8%), l'aire hilare droite 16/79 (20,3%), l'aire hilare gauche 13/79 (16,5%) et l'aire sous-carinaire 12/79 (15,2%).

La présence d'adénomégali(e)s médiastinale(s) était significativement plus fréquente chez les hommes ($p=0,0024$) et chez les patients ayant un antécédent d'exposition à la silice ($p=0,0013$).

Ces facteurs épidémiologiques sont fortement représentés chez les patients ayant des adénomégalies sans PID. Parmi ces 8 patients, tous étaient des hommes 8/8 (100%) et 5/8 (63%) avaient eu une exposition à la silice contre respectivement (18/48) 38% et 8/48 (17%) dans l'ensemble de notre population.

Aucun lien significatif n'a été fait entre le phénotype immunologique et la présence d'adénomégali(e)s médiastinale(s). Une tendance de présence d'Ac anti-topo-isomérase 1 peut être mentionnée dans le groupe avec adénomégali(e)s. ($p=0,078$)

L'existence d'un rhumatisme inflammatoire distal était davantage représenté dans le groupe « sans adénomégali(e)s » ($p=0,033$). Hormis cette différence, il n'existait pas de symptôme ni de complication de la ScS qui semblait lié à la présence d'adénomégali(e)s médiastinale(s).

La présence d'une PID, était similaire dans les deux groupes et l'aspect radiologique de PINS étant sans surprise le *pattern* le plus représenté dans les deux groupes, sans différence significative.

La PID était en revanche significativement plus étendue dans le groupe « avec adénomégali(e)s » selon le score de Goh ($p=0,028$), ce qui était également le cas pour les scores d'étendues semi-quantitatifs concernant l'étendue mixte « verre dépoli-réticulation » ($p=0,013$) et l'étendue globale de la PID ($p=0,033$).

Au sein du groupe « avec adénomégali(e)s » la PID semblait plus étendue -quel que soit l'élément analysé- lorsque les ganglions étaient nombreux (>2 par patient) sans qu'il n'ait été réalisé de comparaison statistique.

Il existait fréquemment une dilatation oesophagienne, retrouvée chez 38 patients (79%). Ni la présence d'une dilatation oesophagienne, ni le calibre oesophagien n'étaient corrélés à la présence ou à l'absence d'adénomégali(e)s médiastinale(s).

Un TEP-scanner a été réalisé chez 15 patients, le plus souvent pour explorer des signes généraux ou un syndrome inflammatoire, vraisemblablement dans l'optique de rechercher une néoplasie.

Dans 2 cas -ce qui représente 13% des demandes de TEP- ces examens étaient prescrits afin d'explorer les adénomégalies médiastinales décrites au scanner.

Les mesures du SUV-max ont montré qu'il existait quasi-systématiquement un hypermétabolisme modéré des adénomégalies, dont les SUV-max mesurés en moyenne à $3,78 \pm 1,64$ avaient tendance à être supérieures par rapport à ceux du groupe «sans adénomégalie» ($p=0,067$). Nous avons observé que des ganglions pouvaient être hypermétaboliques sans être hypertrophiques comme cela s'est vu chez 4 patients sans adénomégalie.

Les biopsies ganglionnaires ont contribué à éliminer une néoplasie ou une granulomatose. Certains aspects décrits « d'histiocytose sinusale » peuvent orienter vers une hypertrophie ganglionnaire de nature anthracosique. La relecture des biopsies à la lumière polarisée pourra nous orienter sur la présence de particules de silice ou non.

Les prélèvements ganglionnaires sont trop exigus pour une orientation sur le type d'adénomégalie réactionnelle.

La majorité des ganglions restait stable dans le temps puisque 67% d'entre eux gardaient un nombre comparable d'adénomégalie(s) pendant tout le suivi.

Le suivi dans le temps a montré que l'évolutivité de l'étendue globale de la PID avait tendance à rester stable chez les patients avec adénomégalie(s)

II Discussion des résultats

Lorsqu'elles étaient présentes, notre étude a mis en évidence des adénomégalies médiastinales souvent multiples, de petites tailles, ces caractéristiques reflétant bien les descriptions faites dans la littérature. (155)(170)(171).

Ces ganglions avaient tendance à être le siège d'un hypermétabolisme modéré, une caractéristique que peuvent présenter les ganglions réactionnels. (174)

Les données de la littérature et de notre étude sont détaillées dans le tableau page suivante.

Notre étude a inclus des patients atteints de forme diffuse de la ScS, chez qui la prévalence des adénomégalies était de 48% (23/48). Cette valeur est assez proche de la prévalence retrouvée par la seule étude ayant individualisé une population de ScS de forme diffuse de 58% (18/31) (155), c'est également une valeur assez proche de la prévalence globale dans la maladie que ce soit dans la forme diffuse ou limitée. (65) (155) (159)

Lorsque l'on compare la prévalence d'adénomégalie(s) en fonction de l'atteinte interstitielle pulmonaire, des différences sont constatées avec les données de la littérature :

Comparativement, la prévalence des adénomégalies médiastinales en présence d'une PID était inférieure dans notre étude: Elle a été estimée à 50% (15/30) contre 29/35 (83%) dans l'étude de Wechsler et al. (155) et contre 60% (15/25) dans l'étude de Bahla et al. (65)

Bien que cette différence soit tempérée par la faiblesse des effectifs et le peu d'études, la réelle divergence réside dans le fait que notre étude statistique ne corrèle pas la présence d'adénomégalie(s) médiastinale(s) à la présence d'une PID ($p=0,94$).

Cette absence de corrélation est en désaccord, d'une part avec la littérature(155) (159) et d'autre part, avec nos propres résultats, puisque nous avons objectivé une étendue de PID significativement augmentée lorsqu'il y avait des adénomégalies. ($p=0,033$)

Cette absence de corrélation est la conséquence d'une part d'une plus faible prévalence d'adénomégalie en présence d'une PID et d'autre part par une prévalence plus élevée d'adénomégalie(s) chez les patients n'ayant pas de PID.

