

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



Année 1995



106 025612 4

THESE N° 155/1

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA FONCTION
ET DES SYMPTOMES RESPIRATOIRES
DANS UNE POPULATION DE POLYARTHrites RHUMATOÏDES
(A PROPOS DE 188 OBSERVATIONS)**

THESE

Pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 1995

par

Nicole GEBEL de GEBHARDT épouse PUGNERE

née le 27 juillet 1965 à Martigues (Bouches-du-Rhône)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur **BONNAUD**

Président

Monsieur le Professeur **MENIER**

Juge

Monsieur le Professeur **TREVES**

Juge

Monsieur le Docteur **VERGNEGRE**

Juge

Madame le Docteur **ARNAUD**

Membre invité

ERRATA



p. 13 - CVF : capacité vitale forcée

p. 97 - Lire la prévalence de TVO est plus basse que dans les études citées plus haut, elle reste statistiquement significative par rapport au groupe contrôle

p. 109 - référence 70 : SOLANKI T., NEVILLE E.
Bronchiectasis and rheumatoid disease : is there an association ?

Ex 3
Sibip



UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



Année 1995

THESE N° 55

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA FONCTION
ET DES SYMPTOMES RESPIRATOIRES
DANS UNE POPULATION DE POLYARTHrites RHUMATOIDES
(A PROPOS DE 188 OBSERVATIONS)

THESE

Pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 1995

par

Nicole GEBEL de GEBHARDT épouse PUGNERE

née le 27 juillet 1965 à Martigues (Bouches-du-Rhône)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNAUD	Président
Monsieur le Professeur MENIER	Juge
Monsieur le Professeur TREVES	Juge
Monsieur le Docteur VERGNENEGRE	Juge
Madame le Docteur ARNAUD	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOIGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Laurent, mon mari

A mes parents,

A mes beaux-parents,

A ma famille,

A mes amis

Avec toute mon affection.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur **BONNAUD**,

Professeur des Universités de Pneumologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service
Doyen Honoraire

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir
présider ce jury de thèse.

L'étendue de vos connaissances, votre rigueur
intellectuelle et vos qualités humaines resteront
pour nous exemplaires.

Nous sommes particulièrement sensible et
reconnaissante de la bienveillance dont vous
nous avez toujours témoignée.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur **MENIER**,
Professeur des Universités de Physiologie
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service

Nous sommes honorée que vous acceptiez de juger ce travail, fidèle en cela à l'attention que vous nous avez témoignée.

Veillez trouver ici toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur **TREVES**,
Professeur des Universités de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger cette thèse.

L'intérêt que vous nous avez porté tout au long de l'accomplissement de ce travail nous a profondément touchée.

Veillez trouver ici notre entière reconnaissance.

Monsieur le Docteur **VERGNENEGRE**,
Pneumologue
Praticien Hospitalier

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse.

Votre clarté et rigueur intellectuelle, votre disponibilité et votre soutien nous ont toujours été véritablement précieux.

Recevez avec ce travail le témoignage de notre très vive reconnaissance et de notre amitié.

Madame le Docteur **ARNAUD**,
Rhumatologue

Votre disponibilité et vos conseils nous ont permis d'accomplir ce travail.

permettez nous ici de vous témoigner notre profonde gratitude.

A tous ceux qui nous ont aidée :

Madame le Docteur **ANTONINI**,
Chef de Travaux du service d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire

Ta collaboration attentive et chaleureuse, ta grande disponibilité et ta gentillesse nous ont beaucoup apporté.

Sois assurée de notre reconnaissance et trouve ici l'expression de toute notre amitié.

Monsieur le Docteur **GAILLARD**,
Radiologue
Praticien Hospitalier

Pour l'enseignement que nous nous avez donné et pour votre collaboration à ce travail,

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur **MELLONI**,
Monsieur le Docteur **EICHLER**,
Monsieur le Docteur **TOURAINÉ**,

Vous avez su nous faire partager vos connaissances et votre expérience professionnelle.

Soyez-en remerciés et trouvez l'expression de notre amitié.

A Monsieur le Docteur **BERTIN**,
Madame le Docteur **BONNET**,

Vous nous avez aidée à la réalisation de ce travail au sein du service de rhumatologie.

Veillez trouver le témoignage de notre reconnaissance.

Je dédie également ce travail :

Au personnel des services de Pathologie Respiratoire, de la Fibroscopie Bronchique, d'Epreuve Fonctionnelle Respiratoire, de Réanimation et de Rhumatologie.

A tous mes collègues de l'Internat de Limoges.

A Florence, Françoise et Sylvie secrétaires de l'unité fonctionnelle d'information médicale.

Qu'ils trouvent tous ici l'expression de notre sympathie et du plaisir que nous avons eu à travailler avec eux.

Ce travail est également pour nous l'occasion d'exprimer nos remerciements :

A Christine SAGNES-RAFFY,

A Mme GIMENEZ,

Pour leur aide efficace.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I - MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

1.1 INTRODUCTION

1.2 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES CLASSIQUES

- 1.2.1 Atteinte pleurale
- 1.2.2 Pneumopathies interstitielles diffuses
- 1.2.3 Nodules nécrobiotiques
- 1.2.4 Syndrome de Caplan-Collinet
- 1.2.5 Bronchiolite oblitérante
- 1.2.6 Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie en voie d'organisation
- 1.2.7 Vascularite pulmonaire
- 1.2.8 Fibrose biapicale

1.3 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES NON SPÉCIFIQUES

- 1.3.1 Trouble ventilatoire obstructif
- 1.3.2 Infections respiratoires et bronchectasies

1.4 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES IATROGENES

- 1.4.1 Sels d'or
- 1.4.2 D.pénicillamine
 - 1.4.2.1 Bronchiolite oblitérante
 - 1.4.2.2 Pneumopathie interstitielle diffuse
 - 1.4.2.3 Pseudosyndrome de Goodpasture
 - 1.4.2.4 Asthme
 - 1.4.2.5 Syndrome des ongles jaunes
- 1.4.3 Salazopyrine
- 1.4.4 Méthotrexate
- 1.4.5 Anti-inflammatoires non stéroïdiens et apparentés

1.5 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES EXCEPTIONNELLES

- 1.5.1 Hémorragie alvéolaire
- 1.5.2 Granulomatose bronchocentrique
- 1.5.3 Le syndrome des ongles jaunes

CHAPITRE II - DILATATIONS DE BRONCHES

2.1 INTRODUCTION

2.2 DESCRIPTION ANATOMIQUE

- 2.2.1 Aspect macroscopique
- 2.2.2 Aspect microscopique

2.3 ELEMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE

2.4 ETIOLOGIES

- 2.4.1 Etiologies infectieuses
 - 2.4.1.1 Infections bactériennes
 - 2.4.1.2 Infections virales
 - 2.4.1.3 Aspergillose bronchopulmonaire allergique
- 2.4.2 Obstruction bronchique
- 2.4.3 Affections génétiques
 - 2.4.3.1 Dyskinésie ciliaire
 - 2.4.3.2 Mucoviscidose
 - 2.4.3.3 Déficit en alpha 1 antitrypsine
- 2.4.4 Syndrome de Young
- 2.4.5 Déficits immunitaires
- 2.4.6 Anomalies anatomiques congénitales

2.5 DIAGNOSTIC

- 2.5.1 Clinique
- 2.5.2 Paraclinique
 - 2.5.2.1 Radiographie pulmonaire
 - 2.5.2.2 Fibroscopie bronchique
 - 2.5.2.3 Explorations fonctionnelles respiratoires
 - 2.5.2.4 Tomodensitométrie
 - 2.5.2.5 Bronchographie
 - 2.5.2.6 Radiographie des sinus

2.6 EVOLUTION ET PRONOSTIC

2.7 CONCLUSION

CHAPITRE III - ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

3.1 OBJECTIFS DE L'ENQUETE

3.2 MATERIEL ET METHODE

3.2.1 Population étudiée

3.2.1.1 Les cas

3.2.1.2 Les témoins

3.2.2 Déroulement de l'enquête

3.2.3 Le questionnaire

3.2.4 Les explorations fonctionnelles respiratoires

3.2.4.1 Le matériel

3.2.4.2 Les paramètres étudiés

A - Les volumes pulmonaires

B - Les débits aériens

C - La résistance des voies aériennes

D - Le transfert alvéolocapillaire

3.2.4.3 Interprétation des EFR

A - Le trouble obstructif global

B - Le trouble obstructif périphérique

C - Le trouble restrictif

3.2.5 La biologie

3.2.6 Le traitement statistique

CHAPITRE IV - LES RESULTATS

4.1 ANALYSE DESCRIPTIVE

4.1.1 Profil démographique

4.1.1.1 Participation

4.1.1.2 Age et sexe

4.1.1.3 Poids et taille

4.1.1.4 Le tabagisme

- 4.1.2 Antécédents cardiorespiratoires
 - 4.1.2.1 Antécédents cardiaques
 - 4.1.2.2 Antécédents respiratoires
- 4.1.3 La morbidité respiratoire
 - 4.1.3.1 Prévalence des signes respiratoires dans les deux populations étudiées
 - A - La toux
 - B - L'expectoration
 - C - La dyspnée
 - 4.1.3.2 Prévalence des pathologies respiratoires
 - A - La bronchite chronique
 - B - L'asthme
 - C - La pneumopathie interstitielle
 - D - Les dilatations des bronches
- 4.1.4 L'association PR et DDB
 - 4.1.4.1 Sex ratio
 - 4.1.4.2 Le tabagisme
 - 4.1.4.3 Début de la maladie bronchique
 - 4.1.4.4 Manifestations cliniques
 - 4.1.4.5 Etiologies
 - 4.1.4.6 Examens complémentaires
 - A - La biologie
 - B - La radiographie thoracique
 - C - Le scanner thoracique et la bronchographie
 - D - Les EFR et la gazométrie artérielle
- 4.1.5 Etude de la fonction respiratoire
- 4.1.6 Autres caractéristiques des PR étudiées
 - 4.1.6.1 Stabilité de la PR
 - 4.1.6.2 Attitude thérapeutique
 - 4.1.6.3 Biologie

4.2 ANALYSE COMPARATIVE

- 4.2.1 Profil démographique
- 4.2.2 Antécédents cardiorespiratoires
- 4.2.3 Morbidité respiratoire
- 4.2.4 Etude de la fonction respiratoire

CHAPITRE V - DISCUSSION

5.1 DISCUSSION DE LA METHODE

5.1.1 Recrutement

5.1.2 Le questionnaire

5.1.3 Les explorations fonctionnelles respiratoires

5.1.4 La vitesse de sédimentation

5.1.5 Le traitement statistique

5.2 DONNEES DE LA LITTERATURE

5.2.1 Prévalence des atteintes respiratoires au cours de la PR

5.2.2 Association PR et DDB

5.2.2.1 Prévalence

5.2.2.2 Chronologie d'apparition

5.2.2.3 Hypothèses physiopathologiques

A - La PR précède les DDB

* Facteurs liés à la PR

* Facteurs liés au traitement

B - Les DDB précèdent la PR

* Hypothèse infectieuse

* Hypothèse immunologique

* Hypothèse génétique

5.2.3 Troubles obstructifs au cours de la PR

5.2.3.1 Etudes en faveur de l'association TVO et PR

5.2.3.2 Controverses

5.2.3.3 Facteurs de risque et hypothèses physiopathologiques

A - Le tabac

B - Le syndrome de Gougerot Sjögren

C - Phénotypes de l'alpha 1 antitrypsine

5.3 L'APPORT DE NOTRE ETUDE

5.3.1 La réalisation d'une étude prospective

5.3.2 La réalisation d'une étude cas-témoins

5.3.3 La pratique des EFR

5.3.4 Les conclusions du travail

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

ABREVIATIONS

APP : association de perfectionnement post universitaire des pneumologues

ARA : american rheumatism association

BC : bronchite chronique

BMI : body mass index

BO : bronchiolite oblitérante

BOOP: bronchiolite oblitérante avec pneumopathie en voie d'organisation

CPT : capacité pulmonaire totale

CRF : capacité résiduelle fonctionnelle

CV : capacité vitale

CVF : capacité vitale forcée

DDB : dilatations de bronches

DEM 25-75 : débit moyen entre 25 et 75 % de la capacité vitale

DP : D.pénicillamine

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

FID : fibrose interstitielle diffuse

HLA : human leucocyte antigens

LBA : lavage bronchoalvéolaire

LW : Latex Waaler Rose

MTX : Méthotrexate

OMS : organisation mondiale de la santé

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

PR : polyarthrite rhumatoïde

Rva : résistance des voies aériennes

SPLF : société de pneumologie de langue française

TLCO : transfert linéaire de l'oxyde de carbone

TVO : trouble ventilatoire obstructif

VEMS : volume expiratoire maximum seconde

VR : volume résiduel

VRE : volume de réserve expiratoire

VRI : volume de réserve inspiratoire

VS : vitesse de sédimentation

VT : volume courant

INTRODUCTION

Les complications respiratoires de la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont bien connues, qu'il s'agisse des lésions dites spécifiques ou des complications liées au traitement.

L'association entre PR et dilatations de bronches (DDB) est maintenant de plus en plus reconnue dans la littérature sans que les mécanismes physiopathologiques soient encore bien précis.

Les études prospectives cas témoins s'intéressant plus particulièrement à la prévalence des DDB et des troubles ventilatoires obstructifs (TVO) au cours de la PR ne sont pas très fréquentes (68, 69, 70).

Ceci nous a conduit à réaliser cette étude prospective portant sur 100 PR et 88 témoins.

Après avoir revu les différentes manifestations respiratoires décrites au cours de la PR et rappelé certaines notions concernant les DDB, nous étudierons les données fournies par l'analyse de nos 188 observations.

Nous essaierons ensuite, au vu des données de la littérature, d'énoncer les différentes hypothèses physiopathologiques susceptibles d'expliquer une plus grande prévalence de DDB et de TVO au cours de la PR par rapport à la population de référence.

CHAPITRE I

**MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES
AU COURS DE LA
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

1.1 INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) se définit comme une maladie inflammatoire du tissu conjonctif, à prédominance synoviale, essentiellement polyarticulaire, d'évolution chronique et progressive, à tendance extensive et symétrique (68).

La prévalence de la polyarthrite avérée dans la population générale est de l'ordre de 0,5 à 2,5 % chez la femme et de 0,3 à 1 % chez l'homme (27). La PR atteint surtout la femme dans la 4ème ou 5ème décennie. Sa pathogénie, encore mal connue, fait intervenir des facteurs génétiques, immunologiques, endocriniens, environnementaux....

C'est aussi une maladie systémique déterminant des manifestations extra-articulaires.

L'association non fortuite entre PR et manifestations pleuropulmonaires a été initialement très controversée (4).

Actuellement l'ensemble des auteurs s'accorde à reconnaître l'étroite relation entre les deux atteintes. La fréquence globale de la pathologie pleuropulmonaire au cours de la PR reste difficile à évaluer. Cette incidence varie selon les études (qui utilisent des moyens diagnostiques différents, donc plus ou moins sensibles en terme de pathologie respiratoire).

La première étude anatomique objective la présence de lésions pleuropulmonaires chez 11 des 30 patients autopsiés (soit 37 %) (63). Plus tard, Locke (52) retrouve 54 % d'anomalies compatibles avec le diagnostic de "poumon rhumatoïde (terme créé en 1948 par Ellman et Ball à propos de trois observations

de fibrose interstitielle diffuse (32)) dans un groupe de 54 patients porteurs de PR, contre 5 % dans le groupe des 54 sujets-témoins.

Beaucoup plus récemment, des anomalies pulmonaires infracliniques et infraradiologiques ont pu être détectées chez près de 50 % des patients, grâce à l'étude du transfert du CO, de l'utilisation du lavage bronchoalvéolaire et du scanner thoracique en coupes fines (26, 37).

La prévalence des atteintes pleuropulmonaires est classiquement plus élevée dans les PR masculines, Latex Waaler Rose positives ou associées à d'autres manifestations extra-articulaires (72, 74).

Parmi les manifestations pleuropulmonaires de la PR, on distingue :

- les atteintes respiratoires dites classiques pouvant entrer dans le cadre du "poumon rhumatoïde". Elles comprennent les pleurésies, les pneumopathies interstitielles diffuses, les nodules pulmonaires nécrobiotiques, le syndrome de Caplan-Collinet, la vascularite pulmonaire, la bronchiolite oblitérante plus ou moins pneumopathie en voie d'organisation et la fibrose biapicale.

- les atteintes respiratoires non spécifiques, telles que le trouble ventilatoire obstructif, les infections respiratoires, les dilatations des bronches.

- les atteintes respiratoires iatrogènes, en particulier liées au traitement par les sels d'or, la D. penicillamine, la salazopyrine et le méthotrexate.

- les atteintes respiratoires exceptionnelles telles que le syndrome des ongles jaunes, l'hémorragie alvéolaire, la granulomatose bronchocentrique.

1.2 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES CLASSIQUES

1.2.1 Atteinte pleurale

C'est la manifestation respiratoire la plus fréquemment rencontrée au cours de la PR. L'incidence des épanchements pleuraux cliniquement décelables est de 1 à 5 % (75), alors que les études autopsiques en retrouvent dans plus d'un tiers des cas (4, 46).

Il existe une prédominance masculine (15, 28), ainsi qu'une prédisposition, semble-t-il, chez les sujets porteurs du phénotype HLA B8 et Dw3 (42).

Le tableau clinique de la pleurésie rhumatoïde est aspécifique, associant douleur thoracique et dyspnée. Le plus souvent, il s'agit d'une découverte systématique lors d'une radiographie thoracique. Ces signes peuvent exceptionnellement précéder la découverte de la PR, mais ils apparaissent habituellement après l'atteinte articulaire (avec un délai d'apparition très variable).

Le liquide pleural est en général citrin, exsudatif.

Sa composition biochimique et cytologique est souvent très évocatrice de son origine rhumatoïde avec :

- une glycopleurie effondrée, inférieure à 0,3 gr/l dans 80 % des cas, ne s'élevant pas malgré une perfusion de sérum glucosé (60).

- un titre de facteur rhumatoïde pouvant dépasser le taux sérique. La présence de facteur rhumatoïde dans le liquide pleural n'est pas pathognomonique, puisque retrouvée dans certaines pleurésies néoplasiques ou tuberculeuses (51).

- une possible diminution du complément (surtout des fractions C3 et C4) associée à la présence de complexes immuns.

Au plan cytologique, l'étude du liquide pleural révèle le plus souvent une prédominance lymphocytaire, plus rarement de neutrophiles. La présence de ragocytes est inconstante et aspécifique, mais évocatrice de PR surtout lorsque le taux dépasse 25 % des leucocytes.

En thoracoscopie, Faurichou et coll. (35) ont décrit des anomalies qui apparaissent très évocatrices de PR. En particulier, la présence sur la plèvre pariétale de multiples granules d'environ 0,5 mm donnant un aspect givré à la surface pleurale. Cet aspect correspond à des structures papillaires recouvertes de cellules épithélioïdes à disposition pseudo-stratifiée.

L'évolution de ces pleurésies rhumatoïdes est en général spontanément favorable : régression en moins de 3 mois dans 75 % des cas. Dans d'autres cas la pleurésie persiste, avec une certaine stabilité de l'épanchement, insensible aux différents traitements de fond de la maladie. La survenue d'un empyème n'est pas exceptionnelle, favorisée par la corticothérapie, ou secondaire à la fistulisation de nodules nécrobiotiques sous pleuraux (48).

Une simple ponction pleurale suffit en général au traitement de ces épanchements. L'efficacité de la corticothérapie reste très discutée. Dans certains cas de pleurésies récidivantes, la création d'une symphyse pleurale peut être justifiée, voire d'une décortication chirurgicale.

1.2.2 Pneumopathies interstitielles diffuses

La fibrose diffuse (FID) est une complication rare de la PR, succédant habituellement aux manifestations articulaires, mais pouvant révéler dans quelques cas la maladie (73). D'après Walker (74) sa prévalence est de l'ordre de 1,6 %. Comme dans le cas des pleurésies rhumatoïdes, on retrouve une prédominance masculine, ainsi qu'une prédisposition chez les sujets porteurs du phénotype HLA B8 et Dw3 (49).

Fait nouveau, l'influence du phénotype de l'alpha-1 antitrypsine ; ainsi, selon Geddes et coll. (39), 22,7 % des patients présentant une FID compliquant leur PR ont un phénotype Pi partiellement déficitaire (de type MS et MZ).

Le tableau clinique et radiologique ne diffère en rien de celui de la fibrose interstitielle idiopathique. La toux est observée dans 60 % des cas, l'hippocratisme digital dans 50 % des cas, et les râles crépitants sont presque constants. Ceux-ci sont habituellement corrélés à une atteinte significative du transfert alvéolocapillaire de l'oxyde de carbone (TLCO). De même, on retrouve le syndrome interstitiel radiologique des FID, de type le plus souvent réticulonodulaire. L'analyse tomodensitométrique de ces lésions radiographiques permet, dans quelques cas, de mettre en évidence des micronodules de localisation sous pleurale très évocateurs d'une origine rhumatoïde (71).