A l'évidence lorsqu'on compare notre étude à celle de Wechsler et al. (155), l'étude la plus

comparable à la nôtre, il n'y a pas de différence méthodologique pouvant expliquer cette différence de prévalence d'adénomégale en présence de PID. Nous pourrions évoquer l'implication des traitements immunosupresseurs dans cette différence, ceux-ci étant probablement de plus en plus utilisés avec le temps : l'étude de Wechsler ayant été publiée en 1996 et l'étude « *scleroderma lung studie I* » ayant été publiée en 2006 celle-ci avait montré un bénéfice du cyclophosphamide versus placebo, validant un effet bénéfique. Dans la FPI, une diminution de la prévalence des adénomégales a été objectivée sous corticothérapie, montrant qu'il existe une sensibilité des adénomégales supposées réactionnelles à un traitement immunosupresseur. (175)

Par ailleurs, la prévalence d'adénomégales en l'absence de PID a été évaluée à 44% (8/18) dans notre étude ce qui est supérieur aux autres études qui l'ont estimé à 8% (1/12) (159) (cette étude sous-estimant la prévalence d'adénomégale(s)) et 17% (6/35) (155)

Tableau récapitulatif des études de prévalences des adénomégales médiastinales selon les critères d'inclusions.				
	Etude de Wechsler et al. (155)	Etude de Garber et al.(159) *	Etude de Bahla et al. (65)**	Notre étude
Nombre de patient inclus	73	78	25	48
critères d'inclusion	-formes diffuses et limitées -PID + ou PID- -Pas d'information sur le stade de la maladie.	-formes diffuses et limitées -PID+ ou PID- -Pas d'information sur le stade de la maladie.	-formes diffuses et limitées -PID+ -Scanners réalisés pour exploration d'une dyspnée	-Forme diffuse -PID + ou PID- -Scanner le plus précocement réalisé ou premier scanner disponible***
prévalence des adénomégales	35/73 (48%)	22/78 (36%)*	15/25 (60%)**	23/48 (48%)
forme limitée	17/42 (41%)	X	X	x
forme diffuse	18/31 (58%)	X	X	23/48 (48%)
PID+	29/35 (83%)	21/66 (32%)*	15/25 (60%)**	15/30 (50%)
PID-	6/35 (17%)	1/12 (8%)*	X	8/18 (44%)

* Définition de l'adénomégale : Petit axe de 12mm

** Définition de l'adénomégale variant selon la topographie de l'*American Thoracic Society* (144)

*** Les scanners analysés étaient réalisés en moyenne à 2,6 +/- 4,2 années du diagnostic initial

La présence d'adénomégalie(s) en l'absence d'une PID est un phénomène méconnu dans la ScS.

Une étude suggérait le rôle du reflux gastro-oesophagien et des micro-inhalations pulmonaires de contenu gastrique dans la pathogénèse de l'hypertrophie ganglionnaire. Ces micro-inhalations seraient à l'origine d'une réaction inflammatoire qui pourrait entraîner des adénomégalies, également réactionnelles.(155)

Dans notre étude nous n'avons pas établi de corrélation significative entre la présence d'adénomégalie(s) médiastinale(s) et la dilatation oesophagienne sous la crosse aortique. Il est difficile d'en tirer des conclusions car nous avons approximé la sévérité des RGO sur les anomalies oesophagiennes visibles au scanner thoracique, ce qui présente probablement des biais. Idéalement nous aurions comparé la présence d'adénomégalie(s) aux données de pH-métrie pour évaluer au mieux cette hypothèse. Cependant avec notre étude, une piste de réflexion aurait pu être apportée seulement si les résultats avaient été positifs.

Notre étude met au premier plan des facteurs épidémiologiques pour apporter une explication à ce phénomène d'adénomégalie(s) sans PID. Parmi les 8 patients ayant des adénomégalie(s) sans PID tous étaient des hommes dont 5 avaient été exposés à la silice. Ces deux facteurs sont par ailleurs statistiquement associés à la présence d'adénomégalie(s) médiastinales : La comparaison des groupes « sans » et « avec » adénomégalie(s) a montré une significativité concernant le sexe masculin et l'exposition à la silice, respectivement évaluée à $p=0,0024$ et $p= 0.0013$. Le facteur épidémiologique masculin est toutefois à relativiser car la silice est une particule que l'on peut retrouver dans des activités ou des métiers manuels, plutôt pratiqués par des hommes, or dans notre étude, la totalité des 8 patients ayant eu une exposition à la silice étaient des hommes. Il est possible que notre recrutement ait favorisé la représentation de ces facteurs épidémiologiques : sur les 48 patients inclus, 18 étaient des hommes, un pourcentage de 38% qui se situe au dessus de la fourchette haute de la prévalence masculine étant estimée entre 3 à 8 femmes pour 1 homme.(7)

Le rôle de l'exposition à la silice dans les adénomégalies médiastinales se discute.

L'exposition chronique à la poussière de silice peut se compliquer d'une pneumoconiose : la silicose, et il est bien connu que les ganglions médiastino-hilaires présentent différents remaniements dans ce contexte : ceux-ci deviennent hypertrophiques et/ou sont le siège de calcification, la prévalence de ces anomalies étant respectivement de 66% et 74% selon une étude. (167)

La survenue de ces modifications ganglionnaires suite à l'exposition à la poussière de silice et avant l'apparition d'une pneumoconiose, est un phénomène peu évalué à notre connaissance. Cependant il semble cohérent qu'il survienne des remaniements ganglionnaires chez les patients atteints de sclérodémie secondaire à l'exposition de particules de silice, cette exposition étant indissociable, la plupart du temps, de l'inhalation d'autres types de poussières pouvant amener à des remaniements anthracotiques des ganglions. (179) Les remaniements anthracotiques sont effectivement connus pour donner des ganglions fibrotiques et sièges de calcifications ganglionnaires, dont la taille peut être augmentée, ou non.

De façon moins probable, Il est possible que les adénopathies hilaires et médiastinales précèdent l'atteinte du parenchyme pulmonaire dans le cadre d'une silicose ganglionnaire, car la silicose ganglionnaire peut être synchrone ou précéder l'atteinte parenchymateuse, l'atteinte isolée des ganglions étant plus fréquemment retrouvée en cas d'exposition modérée à la silice. (166)(176)(177)

Le suivi temporel dans notre étude a illustré les remaniements qui pouvaient survenir sur un ganglion médiastinal : chez un des patients ayant été exposé à la silice, une adénomégalie médiastinale était visible au scanner initial, dont la taille s'est normalisée au cours du suivi,

en 8 mois, avec l'apparition concomitante de calcifications ganglionnaires périphériques. Les calcifications ganglionnaires, intimement liées aux remaniements précédemment décrits, étaient visible chez 6 patients dont 5 d'entre eux avaient été exposés à la silice.

Malgré le fait qu'on ne puisse pas exclure des cas d'expositions non identifiés (par exemple extra-professionnelles) n'ayant pas été comptabilisés dans notre étude, les résultats de l'étude font de la silice et des différentes poussières associées, un possible cause d'adénomégalie(s) notamment sans PID.