Le lavage alvéolaire (LBA) peut montrer au cours de la phase précoce une alvéolite mixte à composant lymphocytaire avec une réduction significative du rapport : T lymphocytes auxiliaires / T lymphocytes suppresseurs (58)

A un stade plus avancé, une sclérose collagène irréversible s'installe avec une prédominance de neutrophiles lors de l'analyse du liquide de lavage alvéolaire.

Il semblerait qu'une corrélation existerait entre le pourcentage de polynucléaires neutrophiles dans le liquide de LBA et la réduction du TLCO (58).

Le LBA aurait donc une valeur pronostique intéressante. Ainsi, l'existence d'une lymphocytose supérieure à 11 % laisserait présager une bonne réponse au traitement. Inversement, une alvéolite neutrophile initiale sans lymphocytose serait corrélée à une évolution défavorable (64).

En fait, le meilleur élément pronostique reste l'histologie. La lésion prédominante est une fibrose interstitielle avec une infiltration lymphoplasmocytaire plus ou moins dense. Le pronostic sera relativement favorable à la phase initiale, inflammatoire et réversible. Mais malgré cette valeur pronostique il ne paraît pas licite de proposer la réalisation systématique d'une biopsie pulmonaire chirurgicale chez ces patients.

L'évolution est habituellement irréversible, fatale en quelques années, avec une mortalité de 50 à 60 % à 5 ans. Une stabilisation spontanée peut être observée, certains auteurs ont signalé une amélioration sous corticoïdes ou cyclophosphamide.

1.2.3 Nodules nécrobiotiques

Les nodules pulmonaires nécrobiotiques sont rares puisque évalués à 0,4 % dans la série de Walker (74).

Ils apparaissent le plus souvent après les premières manifestations articulaires.

On retrouve également une prédominance masculine. L'association à des nodules sous cutanés est fréquente (74). Ils sont le plus souvent de découverte systématique, mais peuvent être symptomatiques. Ils peuvent en effet être responsables d'hémoptysie, d'obstruction bronchique, ou encore de pneumo ou de pyopneumothorax lors de leur rupture dans la plèvre.

Radiologiquement, ils se présentent comme des opacités pulmonaires arrondies uniques ou multiples, bien limitées, siégeant volontiers en périphérie des lobes supérieurs. Parfois, très nombreux, ils simulent un véritable lâcher de ballon métastatique.

Histologiquement, ces lésions comprennent une zone centrale de nécrose bordée d'histiocytes en palissade, eux mêmes entourés de tissu conjonctif fibreux infiltré de lymphoplasmocytes. Cette structure histologique rappelle celle des nodules sous cutanés, elle est quasi spécifique de la PR.

L'évolution des nodules nécrobiotiques est imprévisible. Une régression spontanée est possible, mais aussi une aggravation avec risque d'excavation (dans près de 25 % des cas), de rupture dans la plèvre et de fistule bronchopleurale.

Seuls les nodules compliqués nécessitent un traitement adapté. Le recours à une corticothérapie a été proposé en cas de nodules volumineux ou compressifs.

1.2.4 Syndrome de Caplan-Collinet

C'est en 1953 que Caplan a décrit ce syndrome chez des mineurs de charbon gallois (18).

Il s'agit initialement d'une définition radiologique caractérisée par des opacités nodulaires de 0,5 à 5 cms de diamètre bien limitées, uniques ou multiples, situées dans les régions axillaires. A ces nodules s'associe un fond pneumoconiotique généralement discret.

Depuis la description princeps de Caplan, ces lésions ont été rapportées dans d'autres pneumoconioses telles que la silicose, l'asbestose, ou chez les travailleurs exposés à l'aluminium.

Les relations entre pneumoconioses et collagénoses sont complexes. L'hypothèse la plus communément admise est celle d'une réaction d'hypersensibilité vis-à-vis des poussières minérales inhalées.

Au plan radiologique, il est difficile de distinguer les nodules de Caplan des nodules nécrobiotiques. Leur évolution se fait fréquemment vers l'excavation, la calcification ou la confluence.

Une analyse histologique permet de distinguer les deux types de nodules. Dans le cas du syndrome de Caplan, on distingue une portion centrale de nécrose bordée d'une couronne de polynucléaires et de macrophages dont certains renferment des particules minérales formant un anneau pigmenté caractéristique.

Il n'y a pas de traitement spécifique, et les traitements de fond de la PR ne semblent pas modifier l'évolution des nodules.

Ces derniers peuvent ainsi rester quiescents plusieurs années, se calcifier ou s'excaver comme les nodules nécrobiotiques, entraînant les mêmes complications.

1.2.5 Bronchiolite oblitérante

Geddes et coll furent les premiers en 1977 à publier une série de six bronchiolites oblitérantes (BO) donc cinq étaient associées à une PR (38). Le syndrome obstructif de ces patients évoluait très rapidement vers l'aggravation et l'examen nécropsique de quatre d'entre eux retrouvait une bronchiolite oblitérante diffuse.

Cliniquement, on retient une toux sèche, ainsi qu'une dyspnée très rapidement progressive. L'auscultation pulmonaire met fréquemment en évidence des crépitants et surtout des râles de tonalité élevée en milieu d'inspiration ("squeaks").

La radiographie thoracique objective le plus souvent une distension thoracique isolée, mais elle peut rester normale.

L'analyse histologique montre une infiltration inflammatoire intense de la paroi bronchiolaire et péribronchiolaire par des cellules lymphoplasmocytaires.

Le traitement des BO au cours de la PR n'est pas codifié actuellement. L'efficacité des corticoïdes paraît être faible ou nulle (43).

Le pronostic de ces BO est généralement péjoratif avec une évolution fatale en 9 à 18 mois en dépit du traitement corticoïde (43).

1.2.6 Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie en voie d'organisation (60)

Aux lésions bronchiolaires s'ajoutent des bouchons de tissu granulomateux intra-alvéolaires.

La présentation clinique associe habituellement fièvre, toux, dyspnée progressive et pneumopathies récidivantes.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires révèlent un trouble restrictif prédominant, avec altération de la diffusion du CO.

La radiographie thoracique objective un syndrome réticulonodulaire.

Ces bronchiolites oblitérantes avec pneumopathie en voie d'organisation (BOOP) ne sont pas spécifiques et peuvent être associées à d'autres connectivites.

L'évolution de ces BOOP, associées aux connectivites et particulièrement à la PR, est en général défavorable, contrairement aux formes idiopathiques très sensibles à la corticothérapie (33).

1.2.7 Vascularite pulmonaire

La vascularite pulmonaire au cours de la PR est extrêmement rare, et le plus souvent de découverte autopsique (77).

Elle est généralement associée à une atteinte parenchymateuse. Dans quelques cas, une hypertension artérielle pulmonaire, volontiers associée à un syndrome de Raynaud, se développe en l'absence de toute atteinte parenchymateuse pulmonaire, simulant une hypertension artérielle pulmonaire primitive. Le traitement repose sur les corticoïdes.

1.2.8 Fibrose biapicale

Ces lésions fibrocaverneuses des sommets sont presque toujours asymptomatiques.

Au plan radiologique, elles se présentent comme celles rencontrées au cours de la spondylarthrite ankylosante : des opacités nodulaires infiltratives et rétractiles au sein desquelles apparaissent des images bulleuses, kystiques ou cavitaires.

La pathogénie de ces fibroses apicales reste inconnue, et aucun traitement spécifique n'a été proposé jusqu'à présent.

1.3 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES NON SPECIFIQUES

1.3.1 Trouble ventilatoire obstructif

L'association entre PR et trouble ventilatoire obstructif reste controversée selon les études. Citons le travail de Nouvet (57), sur l'exploration fonctionnelle respiratoire chez cinquante patients porteurs de PR, qui met en avant le fait qu'au cours d'une PR l'existence d'un syndrome obstructif est fréquent.

Par ailleurs, il semblerait que l'existence d'un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire soit ,avec le tabagisme, un facteur de risque à soulever. En effet, dans son étude, Begin (12) montre que 60 % des PR féminines Latex Waaler Rose positives associées à un syndrome sec ont une atteinte des petites voies aériennes. Ces notions sont controversées par Andonopoulos (2) qui retrouve dans la PR, avec ou sans syndrome sec associé, une prévalence d'obstruction des petites voies aériennes superposable à celle de la population témoin.

1.3.2 Infections respiratoires et bronchectasies

Les infections respiratoires, en particulier les pneumopathies, sont considérées comme l'une des principales causes de mortalité au cours de la PR. Selon des études contrôlées (55), leur incidence est plus élevée par rapport à une population témoin.

Quant aux suppurations bronchiques chroniques, elles seraient neuf fois plus fréquentes chez les patients atteints de PR que dans la population générale (7).

Bien que de plus en plus reconnu dans différentes études, le lien entre PR et bronchectasies reste pourtant discuté. Ce sujet sera développé ultérieurement.

1.4 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES IATROGENES

Bien qu'assez rares, les effets secondaires pleuropulmonaires des traitements de fond, posent le plus souvent de réels problèmes diagnostiques, compte tenu de leur intrication avec les manifestations pleuropulmonaires spontanées de la PR précédemment développées.

Cependant, le caractère évolutif habituellement lent des manifestations spécifiques permet assez souvent de les différencier des manifestations iatrogènes, qui elles, ont un caractère généralement aigu ou subaigu.

1.4.1 Sels d'or

Les complications respiratoires liées à la chrysothérapie sont beaucoup plus rares (incidence inférieure à 1 %) que les autres effets secondaires de ce médicament. Elles se manifestent sous forme de pneumopathies dont le mécanisme immunoallergique est le plus souvent invoqué.

Généralement, la pneumopathie aurique survient un à six mois après l'instauration du traitement, pour des doses cumulées de 175 à 1500 mgr (69). Une toux sèche et dyspnée s'installent en quelques semaines, dans un contexte volontiers fébrile ou associées à des signes cutanés. Exceptionnellement, la symptomatologie est aiguë, se traduisant quelques heures après l'injection par un bronchospasme.

La radiographie thoracique, aspécifique, montre un syndrome infiltratif bilatéral.

Les explorations fonctionnelles respiratoires mettent en évidence un trouble restrictif avec altération de la diffusion du CO.

Une éosinophilie sanguine est possible. Une élévation des IgE totales a été signalée.

Les études histologiques révèlent une infiltration lymphoplasmocytaire alvéolaire et une prolifération de pneumocytes II, associées à une fibrose.

Le lavage bronchoalvéolaire retrouve une alvéolite lymphocytaire avec inversion du rapport lymphocytes T CD4/CD8.

L'alvéolite lymphocytaire des sels d'or qui évoque une pneumopathie d'hypersensibilité est réversible sous corticothérapie.

L'évolution est habituellement favorable avec une régression totale de la symptomatologie après arrêt du traitement, parfois associé à une corticothérapie. Cependant, près de 50 % des patients gardent des séquelles radiologiques ou fonctionnelles (22).

En dehors des pneumopathies d'hypersensibilité, quatre observations de bronchiolite oblitérante ou de BOOP, vraisemblablement en relation avec la chrysothérapie, ont été rapportées dans la littérature.

1.4.2 D - pénicillamine (DP)

Utilisée depuis 1960 dans le traitement de la PR, est responsable de quatre complications respiratoires : bronchiolite oblitérante, pneumopathie interstitielle diffuse, pseudosyndrome de Goodpasture et asthme, auxquelles il faut ajouter le syndrome des ongles jaunes, d'individualisation plus récente.

1.4.2.1 Bronchiolite oblitérante

C'est la forme la plus grave des complications pulmonaires iatrogènes.

Elle survient 15 jours à 3 ans après le début du traitement pour des doses totales assez faibles de 4,5 à 400 gr.

Elle atteint essentiellement les femmes, sans antécédent respiratoire.

Le tableau clinique, rapidement progressif, reproduit celui de la BO décrit dans les atteintes respiratoires spécifiques de la PR. On retrouve également les mêmes caractéristiques fonctionnelles respiratoires, radiographiques et histologiques.

L'évolution est grave vers l'insuffisance respiratoire et le décès dans près de 50 % des cas, malgré l'arrêt du traitement, et reste peu influencée par la corticothérapie (38).

La physiopathologie de la BO liées à la DP est inconnue. La responsabilité directe du médicament reste discutée (17). Ainsi, au cours de la maladie de Wilson, aucun cas de BO n'a été observé, alors que le traitement par la DP est très prolongé dans cette indication. En fait, il se pourrait que la DP ne ferait qu'aggraver les lésions bronchiolaires induites par la PR.

1.4.2.2 Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Une dizaine d'observations a été rapportée. L'atteinte interstitielle survient essentiellement au cours des PR Latex Waaler Rose positives, dans un délai de 2 à 3 mois après le début du traitement et pour des doses quotidiennes de 300 à 1000 mgr.

Le tableau clinique généralement rapidement progressif, est caractérisé par une dyspnée, une toux associées à des râles crépitants, et peut réaliser un syndrome de détresse respiratoire aiguë (11).

Les aspects fonctionnels respiratoires, radiologiques et histologiques restent identiques à ceux rencontrés au cours des atteintes respiratoires spécifiques de la PR et précédemment détaillés.

L'évolution est souvent favorable après arrêt du traitement, spontanément ou sous corticothérapie de courte durée (24).

Le mécanisme de ces pneumopathies reste discuté.

1.4.2.3 Pseudosyndrome de Goodpasture

Une dizaine d'observations ont été rapportées au cours de traitement par DP pour maladie de Wilson, PR ou cirrhose biliaire primitive (22).

Le délai d'apparition de ce syndrome après le début du traitement est de deux à sept ans pour des doses cumulées plutôt élevées (500 à 2000 gr).

Le tableau clinique est tout à fait superposable à celui du syndrome de Goodpasture (atteinte respiratoire avec dyspnée, toux et hémoptysie associée à l'atteinte rénale responsable d'une hématurie et d'oedèmes), de même que les caractéristiques fonctionnelles respiratoires (trouble restrictif) et radiologiques (syndrome infiltratif des bases pulmonaires).

L'étude histologique rénale met en évidence des lésions de glomérulonéphrite endo et extracapillaire avec des dépôts granuleux d'IgG et de C3 en immunofluorescence.

Des immuns complexes circulants ont été décelés, alors qu'il n'y a pas d'anticorps antimembrane basale.

Ainsi, bien qu'un mécanisme toxique ait été incriminé du fait des fortes doses administrées, le mécanisme le plus souvent retenu serait la formation de complexes immuns.

L'évolution est grave, avec décès entre 6 jours et 3 mois après le diagnostic. Quelques cas ont cependant été améliorés par l'utilisation d'immunosuppresseurs associés à des plasmaphèreses.

1.4.2.4 Asthme

Il s'agit d'une manifestation exceptionnelle. La plupart des cas d'asthme médicamenteux rencontrés au cours de la PR sont en rapport avec une intolérance à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Cependant, quelques cas d'asthme lié à la DP ont été décrits, avec un délai de survenue de 15 jours à 2 ans après le début du traitement. L'hypothèse d'une allergie médicamenteuse a été évoquée.

1.4.2.5 Syndrome des ongles jaunes

Une dizaine d'observations a été décrite dans la PR dont six survenues sous DP. Cinq fois sur six, il existait des manifestations respiratoires à type de bronchite chronique ou de bronchectasies patentées. Nous détaillerons les signes de cette affection ultérieurement.

A l'arrêt du traitement, les ongles reprenaient le plus souvent leur aspect normal, alors que les signes respiratoires persistaient (31).

1.4.3 Salazopyrine

Plusieurs observations de pneumopathies liées à la salazopyrine ont été décrites chez des patients traités pour PR, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique (22). A noter qu'une intolérance préalable aux salicylates ou aux sulfamides constitue un facteur de risque essentiel.

La symptomatologie clinique apparaît le plus souvent dans les six premiers mois du traitement. Elle est aspécifique, associant une toux sèche, dyspnée, volontiers dans un contexte fébrile. Des râles crépitants peuvent être relevés à l'auscultation pulmonaire.

La radiographie thoracique montre un infiltrat pulmonaire, bilatéral, prédominant aux sommets. Une éosinophilie sanguine, bien qu'inconstante, s'y associe fréquemment.

Les explorations fonctionnelles respiratoires objectivent un trouble restrictif d'intensité variable, ou même parfois un trouble obstructif pur.

L'examen histologique retrouve une alvéolite éosinophile, une infiltration cellulaire interstitielle mononuclée et une fibrose plus ou moins intense. Un cas de BO typique avec polypes endoluminaux a été rapporté.

Le pronostic de ces pneumopathies dites immunoallergiques est généralement bon. Après arrêt du traitement on observe une régression complète de la symptomatologie clinique et radiologique. Cependant des séquelles fonctionnelles sont possibles en dépit d'une corticothérapie.

Elles semblent plus rares et moins graves que les pneumopathies induites par le méthotrexate.

1.4.4 Méthotrexate

Cet immunosuppresseur (analogue de l'acide folique et de l'aminoptérine) est utilisé, à faibles doses, dans le traitement des PR mal contrôlées par les traitements de fond classiques. L'incidence des pneumopathies au Méthotrexate (MTX) est d'environ 3 à 5 %. Celles-ci sont indépendantes de la dose cumulée et de la durée du traitement.

Il semblerait que la présence d'une pathologie pulmonaire préexistante soit un facteur de risque non négligeable, constituant de ce fait une contre-indication au moins relative à l'instauration du traitement. Par ailleurs, la coexistence d'autres manifestations extraarticulaires et de l'antigène HLA DRW53 seraient également un facteur de risque (1).

Le tableau est celui d'une pneumopathie d'hypersensibilité aiguë réversible, associant une toux sèche, dyspnée, syndrome fébrile, syndrome infiltratif bilatéral radiologique.

L'examen histologique retrouve un infiltrat lymphoplasmocytaire interstitiel, de même que des éosinophiles. A un stade évolué, des lésions de fibrose diffuse apparaissent.

L'évolution n'est pas toujours favorable après arrêt du MTX et éventuellement sous corticoïdes. Cette pneumopathie peut être mortelle.

1.4.5 Anti-inflammatoires non stéroïdiens et apparentés

Les pneumopathies interstitielles observées ne présentent pas de caractère original. Deux particularités cependant sont à signaler (3) :

- la pneumopathie due au sulindac s'accompagne souvent d'une éruption cutanée, d'adénopathies périphériques et d'une splénomégalie ; mais surtout le cliché thoracique montre des adénopathies interbronchiques bilatérales associées à un infiltrat des bases.

- l'exposition au dantrolène peut engendrer, outre l'atteinte pulmonaire parenchymateuse, des épanchements pleuraux éosinophiliques et une péricardite.

L'évolution est favorable après l'interruption du médicament incriminé.

1.5 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES EXCEPTIONNELLES

1.5.1 Hémorragie alvéolaire

L'hémorragie alvéolaire n'est pas une manifestation pulmonaire habituelle de la PR. Trois observations ont été rapportées, dans lesquelles l'hémosidérose pulmonaire apparaissait de façon concomitante ou précédait la PR avec un délai maximal de 11 ans. Cette association peut être purement fortuite...

1.5.2 Granulomatose bronchocentrique (13)

Il s'agit d'une affection rare, décrite la première fois en 1973 par Liebow. Cette lésion histologique se caractérise par l'envahissement de la lumière des bronchioles par des polynucléaires, et la destruction de leur paroi par des histiocytes à disposition palissadique. Ces lésions étaient le plus souvent retrouvées chez des asthmatiques sensibilisés à l'*Aspergillus*. Ultérieurement elles furent également mises en évidence chez des patients non asthmatiques sans hypersensibilité vis-à-vis de l'*Aspergillus*.

Six observations concernant l'association PR et granulomatose bronchocentrique ont été rapportées.

Le tableau est celui d'une toux sèche avec dyspnée, hémoptysies, dans un contexte fébrile.

La radiographie thoracique objective des images nodulaires souvent uniques, mais pouvant être multiples, prédominant aux bases.

L'évolution de l'atteinte respiratoire paraît être spontanément favorable ou sous corticoïde.

Cependant le caractère non fortuit de cette association reste discutable.

1.5.3 Le syndrome des ongles jaunes (30, 31)

Cette affection rare a été décrite pour la première fois en 1964 par Samman et White. Elle associe :

- une dystrophie unguéale des mains et des pieds. La lunule et la cuticule disparaissent. Les ongles dont la croissance est ralentie deviennent épais, bombés, parfois striés, et prennent une coloration jaune verdâtre.

- un lymphoedème des membres inférieurs et plus rarement des mains ou de la face.

- une atteinte respiratoire marquée le plus souvent par des épanchements pleuraux fréquemment associés à des manifestations bronchopulmonaires (bronchectasies, bronchite chronique...) et à une sinusite chronique.

Douze cas d'association avec la PR ont été rapportés sur cent observations de syndrome des ongles jaunes publiées. Les PR décrites sont sans particularité, souvent Latex Waaler Rose positives, et plutôt sévères.

Les modifications des ongles sont apparues en moyenne 4 ans après le début de la PR. La fréquence de l'atteinte bronchique est non négligeable, puisqu'elle est présente dans 50 % des cas de syndrome des ongles jaunes.

La pathogénie de ce syndrome est mal connue. Certains auteurs évoquent la possibilité d'une surcharge d'un système lymphatique constitutionnellement déficient.

CHAPITRE II

DILATATIONS DE BRONCHES

DILATATIONS DE BRONCHES

2.1 INTRODUCTION

Les dilatations de bronches (DDB) ou bronchectasies se définissent au plan anatomique comme une augmentation permanente et irréversible du calibre d'une ou plusieurs bronches de façon localisée ou diffuse.