Ces résultats pourraient amener le clinicien à réaliser une investigation plus poussée pour étayer le caractère secondaire d'une sclérodémie, cette maladie faisant partie des maladies professionnelles indemnisables de la sécurité sociale.

Dans un contexte de PID, la littérature suggère un mécanisme d'hypertrophie ganglionnaire réactionnel à une activité inflammatoire en rapport avec la PID, ceci étant argumenté par des postulats physiopathologiques (155) (156), et par plusieurs corrélations significatives établies entre PID et adénomégalies.

Dans notre étude l'étendue globale de la PID (quelle que soit l'anomalie) est corrélée avec la présence d'adénomégalie(s) médiastinale(s) ($p=0,033$).

Cette corrélation entre la présence d'adénomégalie(s) médiastinale(s) et une PID plus étendue va dans le sens d'études antérieures : L'étude de Wechsler et al. (155) a montré une très forte corrélation entre la présence d'adénomégalie(s) et l'étendue d'une PID. Leur méthode de quantification de PID attribuait un score maximal pour un lobe donné dès que l'atteinte parenchymateuse dépassait 30% du volume lobaire au scanner, contre 75% dans notre étude ce qui rend compréhensible une association plus modérée dans notre étude. L'étude de Garber et al. (159), ayant une méthodologie différente, allait également dans ce sens, cette étude avait montré une augmentation de la prévalence des adénomégalie(s) dans chaque sous groupe constitué de patient ayant une PID d'étendue croissante.

Notre étude n'a pas montré d'étendue significativement supérieure du verre dépoli dans le groupe avec adénomégalie. Dans la littérature, la signification du verre dépoli pur dans un contexte de ScS est controversé, pouvant à la fois traduire une atteinte fibrosante, un infiltrat cellulaire interstitiel ou du comblement alvéolaire (99) (116) (117), actuellement, il semble mieux établi que le verre dépoli représente davantage des plages de fibrose que des lésions inflammatoires, et même s'il existait une composante plus forte de remaniement inflammatoire, ceux-ci ne sont pas assez franc pour être significativement mis en évidence dans notre étude.

Il se pourrait que l'inflammation produite par la PID soit difficilement évaluable au scanner: c'est ce que suggèrent plusieurs études qui argumentaient ces propos en s'appuyant sur l'analyse des LBA. La concordance entre alvéolites et les différentes lésions élémentaires étaient variables selon la topographie du segment lavé, et il a même été décrit des alvéolites retrouvées en dehors des anomalies parenchymateuses scannographiques.(180) (117) (123) Ces études traduisent la complexité d'une évaluation de l'activité inflammatoire de la PID à l'imagerie, du moins en ce qui concerne sa traduction au LBA.

Il se pourrait donc que la supposée composante inflammatoire de la PID soit mieux représentée par l'étendue globale de la PID, comme le suggère notre étude.

Il est important de souligner que la découverte au scanner initial d'adénomégalie peut faire suspecter un processus néoplasique, raison pour laquelle des explorations complémentaires plus poussées sont parfois entreprises. Le suivi dans le temps d'une partie de notre population a permis de mettre en évidence que l'élargissement ganglionnaire n'était pas secondaire à des pathologies malignes, renforçant l'hypothèse d'adénomégalies réactionnelles et apportant un élément pronostic rassurant.

La présence d'adénomégalie est associée à une PID « étendue » selon le score de Goh. ($p=0,028$). Ce score est un critère pronostic bien établi dans la sclérodermie qui se base principalement sur l'étendue de la PID au scanner. La présence d'adénomégalie pourrait constituer un facteur pronostic « reflétant » l'étendue d'une PID à un moment donné, cependant largement biaisée par les autres causes d'hypertrophies ganglionnaires. Par ailleurs, la présence d'adénomégalie ne semble pas préjuger de l'inertie ou de l'évolutivité de la maladie pulmonaire car nous avons pu objectiver une relative stabilité de l'étendue globale de la PID à environ 5 ans d'écart chez les patients ayant des adénomégalies au scanner initial.

Au final, cette étude fait écho à ce qui a été mis en évidence concernant les adénomégalies médiastinales dans la FPI. Dans cette pneumonie interstitielle fibrosante limitée aux poumons (181), la prévalence des adénomégalies médiastinales est estimée aux alentours de 70% (182) (183). Dans ces études, la présence d'adénomégalies médiastinales semblaient indiquer un processus de maladie plus chronique et plus avancé, et le nombre total d'adénomégalies augmentait avec le score de gravité de la fibrose pulmonaire (184). Il existe des similitudes physiopathologiques entre la FPI et la PINS secondaire à la ScS (185). Ces deux maladies partagent un processus d'inflammation responsable d'un environnement loco-régional riche en cytokines pro-inflammatoires potentiellement circulantes dans le réseau lymphatique.

Des imprécisions concernant l'analyse de l'étendue de la PID ont pu survenir : L'évaluation semi-quantitative présente par définition, une approximation à la discrétion du lecteur. La limite entre du verre dépoli et du parenchyme normal ou encore la détection de réticulations peut s'avérer subtile, et la concordance intra/inter-observateur n'a pas été évaluée. Une autre limite de la méthodologie de quantification de PID peut également être soulevée : l'asymétrie du nombre de lobe pulmonaire à droite et à gauche est à l'origine d'une surpondération du score du poumon droit. Des publications ont prit en compte ce problème en ajoutant par exemple un facteur correctif pour chaque lobe. (186) On peut également mentionner le fait que le 1^{er} pallier confère un score identique de « 1/4 » aux atteintes de très faibles étendues et aux atteintes plus étendues restant inférieures à 25% du volume lobaire. Or l'atteinte très peu étendue, de topographie sous-pleurale, a été assez fréquemment retrouvée et aurait pû être quantifiée de façon plus précise, à l'image d'une étude ayant utilisé un score gradué de 5 palliers, dont le premier prenait en compte une atteinte volumique de moins de 5%.

L'exposition à la silice, bien qu'elle soit incriminée dans notre étude, n'a pas été quantifiée pour sa durée ni son intensité d'exposition : l'exposition à la silice était évaluée de façon binaire à la discrétion du clinicien, selon le métier et le mode de vie du patient. Des données plus précises pourraient être précisées dans d'éventuelles recherches ultérieures.