Décrite initialement par Laennec en 1819, fréquente avant l'avènement des antibiotiques, elle voit sa prévalence diminuer depuis une quarantaine d'années, bien que celle-ci soit difficile à évaluer de façon fiable. En effet, d'après l'enquête nationale réalisée récemment en France d'avril à octobre 1991 par la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) et l'APP (Association de Perfectionnement post-universitaire des Pneumologues), il semblerait que le diagnostic de DDB soit très souvent porté avec un grand retard : 13 ans en moyenne après l'apparition des signes cliniques (toux et bronchorrhée) et ceci en particulier chez les fumeurs. Cette enquête nous oriente sur une population française d'au moins 35 000 patients dont 2 000 sont au stade d'oxygénothérapie de longue durée à domicile.

2.2 DESCRIPTION ANATOMIQUE

2.2.1 Aspect macroscopique

Les bronchectasies sont d'étendue variable. On distingue la forme diffuse qui peut être bilatérale, de la forme localisée (segmentaire ou lobaire) séquellaire.

On décrit classiquement trois types de bronchectasies :

- les bronchectasies cylindriques, de calibre régulier, sans importante dilatation distale, la lumière bronchique se terminant en cul de sac.

- les bronchectasies variqueuses, qui présentent des sténoses (leur donnant un aspect irrégulier) et un renflement distal.

- les bronchectasies sacciformes ou kystiques, dont le diamètre augmente progressivement vers la périphérie, et l'extrémité distale ballonnée.

2.2.2 Aspect microscopique (36)

On note une dislocation de l'armature ficrocartilagineuse de la sous-muqueuse bronchique, qui s'accompagne d'une involution sclérokytique du tissu glandulaire. Souvent s'y associe une prolifération collagène qui peut déborder vers l'espace péribronchique et solidariser l'artère et la bronche altérée.

Le chorion est constamment le siège d'une importante réaction inflammatoire, infiltré de cellules mononuclées, et hypervascularisé. Cette néovascularisation intense d'origine bronchique explique la fréquence des hémoptysies et parfois leur gravité.

Quant à l'épithélium bronchique, il est souvent détruit par plages et présente des aspects de métaplasie essentiellement mucipare.

2.3 ELEMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE

Les dilatations des bronches sont une entité pathologique résultant de plusieurs mécanismes faisant intervenir des facteurs environnementaux, toxiques ou infectieux, et des facteurs inhérents au patient lui même (10). Ainsi, le développement de bronchectasies serait lié à la conjonction d'une agression, telle qu'une infection sévère ou une inhalation de produits toxiques, et d'un terrain prédisposant comme une dysfonction mucociliaire ou un déficit immunitaire.

Il semblerait que l'inflammation bronchique soit le principal facteur responsable de la destruction des structures cartilagineuses et musculoélastiques.

Cette inflammation serait entretenue par l'altération de la fonction mucociliaire. La clairance mucociliaire est souvent altérée, soit de façon primitive, soit de façon secondaire, liée à l'agression par les toxines bactériennes ou par les enzymes protéolytiques produites par les polynucléaires. Ce mécanisme conduit à la théorie du "cercle vicieux", qui témoigne d'une inflammation bronchique autoentretenu.

2.4 ETIOLOGIES (10, 36)

Comme nous l'avons signalé précédemment, les dilatations de bronches ne constituent pas une simple maladie, mais une entité pathologique résultant de plusieurs mécanismes de constitution : séquelles d'infections graves de l'enfance, conséquence d'un obstacle benin ou malin des grosses bronches ... et une fois sur deux leur étiologie reste inconnue.

2.4.1 Etiologies infectieuses

Les phénomènes infectieux sont le plus souvent incriminés dans la genèse des bronchectasies. Des antécédents d'infection respiratoire inaugurant la maladie sont retrouvés dans 45 à 74 % des cas selon les études.

2.4.1.1 Infections bactériennes

Elles sont le plus souvent en cause. La coqueluche fut la plus incriminée, mais elle a vu sa fréquence diminuer depuis la vaccination. La tuberculose peut être à l'origine de bronchectasies par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes : compression bronchique par une adénopathie, destruction bronchique et parenchymateuse par la nécrose caseuse...

Des cas de dilatations de bronches ont été rapportés après infection à mycoplasme.

2.4.1.2 Infections virales

Les infections virales le plus souvent citées sont la rougeole, celles à virus respiratoire syncytial ou à adénovirus. La survenue de bronchectasies serait liée d'une part à l'action propre du virus et d'autre part à la survenue d'une surinfection bactérienne.

2.4.1.3 Aspergillose bronchopulmonaire allergique

Parmi les étiologies infectieuses il faut citer l'aspergillose bronchopulmonaire immunoallergique ou syndrome de Hinson-Peppys, responsable de dilatations bronchiques plutôt proximales. Celles-ci seraient liées à

deux phénomènes, d'une part à des impactions mucoïdes formant des bouchons et obstruant la lumière bronchique, d'autre part à des phénomènes allergiques vis-à-vis des antigènes aspergillaires.

2.4.2 Obstruction bronchique

L'obstruction bronchique est fréquemment en cause dans la survenue de bronchectasies, en gênant le drainage bronchique et en favorisant la pérennisation des phénomènes infectieux. Bien souvent il s'agit de bronchectasies localisées. Cette obstruction bronchique peut être secondaire à l'inhalation d'un corps étranger en particulier chez l'enfant, mais aussi à une compression bronchique par un ganglion ou au développement d'une tumeur bronchique.

2.4.3 Affections génétiques

2.4.3.1 Dyskinésie ciliaire

On retrouve plusieurs entités comportant une dilatation des bronches en rapport avec un dysfonctionnement des cils vibratiles. Citons par exemple :

- le syndrome du cil immobile associe des infections récurrentes des voies aériennes, une stérilité masculine et des anomalies de la structure ciliaire des muqueuses bronchiques et nasales au microscope électronique. Ce syndrome est associé à des bronchectasies dans 30 % des cas.

- le syndrome de Kartagener : proche du précédent syndrome, il associe à l'immobilité cilcaire une sinusite chronique et un situs inversus.

2.4.3.2 Mucoviscidose

Rencontrée de plus en plus souvent chez les adultes en raison de l'allongement de la survie de ces patients, les bronchectasies observées touchent le plus souvent les lobes supérieurs.

2.4.3.3 Déficit en alpha-1 antitrypsine

Quelques cas de dilatations de bronches ont été rapportés chez des patients porteurs de déficit en alpha-1 antitrypsine. Ce déficit est surtout responsable d'emphysème panlobulaire, mais aussi de broncheectasies en raison de l'absence d'inactivation des enzymes protéolytiques libérées par les cellules inflammatoires en particulier par les polynucléaires neutrophiles.

2.4.4 Syndrome de Young

Il s'agit d'un syndrome frontière entre les dyskinésies ciliaires et la mucoviscidose. Il atteint les adultes de sexe masculin, sans antécédents familiaux particuliers. Il associe une stérilité (azoospermie obstructive, à spermatogénèse normale) à des infections bronchiques et sinusiennes à répétition. Le test à la sueur est négatif et l'analyse ultrastructurale des cils est normale.

2.4.5 Déficits immunitaires

Congénitaux ou acquis, il s'agit le plus souvent de déficits portant sur l'immunité humorale tels que les panhypogammaglobulinémies ou les déficits électifs portant sur les IgA, les IgM ou encore les déficits en sous classe d'immunoglobuline.

Des déficits de l'immunité cellulaire peuvent également être en cause.

2.4.6 Anomalies anatomiques congénitales

Ces pathologies malformatives sont rares. Citons parmi elles :

- le syndrome de Williams-Campbell, en rapport avec une déficience cartilagineuse.
- le syndrome de Mounier-Kühn, associant une dilatation de la trachée, des bronches souches et une polypose sinusienne.

2.5 DIAGNOSTIC (14 - 23)

2.5.1 Clinique

Il s'agit d'un diagnostic de présomption basé sur :

- la toux productive, chronique.
- la bronchorrhée dont l'aspect dépend de l'état clinique : aspect muqueux et purulent, abondante, quotidienne, parfois striée de sang.
- des hémoptysies minimales sont présentes dans 50 % des cas, et marquent souvent les épisodes infectieux.
- des exacerbations fébriles, pouvant être accompagnées de rhinites, sinusites, dyspnée en rapport avec l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif.
- l'hippocratisme digital, non constant, surtout présent lors des bronchectasies anciennes, diffuses et bilatérales.
- une auscultation pulmonaire riche, caractérisée, dans les formes typiques, par des râles "ronflants", "craquants", de même que des sibilants.

2.5.2 Paraclinique

Le diagnostic de certitude nécessite un scanner thoracique de préférence à la classique bronchographie qui garde néanmoins des indications précises.

Quant à l'évaluation des conséquences des dilatations de bronches, elle se fait après un bilan associant en général une fibroscopie bronchique, une radiographie des sinus, une exploration fonctionnelle respiratoire et une étude de l'hématose.

2.5.2.1 Radiographie pulmonaire

La radiographie standard est normale dans les petites atteintes et souvent même en présence de lésions significatives. Elle peut cependant montrer :

- des signes d'épaississement bronchique : telles que des images en rails (lorsque les rayons X sont perpendiculaires à l'axe des bronches), ou bien des opacités en anneau à centre clair (lorsque l'axe des bronches est parallèle aux rayons X).
- une importante accentuation de la trame broncho-vasculaire des bases.

- des signes de dilatation : lorsque les bronches sont pleines, elles se présentent comme des opacités linéaires épaisses à bords irréguliers prenant parfois un aspect en V ou en doigt de gant. Lorsque les bronches sont vides, elles réalisent des clartés linéaires à limites irrégulières parfois ovalaires ou kystiques.

- des signes en rapport avec une obstruction bronchique plus ou moins complète, qu'il s'agisse d'atélectasies ou d'emphysème localisé.

- des adénopathies interbronchiques ou un émoussement des culs de sac pleuraux peuvent être retrouvés.

2.5.2.2 Fibroscopie bronchique

Elle permet de préciser l'état de la muqueuse. Elle peut être utile pour rechercher une cause locale de DDB (corps étranger, tumeur, compression extrinsèque...). Elle est moins utile dans les DDB diffuses, mais permet la réalisation de prélèvements à visée bactériologique lorsque ceux-ci sont nécessaires.

2.5.2.3 Explorations fonctionnelles respiratoires

Les patients qui présentent des broncheectasies localisées ont habituellement une fonction respiratoire peu altérée, bien que l'importance de l'atteinte fonctionnelle ne soit pas toujours proportionnelle à l'extension des lésions. La plupart des patients atteints de DDB évoluées présentent un trouble obstructif global avec diminution du VEMS, du coefficient de Tiffeneau, du DEM 25-75, et augmentation du volume résiduel (VR).

Au cours de l'évolution de la maladie on peut observer des anomalies gazométriques du type hypoxémie-normocapnie de repos, et souvent resaturation à l'effort. A un stade encore plus avancé, une hypercapnie s'associe à l'hypoxémie, témoignant d'une hypoventilation alvéolaire globale.

2.5.2.4 Tomodensitométrie (41)

Il s'agit d'un examen non invasif qui prend une place prépondérante dans le diagnostic de certitude des DDB. Depuis la réalisation de coupes millimétriques dans ce genre de pathologie, avec une inclinaison de 20° dans un plan de coupe oblique en bas et en avant, on assiste à une nette amélioration de la sensibilité et de la spécificité de cet examen.

L'étude scannographique peut montrer divers aspects selon que les broncheectasies soient :

- kystiques, définies par une dilatation marquée des bronches avec niveaux hydroaériques, les kystes ayant un aspect en grappe ou en chapelet.
- cylindriques, caractérisées par des dilatations modérées à parois épaissies, prenant un aspect en rail de tramway.
- variqueuses, plus dilatées que les précédentes, réalisant un aspect en chapelet.

Bien que coûteux, le scanner thoracique, avec coupes fines, est un examen non invasif qui semble être utile au diagnostic de certitude de DDB, surtout chez des patients pour lesquels la bronchographie n'est pas une indication.

2.5.2.5 Bronchographie

La classique bronchographie à l'hydrast reste l'examen de référence, malgré l'avènement du scanner, pour l'appréciation de l'étendue des lésions. Réalisée en dehors d'une poussée infectieuse et après une préparation du patient par kinésithérapie active de drainage, elle permet de préciser le type de DDB, le ou les territoires atteints et l'aspect des autres territoires. Les arbres bronchiques droit et gauche seront examinés l'un après l'autre, à quelques jours d'intervalle, en commençant par le côté le plus atteint.

Cet examen est soumis aux contre-indications que sont l'insuffisance respiratoire chronique, l'allergie à l'iode, et toute poussée de surinfection bronchique.

Du fait de ses inconvénients, la bronchographie ne sera essentiellement pratiquée que lors d'une discussion chirurgicale. La bilatéralité et l'extension des lésions excluent la chirurgie, alors que des lésions focalisées et unilatérales constituent une indication chirurgicale. A noter que dans certains cas, le caractère bilatéral, asymétrique des lésions autorise parfois le geste chirurgical du côté le plus atteint.

2.5.2.6 Radiographie des sinus

Rappelons que l'examen otorhinolaryngologique doit être systématique, et objective le plus souvent des fosses nasales inflammatoires ainsi qu'un épaississement de la muqueuse des cornets.

2.6 EVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution des DDB est largement conditionnée par la prise en charge thérapeutique. Insistons sur l'importance de la kinésithérapie respiratoire avec séances d'expectoration dirigée, apprentissage à produire une toux efficace. Ces méthodes consistent en une véritable éducation du patient, afin qu'il puisse les réaliser quotidiennement. Les lésions nasosinusiennes et les poussées de surinfection bronchopulmonaire seront traitées. Ainsi, la prise en charge de cette maladie bronchectasique est essentiellement médicale. Cependant, comme nous l'avons énoncé précédemment, quelques cas particuliers ont recours à la chirurgie.

Certaines formes de DDB sont bien tolérées, stabilisées, restant pour le patient peu invalidantes et compatibles avec une vie normale. Il s'agit en général de formes non dyspnéisantes (20 % des cas environ), sans trouble obstructif global caractérisé à la spirométrie.

D'autres formes plus fréquentes, subissent une aggravation progressive et deviennent dyspnéisantes. Leur évolution se caractérise par une insuffisance respiratoire obstructive de plus en plus prononcée, pour finalement aboutir à un cœur pulmonaire chronique.

Les DDB sont ainsi susceptibles d'entraîner une morbidité et un handicap importants. Les formes les plus étendues peuvent être responsables de décès à un âge moyen de 55 ans.

2.7 CONCLUSION

Les dilatations de bronches constituent une entité pathologique qui posent de sérieux problèmes de morbidité et de mortalité à tous les âges de la vie. Leur prévalence reste encore difficile à apprécier.

Insistons sur le fait que le diagnostic de DDB est souvent porté avec un grand retard, surtout chez les patients fumeurs. Pourtant, une prise en charge précoce et soutenue de ce type de pathologie est primordiale afin d'éviter ou de retarder la survenue de complications et l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique.

CHAPITRE III

ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

3.1 OBJECTIFS DE L'ENQUÊTE

Selon différentes études (4, 7, 74), il semblerait exister une relation épidémiologique entre l'atteinte bronchique de type DDB et la PR.

L'objectif de recherche de notre étude est de dénombrer les sujets porteurs de lésions prouvées de dilatations des bronches par scanner thoracique ou bronchographie, au sein d'une population de sujets atteints de PR.

L'objectif opérationnel est de classer les différents désordres respiratoires retrouvés, afin de calculer la prévalence de certains symptômes respiratoires (toux, expectoration, dyspnée) et anomalies spirométriques au cours de la PR.

L'hypothèse de recherche est qu'il existe une atteinte obstructive bronchique spécifique au cours de la PR.

La réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires a permis d'effectuer une évaluation objective de la fonction respiratoire des deux populations et de les comparer.

3.2 MATERIEL ET METHODES

3.2.1 Population étudiée

3.2.1.1 Les cas

Il s'agit de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Ces personnes ont été recensées dans le service de rhumatologie du C.H.U de LIMOGES au cours des consultations spécialisées (20 % des PR recrutées), hospitalisations de jour (35 % des PR recrutées) ou de plus longue durée (45 % des PR recrutées). Le recensement a eu lieu du 1er janvier au 31 décembre 1994, soit sur une période de 1 an.

100 cas de polyarthrite ont été comptabilisés et inclus dans notre étude. Ce nombre peut être considéré comme représentatif de l'activité du service de rhumatologie puisque le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) enregistre 176 PR en moyenne par an (sur les 2 dernières années).

Toutes ces PR ont été diagnostiquées par l'équipe de rhumatologie selon les critères de l'A.R.A de 1987 (annexe 1). Il s'agit donc de PR avérées.

3.2.1.2 Les témoins

La population témoin a été recrutée parmi les patients hospitalisés dans le service de rhumatologie, non porteurs de PR et volontaires. Ce groupe compte 88 sujets.

Chaque sujet témoin a rempli le même questionnaire respiratoire que celui rempli par les cas de PR, et ceci en présence d'un médecin. De même, après un consentement oral de leur part, chaque témoin a réalisé une exploration fonctionnelle respiratoire. Nous avons de ce fait privilégiés dans notre recrutement les personnes qui nous semblaient capables de réaliser cet examen. Par ailleurs, nous avons apparié les cas et les témoins selon les critères âge, sexe et tabac.

3.2.2 Déroulement de l'enquête

Il s'agit d'une enquête épidémiologique prospective cas-témoin sur 1 an.

Lors de cette étude, plusieurs équipes médicales sont intervenues :

1 - L'équipe de rhumatologie : qui a permis le recrutement des populations de PR et de témoins.

2 - L'équipe de pathologie respiratoire qui a plus particulièrement examiné les sujets présentant des signes respiratoires lors de l'interrogatoire ou du remplissage du questionnaire. Ainsi, les patients susceptibles d'être atteints de DDB seront confiés au service de radiologie afin de confirmer ou d'infirmier le diagnostic par un scanner thoracique.

3 - L'unité d'exploration fonctionnelle respiratoire qui a permis la réalisation d'une étude comparative objective de la fonction respiratoire des sujets porteurs de PR et des témoins.

4 - L'équipe de radiologie qui a permis d'effectuer le diagnostic de DDB avec précision et certitude en réalisant des coupes scannographiques millimétriques, en plus de la radiographie thoracique standard systématique.

5 - L'unité fonctionnelle d'information médicale qui a assuré l'analyse descriptive et comparative de nos résultats.

3.2.3 Le questionnaire

Le questionnaire est complété par tous les sujets (témoins et atteints de PR) à l'aide d'un médecin (rhumatologue, pneumologue ou d'unité fonctionnelle respiratoire).

Ce questionnaire comprend deux versants :

1 - Versant rhumatologique (annexe 2) : concernant l'âge de début de la PR, la stabilité ou non de la maladie au moment de l'interrogatoire, le traitement suivi à cette même date et les traitements de fonds antérieurs. Cette partie du questionnaire n'a été remplie que par les sujets porteurs de PR.

2 - Versant respiratoire (annexe 3) : il s'agit d'un questionnaire validé, dérivé du British Medical Research Council (approuvé au Royaume-Uni par le Comité on Research into Chronic Bronchitis). La traduction en français a été réalisée par l'OMS.

Ce questionnaire comprend des renseignements concernant :

- la symptomatologie respiratoire : toux, expectoration permettant de dépister un syndrome bronchitique chronique. La notion de dyspnée est mentionnée.
- le tabagisme avec estimation de la consommation en années-paquets.
- les antécédents cardiorespiratoires et allergiques (intervention ou traumatisme thoracique, bronchite, pneumonie, pleurésie, tuberculose pulmonaire, asthme bronchique, rhume des foies).

3.2.4 Les explorations fonctionnelles respiratoires

3.2.4.1 Le matériel

Chaque examen a été effectué dans le service d'exploration fonctionnelle respiratoire.

La spirométrie (capacité vitale, volume expiratoire maximum seconde) est réalisée à l'aide d'un pneumotacographe type Lilly avec capteur informatisé (MEDICAL GRAPHICS 1070).

Les résistances des voies aériennes et la capacité résiduelle fonctionnelle sont obtenues par pléthysmographie corporelle totale (MEDICAL GRAPHICS 1085).

Le transfert alvéolocapillaire de l'oxyde de carbone est mesuré par la méthode de l'apnée inspiratoire à l'aide du système MEDICAL GRAPHICS 1070.

Les valeurs théoriques sont celles de la CECA 1983.

3.2.4.2 Les paramètres étudiés

Les EFR pratiquées ont permis l'analyse de différents paramètres :

A - Les volumes pulmonaires (figure 1) :

- la capacité vitale forcée (CVF) qui est le plus grand volume d'air mobilisé entre une inspiration et une expiration forcées.

- la capacité pulmonaire totale (CPT) qui est la somme de la capacité vitale et du volume résiduel (volume d'air restant dans les poumons après une expiration forcée).

B - Les débits aériens (figure 2) :

- le volume expiratoire maximum seconde (VEMS) qui mesure la quantité d'air soufflé pendant la première seconde d'une expiration forcée. Cette mesure dépend de la capacité vitale (CV) et le VEMS est donc rapporté à celle-ci : $VEMS/CV \times 100$ est le rapport de Tiffeneau.