L'influence des traitements immunosuppresseurs n'a pas été évaluée dans notre étude. Compte tenu du mécanisme incriminé dans notre étude et dans la littérature, il aurait été intéressant de s'intéresser à ce facteur, pour plusieurs raisons : L'évolution de la PID dans le temps a pu être biaisée par un traitement immunosuppresseur ou anti-fibrosant. De plus, des études portant sur l'analyse des LBA dans la ScS ont montré une tendance à la diminution du nombre de cellules totales (187) (188) (189) et/ou une diminution de la proportion de granulocytes chez les patients sous immunosuppresseur dans la ScS (187). De plus dans la FPI, un impact du traitement immunosuppresseur a été décrit sur les adénomégalies avec une diminution de la taille ganglionnaire. (184) (175)

Notre étude présente l'avantage d'avoir inclus tous les patients ayant une ScS diffuse suivis sur un centre hospito-universitaire qu'ils aient ou non une atteinte interstitielle pulmonaire, ne se limitant pas à cette seule association.

Notre étude a exclusivement inclus des patients atteints d'une forme cutanée diffuse de la maladie, dans le but d'étudier un groupe homogène de patients.

Il faut rappeler que les formes cutanées diffuses sont celles qui sont le plus à risque de se compliquer d'une pneumopathie interstitielle diffuse extensive sévère et que les ScS secondaires à une exposition à la silice ont la plupart du temps ce phénotype de forme diffuse, ce qui nous a permis un recrutement adéquate pour mettre en avant une corrélation entre la présence d'adénomégalie(s) et une exposition à la silice, un facteur non identifié dans les précédentes études.

L'analyse temporelle a permis d'apporter des éléments de réponse rassurants concernant une éventuelle valeur pronostic des adénomégalies médiastinales.

CONCLUSION :

Les scanners thoraciques chez les patients atteints de sclérodermie systémique mettent fréquemment en évidence des adénomégalie(s) de petite taille, généralement peu nombreuses, relativement stables dans le temps, et siège d'un hypermétabolisme modéré.

Lorsqu'il existe une PID, la présence d'adénomégalie est corrélée à l'étendue de la PID.

En l'absence de PID, les adénomégalies pourraient être expliquées par une exposition à la silice, un facteur fréquemment en cause dans la ScS secondaire.

Dans les deux cas, la présence d'adénomégalies médiastinales ne semble pas présenter un élément péjoratif et ne devrait pas inquiéter le clinicien, en dehors d'autres anomalies clinico-biologique ou scannographique suspectes.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 6 janv 2004;140(1):37-50.
2. Stern EP, Denton CP. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* août 2015;41(3):367-82.
3. Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment). *Rheum Dis Clin North Am.* mai 2003;29(2):211-37.
4. Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2008;37(4):223-35.
5. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2004;43(9):1129-37.
6. Silman AJ. Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis.* nov 1991;50(Suppl 4):846-53.
7. pnds__sclerodermie_web.pdf [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds__sclerodermie_web.pdf
8. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* juin 2007;66(6):754-63.
9. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* août 2003;48(8):2246-55.
10. Granel B, Zemour F, Lehucher-Michel M-P, Moulin P, Disdier P, Durand J-M, et al. [Occupational exposure and systemic sclerosis. Literature review and result of a self-reported questionnaire]. *Rev Med Interne.* nov 2008;29(11):891-900.
11. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA, Cammarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med.* févr 1967;66(2):323-34.
12. Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberri J, Varela JM, Nuñez-Roldan A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis.* juill 1993;52(7):534-8.
13. Caplan A, Payne RB, Withey JL. A broader concept of Caplan's syndrome related to rheumatoid factors. *Thorax.* sept 1962;17:205-12.

14. Rustin MH, Bull HA, Ziegler V, Mehlhorn J, Haustein UF, Maddison PJ, et al. Silica-associated systemic sclerosis is clinically, serologically and immunologically indistinguishable from idiopathic systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* déc 1990;123(6):725-34.
15. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Nizdo EH, Churchill AR, Zeiss EA. Silica, silicosis, and progressive systemic sclerosis. *Br J Ind Med.* déc 1985;42(12):838.
16. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2012;24(2):165-70.
17. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther.* 3 avr 2019;21(1):86.
18. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* juill 2007;66(7):940-4.
19. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2012;51(6):1017-26.
20. Phénomène de Raynaud. /data/revues/01519638/0132SUP10/203/ [Internet]. 29 avr 2008 [cité 20 août 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/156070>
21. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, White B, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum.* nov 2000;43(11):2445-54.
22. Pope JE, Bellamy N. Sample size calculations in scleroderma: a rational approach to choosing outcome measurements in scleroderma trials. *Clin Investig Med Med Clin Exp.* févr 1995;18(1):1-10.
23. Tiev KP, Diot E, Clerson P, Dupuis-Siméon F, Hachulla E, Hatron P-Y, et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinérAIR-Sclérodermie). *J Rheumatol.* juill 2009;36(7):1470-6.
24. Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis.* avr 1982;41(2):147-52.
25. Clements PJ, Furst DE, Campion DS, Bohan A, Harris R, Levy J, et al. Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum.* févr 1978;21(1):62-71.
26. Yarze JC, Varga J, Stampfl D, Castell DO, Jimenez SA. Esophageal Function in Systemic Sclerosis: A Prospective Evaluation of Motility and Acid Reflux in 36 Patients. *Am J Gastroenterol.* 1 janv 1993;88(6):870-6.
27. Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. *Curr Treat Options Rheumatol.* 1 mars 2015;1(1):82-105.

28. Richardson C, Agrawal R, Lee J, Almagor O, Nelson R, Varga J, et al. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):109-14.
29. Schmeiser T, Saar P, Jin D, Noethe M, Müller A, Soydan N, et al. Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* août 2012;32(8):2471-8.
30. Villadsen GE, Storkholm J, Zachariae H, Hendel L, Bendtsen F, Gregersen H. Oesophageal pressure-cross-sectional area distributions and secondary peristalsis in relation to subclassification of systemic sclerosis. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* juin 2001;13(3):199-210.
31. Raja J, Ng CT, Sujau I, Chin KF, Sockalingam S. High-resolution oesophageal manometry and 24-hour impedance-pH study in systemic sclerosis patients: association with clinical features, symptoms and severity. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2016;34 Suppl 100(5):115-21.
32. Vischio J, Saeed F, Karimeddini M, Mubashir A, Feinn R, Caldito G, et al. Progression of esophageal dysmotility in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* mai 2012;39(5):986-91.
33. Richard N, Hudson M, Gyger G, Baron M, Sutton E, Khalidi N, et al. Clinical correlates of faecal incontinence in systemic sclerosis: identifying therapeutic avenues. *Rheumatol Oxf Engl.* 01 2017;56(4):581-8.
34. Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol.* janv 2014;41(1):99-105.
35. Duchini A, Sessoms SL. Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. *Am J Gastroenterol.* sept 1998;93(9):1453-6.
36. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM Mon J Assoc Physicians.* août 2007;100(8):485-94.
37. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis.* janv 2008;67(1):110-6.
38. Vandecasteele EH, De Pauw M, Brusselle G, Decuman S, Piette Y, De Keyser F, et al. The heart and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Acta Clin Belg.* févr 2016;71(1):1-18.
39. Vacca A, Meune C, Gordon J, Chung L, Proudman S, Assassi S, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2014;53(7):1172-7.
40. Hachulla AL, Gaxotte V, Launay D, Bendaoud S, Lions C, Hatron PY, et al. IRM cardiaque et sclerodermie. *J Radiol.* 1 oct 2006;87(10):1294.

41. Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Fillooy JA, Martin J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. sept 2008;87(5):272-80.
42. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. févr 2008;34(1):181-90; viii.
43. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 15 juill 2010;106(2):284-6.
44. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 31 mars 2009;53(13):1119-26.
45. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1 janv 2019;53(1):1801913.
46. Le Pavec J, Launay D, Mathai SC, Hassoun PM, Humbert M. Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. avr 2011;40(2):104-16.
47. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. sept 2013;65(9):2412-23.
48. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatol Oxf Engl*. août 2008;47(8):1185-92.
49. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 1 janv 2016;37(1):67-119.
50. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. juill 2014;73(7):1340-9.
51. Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmueller P, Seferian A, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. sept 2012;64(9):2995-3005.
52. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jaïs X, Yaïci A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 1 janv 2009;33(1):189-200.

53. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. nov 2000;162(5):1964-73.
54. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 16 juin 2004;43(12 Suppl S):25S-32S.
55. Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. juill 2006;30(7):850-7.
56. Boucly A, Girerd B, Bourlier D, Nemlaghi S, Caliez J, Savale L, et al. La maladie veino-occlusive pulmonaire. *Rev Mal Respir*. févr 2018;35(2):160-70.
57. Rabiller A, Jaïs X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 1 janv 2006;27(1):108-13.
58. Netgen. RMS N° 495 [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-495>
59. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(2):112-6.
60. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum*. sept 1994;37(9):1265-82.
61. Pitrez EH, Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Vieira MV, et al. Oesophageal dysmotility in systemic sclerosis: comparison of HRCT and scintigraphy. *Br J Radiol*. sept 2006;79(945):719-24.
62. DeVault KR, Castell DO, American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. janv 2005;100(1):190-200.
63. Lock G, Zeuner M, Straub RH, Hein R, Lang B, Schölmerich J, et al. Esophageal manometry in systemic sclerosis: screening procedure or confined to symptomatic patients? *Rheumatol Int*. 1997;17(2):61-6.
64. Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Esophageal manifestations of rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum*. févr 1997;26(4):641-66.
65. Bhalla M, Silver RM, Shepard JA, McCloud TC. Chest CT in patients with scleroderma: prevalence of asymptomatic esophageal dilatation and mediastinal lymphadenopathy. *Am J Roentgenol*. août 1993;161(2):269-72.
66. Soares RV, Forsythe A, Hogarth K, Sweiss NJ, Noth I, Patti MG. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux disease: key role of esophageal function tests in the diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol*. juin 2011;48(2):91-7.

67. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol.* juill 2004;183(1):65-70.
68. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* nov 2013;72(11):1747-55.
69. Furuie H, Yamasaki H, Suga M, Ando M. Altered accessory cell function of alveolar macrophages: a possible mechanism for induction of Th2 secretory profile in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* avr 1997;10(4):787-94.
70. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev.* sept 2015;24(137):411-9.
71. Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* mars 2015;24(135):102-14.
72. Atamas SP, Yurovsky VV, Wise R, Wigley FM, Goter Robinson CJ, Henry P, et al. Production of type 2 cytokines by CD8+ lung cells is associated with greater decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* juin 1999;42(6):1168-78.
73. Bolster MB, Ludwicka A, Sutherland SE, Strange C, Silver RM. Cytokine concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* avr 1997;40(4):743-51.
74. Luzina IG, Atamas SP, Wise R, Wigley FM, Xiao HQ, White B. Gene expression in bronchoalveolar lavage cells from scleroderma patients. *Am J Respir Cell Mol Biol.* mai 2002;26(5):549-57.
75. Chizzolini C, Rezzonico R, Ribbens C, Burger D, Wollheim FA, Dayer JM. Inhibition of type I collagen production by dermal fibroblasts upon contact with activated T cells: different sensitivity to inhibition between systemic sclerosis and control fibroblasts. *Arthritis Rheum.* nov 1998;41(11):2039-47.
76. Cracowski J-L, Carpentier PH, Imbert B, Cachot S, Stanke-Labesque F, Bessard J, et al. Increased urinary F2-isoprostanes in systemic sclerosis, but not in primary Raynaud's phenomenon: effect of cold exposure. *Arthritis Rheum.* mai 2002;46(5):1319-23.
77. Allanore Y, Borderie D, Lemaréchal H, Ekindjian OG, Kahan A. Acute and sustained effects of dihydropyridine-type calcium channel antagonists on oxidative stress in systemic sclerosis. *Am J Med.* 1 mai 2004;116(9):595-600.
78. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* mars 1969;46(3):428-40.

79. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. sept 1990;176(3):755-9.
80. Atteintes pulmonaires infiltrantes révélatrices des connectivites - EM | consulte [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/134691>
81. Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D. [Interstitial lung disease in systemic sclerosis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. déc 2006;35(12 Pt 2):1943-51.
82. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2002;165(12):1581-6.
83. 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*. oct 1999;58(10):635-40.
84. RMS_495_2170.pdf.
85. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: A Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* [Internet]. 1 janv 2017 [cité 13 avr 2019]; Disponible sur: <https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/diagnostic-criteria-for-idiopathic-pulmonary-fibrosis-a-fleischne>
86. Edey AJ, Devaraj AA, Barker RP, Nicholson AG, Wells AU, Hansell DM. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur Radiol*. août 2011;21(8):1586-93.
87. Jacob J, Hansell DM. HRCT of fibrosing lung disease. *Respirol Carlton Vic*. août 2015;20(6):859-72.
88. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2008;177(12):1338-47.
89. Staats P, Kligerman S, Todd N, Tavora F, Xu L, Burke A. A comparative study of honeycombing on high resolution computed tomography with histologic lung remodeling in explants with usual interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract*. janv 2015;211(1):55-61.
90. Piciocchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. From "traction bronchiectasis" to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: A spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med*. 23 mai 2016;16(1):87.
91. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. mars 2013;266(3):936-44.

92. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, du Bois RM. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* oct 1993;148(4 Pt 1):1076-82.
93. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 août 2005;172(4):488-93.
94. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2008;177(4):433-9.
95. Shin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS, et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology.* oct 2008;249(1):328-37.
96. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology.* 1 mars 2008;246(3):697-722.
97. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* févr 2009;29(1):73-87.
98. Park I-N, Kim DS, Shim TS, Lim C-M, Lee SD, Koh Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* juill 2007;132(1):214-20.
99. Johkoh T, Müller NL, Colby TV, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology.* oct 2002;225(1):199-204.
100. Elliot TL, Lynch DA, Newell JD, Cool C, Tuder R, Markopoulou K, et al. High-resolution computed tomography features of nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *J Comput Assist Tomogr.* juin 2005;29(3):339-45.
101. Jeong YJ, Lee KS, Müller NL, Chung MP, Chung MJ, Han J, et al. Usual Interstitial Pneumonia and Non-Specific Interstitial Pneumonia: Serial Thin-Section CT Findings Correlated with Pulmonary Function. *Korean J Radiol.* sept 2005;6(3):143.
102. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, Copley SJ, Desai SR, du Bois RM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology.* déc 2001;221(3):600-5.
103. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TV, Myers JL, Tazelaar HD, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology.* déc 2000;217(3):701-5.

104. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, Curran-Everett D, Brown KK, Lee KS, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology*. janv 2008;246(1):288-97.
105. Kim DS, Collard HR, King TE. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. juin 2006;3(4):285-92.
106. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. févr 2018;6(2):138-53.
107. Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, Nakajima Y, Takeda A, Fukushima Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest*. avr 2003;123(4):1096-103.
108. Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, Lim CM, Lee SD, et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. juin 2002;19(2):121-7.
109. Yamadori I, Fujita J, Bandoh S, Tokuda M, Tanimoto Y, Kataoka M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. juill 2002;22(3):89-92.
110. PubMed entry [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8991985>
111. Majumdar S, Li D, Ansari T, Pantelidis P, Black C m, Gizycki M, et al. Different cytokine profiles in cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis A quantitative study of open lung biopsies. *Eur Respir J*. août 1999;14(2):251-7.
112. Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respirol Carlton Vic*. févr 2016;21(2):259-68.
113. Netgen. Pneumopathie interstitielle non spécifique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2415/22590>
114. Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, et al. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients. *Radiology*. oct 2006;241(1):258-66.
115. Tsubamoto M, Müller NL, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pathologic subgroups of nonspecific interstitial pneumonia: differential diagnosis from other idiopathic interstitial pneumonias on high-resolution computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. déc 2005;29(6):793-800.
116. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Vedal S, Thurlbeck WM, Ostrow DN. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology*. déc 1987;165(3):731-4.

117. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. août 1993;188(2):499-506.
118. Tiev KP, Cabane J, Aubourg F, Kettaneh A, Ziani M, Mouthon L, et al. Severity of scleroderma lung disease is related to alveolar concentration of nitric oxide. *Eur Respir J*. 1 juill 2007;30(1):26-30.
119. Salaffi F, Carotti M, Di Donato E, Di Carlo M, Ceccarelli L, Giuseppetti G. Computer-Aided Tomographic Analysis of Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Systemic Sclerosis (SSc). Correlation with Pulmonary Physiologic Tests and Patient-Centred Measures of Perceived Dyspnea and Functional Disability. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149240.
120. Ooi GC, Mok MY, Tsang KWT, Wong Y, Khong PL, Fung PCW, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. mai 2003;44(3):258-64.
121. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology*. 1 oct 2008;47(Supplement 5):v59-61.
122. Strollo D, Goldin J. Imaging lung disease in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. avr 2010;12(2):156-61.
123. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2008;177(1):91-8.
124. De Santis M, Bosello S, La Torre G, Capuano A, Toluoso B, Pagliari G, et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir Res*. 17 août 2005;6:96.
125. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging*. mai 2007;22(2):120-4.
126. Kim HJ, Tashkin DP, Gjerston DW, Brown MS, Kleerup E, Chong S, et al. Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment. *Ann Rheum Dis*. juill 2016;75(7):1367-71.
127. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am J Roentgenol*. oct 1997;169(4):977-83.
128. Protocole national de diagnostic et de soin de la sclerodermie systemique__sclerodermie_web.pdf.
129. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A Simple Staging System. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2008;177(11):1248-54.

130. Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. déc 2000;162(6):2213-7.
131. Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, Clements PJ, Gong H, Bein M, et al. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med*. juill 1983;75(1):65-74.
132. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, Silver RM. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. août 2010;40(1):73-88.
133. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum*. juill 1997;40(7):1229-36.
134. Goh NSL, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum*. juin 2007;56(6):2005-12.
135. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Haslam PL, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med*. août 1994;150(2):462-8.
136. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, Soosay G, Dewar A, Black CM, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis*. sept 1991;144(3 Pt 1):706-13.
137. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *N Engl J Med*. 22 juin 2006;354(25):2655-66.
138. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-19.
139. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 20 mai 2019;
140. Launay D, Savale L, Berezne A, Le Pavec J, Hachulla E, Mouthon L, et al. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary Working Group. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2014;43(10 Pt 2):e345-363.
141. Willard-Mack CL. Normal structure, function, and histology of lymph nodes. *Toxicol Pathol*. 2006;34(5):409-24.
142. von Andrian UH, Mempel TR. Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol*. nov 2003;3(11):867-78.

143. Gretz JE, Anderson AO, Shaw S. Cords, channels, corridors and conduits: critical architectural elements facilitating cell interactions in the lymph node cortex. *Immunol Rev.* avr 1997;156:11-24.
144. Glazer G, Gross B, Quint L, Francis I, Bookstein F, Orringer M. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping. *Am J Roentgenol.* févr 1985;144(2):261-5.
145. Riquet M, Rivera C, Gibault L, Pricopi C, Mordant P, Badia A, et al. [Lymphatic spread of lung cancer: anatomical lymph node chains unchained in zones]. *Rev Pneumol Clin.* avr 2014;70(1-2):16-25.
146. Fourdrain A, Lafitte S, Iquille J, De Dominicis F, Havet E, Peltier J, et al. Lymphatic drainage of lung segments in the visceral pleura: a cadaveric study. *Surg Radiol Anat SRA.* janv 2018;40(1):15-9.
147. Riquet M. [Lung cancer and lymph drainage]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* févr 2007;11(1-2):4-10.
148. Riquet M. Anatomic basis of lymphatic spread from carcinoma of the lung to the mediastinum: surgical and prognostic implications. *Surg Radiol Anat SRA.* 1993;15(4):271-7.
149. Murakami G, Sato I, Shimada K, Dong C, Kato Y, Imazeki T. Direct lymphatic drainage from the esophagus into the thoracic duct. *Surg Radiol Anat SRA.* 1994;16(4):399-407.
150. Mizutani M, Murakami G, Nawata S-I, Hitrai I, Kimura W. Anatomy of right recurrent nerve node: Why does early metastasis of esophageal cancer occur in it? *Surg Radiol Anat SRA.* 1 sept 2006;28:333-8.
151. Wang Y, Zhu L, Xia W, Wang F. Anatomy of lymphatic drainage of the esophagus and lymph node metastasis of thoracic esophageal cancer. *Cancer Manag Res.* 26 nov 2018;10:6295-303.
152. Suga K, Shimizu K, Kawakami Y, Tangoku A, Zaki M, Matsunaga N, et al. Lymphatic drainage from esophagogastric tract: feasibility of endoscopic CT lymphography for direct visualization of pathways. *Radiology.* déc 2005;237(3):952-60.
153. Saito H, Sato T, Miyazaki M. Extramural lymphatic drainage from the thoracic esophagus based on minute cadaveric dissections: fundamentals for the sentinel node navigation surgery for the thoracic esophageal cancers. *Surg Radiol Anat SRA.* oct 2007;29(7):531-42.
154. Stevens Mrcp Alan, Lowe JS, Scott IS, Stevens MRCPATHP Alan. Core pathology [Internet]. 3rd ed. [Edinburgh] : Mosby Elsevier; 2009 [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <https://trove.nla.gov.au/version/45608052>
155. Wechsler RJ, Steiner RM, Spirn PW, Rubin S, Salazar AM, Shah R, et al. The relationship of thoracic lymphadenopathy to pulmonary interstitial disease in diffuse and limited systemic sclerosis: CT findings. *Am J Roentgenol.* juill 1996;167(1):101-4.
156. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol.* oct 1991;18(10):1520-8.

157. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):261-7.
158. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
159. Garber SJ, Wells AU, duBois RM, Hansell DM. Enlarged mediastinal lymph nodes in the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Br J Radiol*. nov 1992;65(779):983-6.
160. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum*. déc 2010;40(3):241-9.
161. Bédard Méthot D, Leblanc É, Lacasse Y. Meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. janv 2019;155(1):33-43.
162. Johansson KA, Strâmbu I, Ravaglia C, Grutters JC, Valenzuela C, Mogulkoc N, et al. Antacid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: more questions than answers? *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):591-8.
163. Johnson DA, Drane WE, Curran J, Cattau EL, Ciarleglio C, Khan A, et al. Pulmonary Disease in Progressive Systemic Sclerosis: A Complication of Gastroesophageal Reflux and Occult Aspiration? *Arch Intern Med*. 1 mars 1989;149(3):589-93.
164. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Fraticelli P, Gabrielli A, Giovagnoni A. Relationship between interstitial lung disease and oesophageal dilatation on chest high-resolution computed tomography in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Radiol Med (Torino)*. sept 2018;123(9):655-63.
165. Pandey AK, Wilcox P, Mayo JR, Moss R, Ellis J, Brown J, et al. Oesophageal dilatation on high-resolution CT chest in systemic sclerosis: What does it signify?: Oesophageal dilatation in scleroderma. *J Med Imaging Radiat Oncol*. déc 2011;55(6):551-5.
166. Satija B, Kumar S, Ojha UC, Gothi D. Spectrum of high-resolution computed tomography imaging in occupational lung disease. *Indian J Radiol Imaging*. 10 janv 2013;23(4):287.
167. Antao VC dos S, Pinheiro GA, Terra-Filho M, Kavakama J, Müller NL. High-resolution CT in silicosis: correlation with radiographic findings and functional impairment. *J Comput Assist Tomogr*. juin 2005;29(3):350-6.
168. Brown K, Mund DF, Aberle DR, Batra P, Young DA. Intrathoracic calcifications: radiographic features and differential diagnoses. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. nov 1994;14(6):1247-61.
169. Ooi CGC, Khong PL, Cheng RSY, Tan B, Tsang F, Lee I, et al. The relationship between mediastinal lymph node attenuation with parenchymal lung parameters in silicosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. déc 2003;7(12):1199-206.

170. Tumsatan P, Wongwiwatchai J, Apinives C, Laopaiboon V. Mediastinal Lymphadenopathy in Patients with Systemic Sclerosis. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet*. mars 2016;99(3):348-53.
171. Pandey AK, Wilcox P, O' Brien J, Ellis J, Brown J, Leipsic J. Significance of various pulmonary and extrapulmonary abnormalities on HRCT of the chest in scleroderma lung. *Indian J Radiol Imaging*. 2013;23(4):304-7.
172. Patiwetwitoon S, Wangkaew S, Euathrongchit J, Kasitanon N, Louthrenoo W. High-resolution computed tomographic findings in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: comparison between diffuse and limited systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. août 2012;18(5):229-33.
173. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. août 2008;134(2):358-67.
174. Wang H, Li QK, Auster M, Gong G. PET and CT features differentiating infectious/inflammatory from malignant mediastinal lymphadenopathy: A correlated study with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Radiol Infect Dis*. 1 mars 2018;5(1):7-13.
175. Franquet T, Gimenez A, Alegret X, Rodriguez-Arias JM. Mediastinal lymphadenopathy in cryptogenic fibrosing alveolitis: the effect of steroid therapy on the prevalence of nodal enlargement. *Clin Radiol*. juin 1998;53(6):435-8.
176. Murray J, Webster I, Reid G, Kielkowski D. The relation between fibrosis of hilar lymph glands and the development of parenchymal silicosis. *Br J Ind Med*. avr 1991;48(4):267.
177. Seaton A, Cherrie JW. Quartz exposures and severe silicosis: a role for the hilar nodes. *Occup Environ Med*. juin 1998;55(6):383.
178. Cox-Ganser JM, Burchfiel CM, Fekedulegn D, Andrew ME, Ducatman BS. Silicosis in lymph nodes: the canary in the miner? *J Occup Environ Med*. févr 2009;51(2):164-9.
179. Naccache J-M, Monnet I, Nunes H, Billon-Galland M-A, Pairon J-C, Guillon F, et al. Anthracofibrosis attributed to mixed mineral dust exposure: report of three cases. *Thorax*. 1 juill 2008;63(7):655-7.
180. Clements PJ, Goldin JG, Kleerup EC, Furst DE, Elashoff RM, Tashkin DP, et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1909-17.
181. Park J, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Koh Y, Lee SD, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. juin 2001;17(6):1216-9.
182. Souza CA, Müller NL, Lee KS, Johkoh T, Mitsuhiro H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *AJR Am J Roentgenol*. avr 2006;186(4):995-9.