- le débit moyen entre 25 et 75 % de la capacité vitale (DEM 25 - 75).

- l'enregistrement du débit instantané en fonction du volume pulmonaire lors d'une expiration forcée détermine une courbe débit-volume. On observe une élévation très rapide du débit expiré jusqu'à une valeur dite "débit de pointe", puis le débit diminue progressivement jusqu'à la fin de l'expiration et les débits à 25 % (DEM25) et à 50 % (DEM50) de la capacité vitale forcée sont calculés.

C - La résistance des voies aériennes (Rva) qui, mesurée en ventilation calme, demande une coopération minimum.

D - Le transfert alvéolocapillaire (TLCO), où l'oxyde de carbone est le témoin de la diffusion au travers des structures alvéolocapillaires. Le TLCO est rapporté au volume alvéolaire (TLCO/VA) pour tenir compte d'une éventuelle restriction.

Le TLCO est toujours corrigé en fonction de l'hémoglobine (afin d'éliminer les erreurs qui pourraient être causées par une anémie ou une polyglobulie).

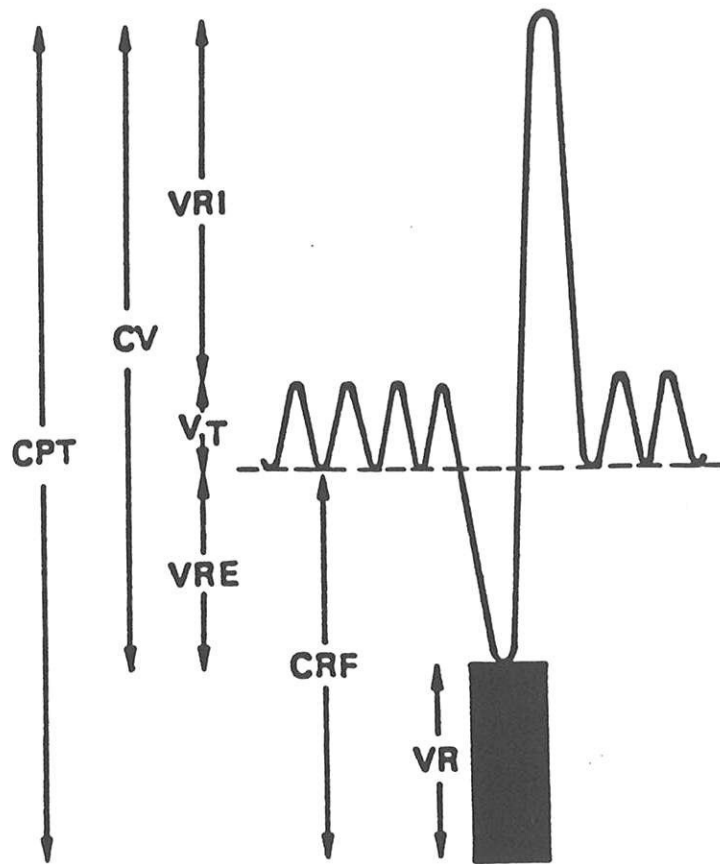


Figure 1 : Rappel des subdivisions des volumes pulmonaires

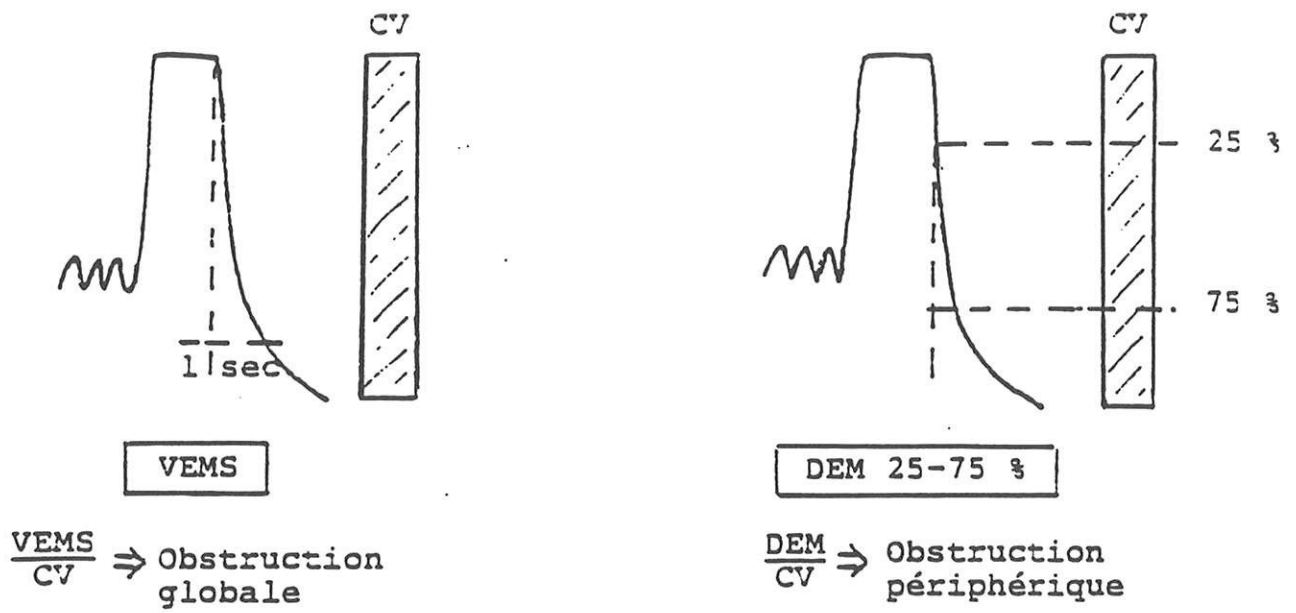


Figure 2 : Représentation du VEMS et du DEM 25-75

3.2.4.3 *Interprétation des EFR*

Les patients effectuent 3 capacités vitales et 3 VEMS avec courbe débit-volume et seules les valeurs les plus élevées sont retenues. Les mesures doivent être reproductibles, et elles le sont lorsque les indices ne sont pas significativement différents de l'une à l'autre ($\pm 3\%$).

La Rva est calculée par la moyenne de 3 mesures.

Le TLCO est la moyenne de 2 mesures reproductibles ($\pm 5\%$).

Les normes de référence sont celles de la CECA 1983 (Communauté Européenne du Charbon et de l'Acier), calculées en fonction du sexe, de l'âge et de la taille. La limite inférieure de la normale retenue étant la valeur moyenne - 1,64 S (S = écart type).

Ainsi, selon les caractéristiques (sexe, taille, âge) de notre population, les valeurs de références de la CECA 1983 (avec la limite inférieure de la normale) sont rapportées dans le tableau 1.

L'interprétation de chaque EFR, en fonction des normes de références retenues, a permis le diagnostic de 3 groupes de troubles ventilatoires (figure 3) :

A - Le trouble obstructif global défini par une baisse du VEMS et du rapport de Tiffeneau (VEMS/CV).

B - Le trouble obstructif périphérique caractérisé par une altération significative du DEM 25-75 et du DEM 50.

C - Le trouble restrictif défini par une diminution de la capacité vitale et de la capacité pulmonaire totale.

Le trouble de diffusion est objectivé par la diminution du TLCO et du TLCO/VA.

	HOMMES		FEMMES	
Age moyen année	58		60	
Taille moyenne m	1,7		1,6	
CVF l	4,10 ± 0,92	0,78 * Th	2,74 ± 0,69	0,75 * Th
VEMS l/s	3,14 ± 0,84	0,73 * Th	2,22 ± 0,62	0,72 * Th
VEMS CV %	76,7 ± 11,8	0,85 * Th	86,7 ± 10,7	0,88 * Th
CPT l	6,50 ± 1,15	82-118% Th **	4,77 ± 0,98	79-128% Th **
DEM25-75 %	3,51 ± 1,71	0,49 * Th	2,88 ± 1,39	0,52 * Th
RVa	≤ 2 (Limite Supérieure)			
TLCO	26,96 ± 4,21	0,84 * Th	22,15 ± 3,49	0,84 * Th
TLCO/VA	5,35 ± 0,49	0,91 * Th	5,97 ± 0,72	0,88 * Th

Tableau 1 : Normes de référence CECA 1983 pour une population donnée, en fonction du sexe, de l'âge moyen et de la taille moyenne