183. Niimi H, Kang EY, Kwong JS, Carignan S, Müller NL. CT of chronic infiltrative lung disease: prevalence of mediastinal lymphadenopathy. *J Comput Assist Tomogr.* avr 1996;20(2):305-8.
184. Jung JI, Kim HH, Jung YJ, Park SH, Lee JM, Hahn ST. Mediastinal lymphadenopathy in pulmonary fibrosis: correlation with disease severity. *J Comput Assist Tomogr.* oct 2000;24(5):706-10.
185. Veeraraghavan S, Latsi PI, Wells AU, Pantelidis P, Nicholson AG, Colby TV, et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* août 2003;22(2):239-44.
186. Pandey AK, Wilcox P, Mayo JR, Sin D, Moss R, Ellis J, et al. Predictors of pulmonary hypertension on high-resolution computed tomography of the chest in systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol.* déc 2010;61(5):291-6.
187. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med.* mai 1990;88(5):470-6.
188. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2002;29(4):731-6.
189. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Rojewska J, Bodzenta-Lukaszyk A, Siergiejko Z, Sierakowska M, et al. Cyclophosphamide reduces neutrophilic alveolitis in patients with scleroderma lung disease: a retrospective analysis of serial bronchoalveolar lavage investigations. *Ann Rheum Dis.* sept 2005;64(9):1343-6.

Vu, le Président du Jury,

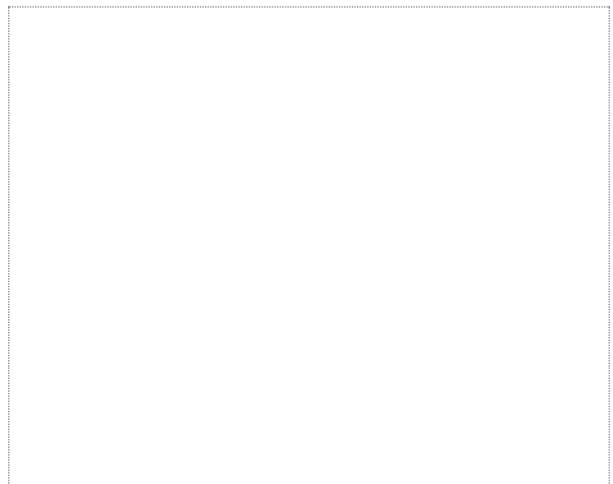
(tampon et signature)



Pr Eric Frampas

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Pr Christian Agard

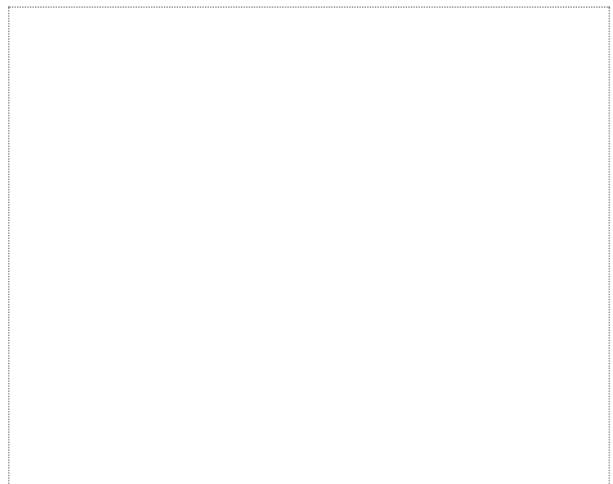
Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Dr Olivier Morla

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : PAUTRE

PRENOM : Raphaël

Titre de Thèse : ADENOMEGALIES MEDIASTINALES AU SCANNER THORACIQUE DANS LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE DIFFUSE : ANALYSE DESCRIPTIVE ET CORRELATION AUX DONNEES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES.

RESUME

INTRODUCTION : Les adénomégalies médiastinales chez les patients atteints de sclérodermie systémique (ScS), sont sources d'inquiétudes et d'explorations complémentaires. La littérature suggère en premier lieu la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) pour expliquer leur présence.

MATERIELS ET METHODES : Nous avons analysé rétrospectivement les scanners thoraciques de 48 patients atteints de ScS diffuse suivis au CHU de Nantes entre 2004 et 2019. Les ganglions médiastinaux étaient diagnostiqués comme adénomégalie si leur petit axe était \geq 10mm en coupe axiale. Nous avons comparé la présence des adénomégalies aux données cliniques, biologiques et scannographiques.

RÉSULTATS : La prévalence des adénomégalies médiastinales était de 48% (23/48). Nous avons décrit 79 adénomégalies dont la taille médiane était de 11mm, écart interquartile (EIQ)(10-12), au nombre médian de 3 (EIQ) (2-5) par patient, occupant majoritairement les aires 4R(22,8%), 10R (20,3%), 4L(16,5%), et 7(15,2%). La présence d'adénomégalie(s) médiastinale(s) était significativement associée au sexe masculin ($p=0,0024$), aux patients ayant été exposés à la silice ($p=0,0013$), et aux PID plus étendues ($p=0,033$).

CONCLUSION :

Les scanners thoraciques mettent fréquemment en évidence une/des adénomégalie(s) médiastinale(s) de petite taille, peu nombreuses chez les patients atteints de ScS.

Lorsqu'il existe une PID, son étendue est corrélée à la présence d'adénomégalie .

En l'absence de PID, la présence d'adénomégalie est significativement associée aux ScS secondaires à l'exposition à la silice.

Dans les deux cas, la présence d'adénomégalies médiastinales ne semble pas présenter un élément péjoratif.

MOTS-CLES

Sclérodermie systémique, adénomégalies médiastinales, pneumopathie interstitielle diffuse, silice.