* borne inférieure

** borne inférieure et supérieure

COURBE DEBIT - VOLUME

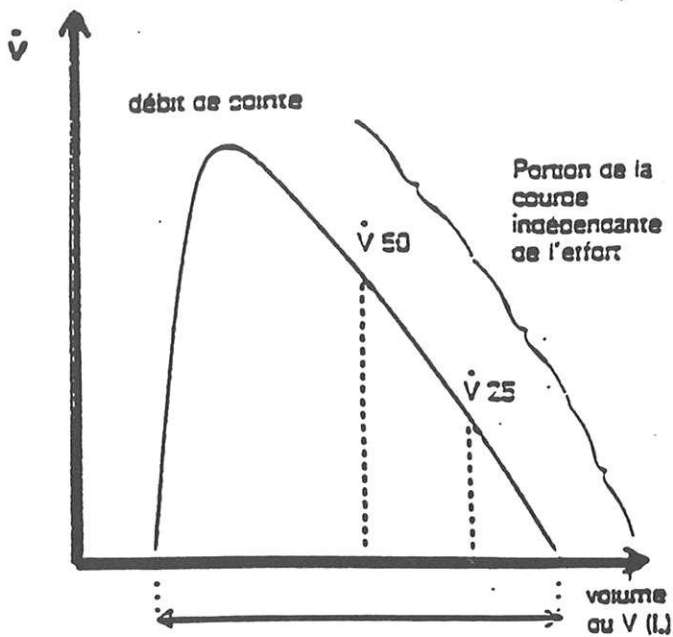


fig. 1a : courbe débit-volume expiratoire normale

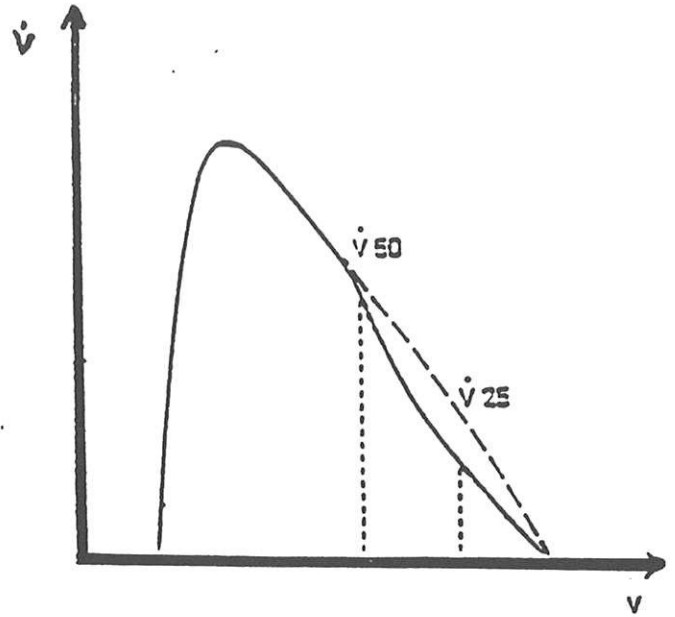


fig. 1b : Trouble obstructif périphérique

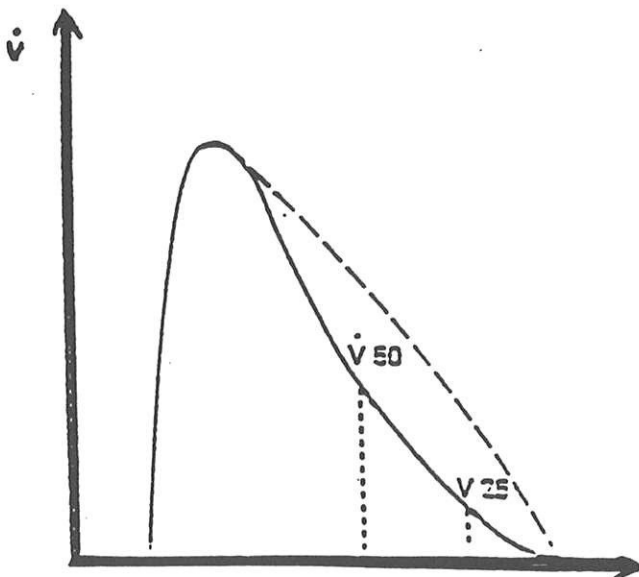


fig. 1c : Trouble obstructif périphérique

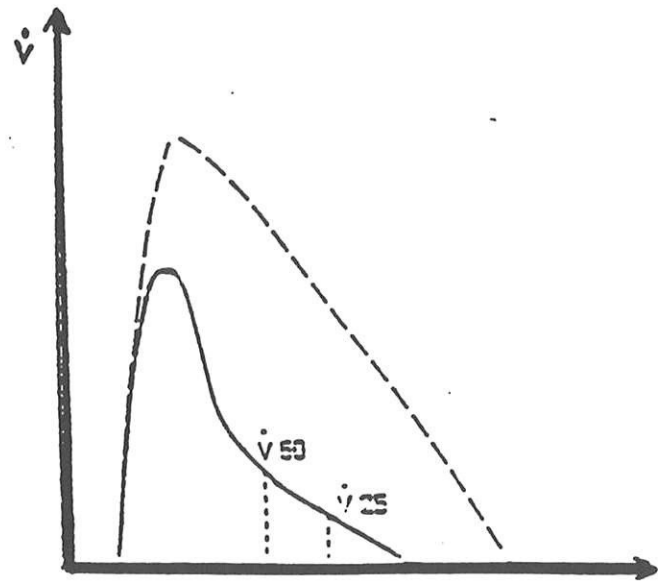


Fig. 1d : Trouble obstructif global.

Figure 3 : Représentation graphique d'une obstruction périphérique et globale

3.2.5 La biologie

Un certain nombre de paramètres biologiques a été relevé dans les dossiers : la vitesse de sédimentation (VS), le facteur rhumatoïde (sérologies de Latex et Waaler Rose ou LW), l'électrophorèse des protéines seriques et la gazométrie artérielle de repos. Ces deux derniers examens n'ont été recueillis que dans les cas de PR associées à des DDB.

A noter que pour le LW il s'agit d'une évaluation qualitative permettant de déterminer la prévalence de PR au LW positif dans la population étudiée.

3.2.6 Le traitement statistique

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Epi - Info (version 5.01). La base de données ainsi obtenue a ensuite été importée dans le logiciel SPSS (version 6.0.1) pour l'analyse statistique.

La description des variables a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS permettant d'obtenir les moyennes, les écarts-type et les fréquences de distribution.

L'analyse des tableaux de contingence, pour la comparaison entre les cas et les témoins a été réalisée par un test de Chi 2 simple pour les variables qualitatives et par un test t de Student pour les variables quantitatives.

CHAPITRE IV

LES RESULTATS

LES RESULTATS

4.1 ANALYSE DESCRIPTIVE

4.1.1 Profil démographique

4.1.1.1 Participation

Cent patients atteints de PR et quatre vingt huit sujets témoins ont participés à l'étude en complétant le questionnaire.

Parmi les 100 PR recrutées, 20 % sont issus de la consultation de rhumatologie, 35 % de l'hospitalisation de jour et 45 % du secteur d'hospitalisation du service de rhumatologie. Sur ces 100 PR, 85 patients ont réalisé une EFR, les 15 autres en ont été dispensés étant donné qu'ils ne présentaient aucun trouble respiratoire actuel ni dans leurs antécédents, ainsi qu'aux examens clinique et radiologique. Quant aux 88 témoins, ils ont tous réalisé l'EFR.

4.1.1.2 Age et sexe

Parmi les 100 PR, on compte 77 femmes et 23 hommes. Cette large prédominance féminine confirme la répartition, selon le sexe, de la PR dans la population générale.

L'âge moyen de l'ensemble de ces 100 cas est de 60,1 ans \pm 12. Les extrêmes vont de 31 à 80 ans.

Les 88 témoins regroupent 21 hommes et 67 femmes (soient 76 %), avec un âge moyen de 56,8 \pm 13. Les extrêmes vont de 26 à 77 ans.

4.1.1.3 *Poids et taille*

Dans la population de PR, le poids moyen est de 64,1 kg \pm 10,6 kg, pour une taille moyenne de 1,62 m \pm 7,2 cm.

Si l'on calcule le body mass index (BMI), rapport P/T⁽²⁾ (P = poids, T = taille), on obtient une moyenne de 24,4 \pm 4.

Pour les témoins, les résultats sont comparables puisque le poids moyen est de 65,6 kg \pm 12,3 kg, pour une taille moyenne de 1,64 m \pm 7,1 cm, soit un BMI moyen de 24,4 \pm 4.

4.1.1.4 *Le tabagisme*

Parmi les 100 PR on observe 19 sujets fumeurs (8 hommes et 11 femmes) avec une consommation moyenne estimée à 27 années paquets.

Si l'on considère les 88 témoins, on compte 21 fumeurs (9 hommes et 12 femmes) avec une consommation moyenne de 22 années paquets.

4.1.2 *Antécédents cardiorespiratoires*

4.1.2.1 *Antécédents cardiaques*

Ils correspondent essentiellement aux cardiopathies ischémiques et hypertensives.

Ils sont présents chez 22 % des cas de PR et 23,9 % des témoins.

4.1.2.2 *Antécédents respiratoires*

Chez les PR on compte 8 % de pneumonie, 9 % de pleurésie, 3 % de tuberculose pulmonaire, 2 % de chirurgie thoracique.

Dans la population de témoins, on observe 4,6 % de pneumonie, 1 % de pleurésie, 1 % de tuberculose pulmonaire et aucun cas de chirurgie thoracique.

Un certain nombre d'autres pathologies respiratoires sont regroupées sous le terme de "autres antécédents respiratoires". Ils représentent 6 % des cas de PR et 1,1 % de la population de témoins.

On compte parmi eux deux pneumopathies médicamenteuses, une sarcoïdose, deux embolies pulmonaires, un pneumothorax et un cancer bronchopulmonaire.

Ces résultats, concernant la prévalence des antécédents cardiorespiratoires de chacune des 2 populations étudiées, sont résumés dans le tableau 1.

4.1.3 *La morbidité respiratoire*

Les signes respiratoires ont été recueillis sur le questionnaire rempli par chaque sujet de l'étude. Rappelons que ce questionnaire a été élaboré à partir de celui du British Medical Council, lui-même validé (annexe 3).

4.1.3.1 *Prévalence des signes respiratoires dans les deux populations étudiées*

A - La toux

A la question "Est-ce qu'en général, il vous arrive de tousser au cours de la journée ou de la nuit ?", 32 % de sujets atteints de PR ont répondu oui et 16 % chez les témoins.

Dans cette question, il est important de souligner le terme "en général", car la notion de toux peut être très occasionnelle et de ce fait non significative. La seconde question vient d'ailleurs préciser le caractère de la toux : "Est-ce que vous toussiez la plupart des jours, pendant une période pouvant atteindre 3 mois par an ?".

B - L'expectoration

Sa prévalence est nettement plus faible, puisqu'elle est de 19 % dans la population de PR et de 6,8 % pour les témoins.

Il est également important de préciser le caractère de l'expectoration afin de déterminer la prévalence de la bronchite chronique dans chacun de nos deux groupes. En effet, rappelons que la bronchite chronique se définit par une expectoration chronique, pendant plus de 3 mois chaque année et pendant au moins 2 années consécutives. C'est pourquoi notre questionnaire précise le caractère matinal de l'expectoration ainsi que la chronicité et la date d'apparition.

C - La dyspnée

48 % de sujets atteints de PR et 12,5 % de sujets témoins ont répondu oui à la question : "Avez-vous du mal à respirer quand vous accélérez le pas en marchant ou quand vous montez une côte légère ? ". Cette rubrique correspondrait à une dyspnée modérée (stade II de l'échelle de Sadoul) si d'autres questions concernant les stades plus avancés de dyspnée (stades III - IV - V) étaient posées. Nous les avons volontairement supprimées par souci de simplicité et de rapidité du questionnaire et afin de diminuer les risques d'erreur. Notre but étant de dépister la symptomatologie dyspnéique dès le stade modéré, sans prétendre la quantifier selon l'échelle de Sadoul.

Antécédents	PR (n = 100)	Témoins (n = 88)
Cardiaques	22	23,9
Pneumonies	8	4,6
Pleurésies	9	1,1
Tuberculose pulmonaire	3	1,1
Chirurgie thoracique	2	0
Rhume des foins	6	11
Autres pathologies respiratoires	6	1,1

Tableau 1 : Prévalence des antécédents cardiorespiratoires (en pourcentage) dans chacune des 2 populations étudiées (PR - Témoins)

4.1.3.2 *Prévalence des pathologies respiratoires (tableau 2)*

Dans notre étude, on compte 26 % de cas de PR atteints de pathologies respiratoires et 7 % pour les témoins.

Le terme de pathologies respiratoires regroupe la bronchite chronique, l'asthme, la pneumopathie interstitielle et les dilatations de bronches.

A - La bronchite chronique

On admet que la bronchite chronique (BC) affecte en France un peu plus de 5 % de la population.

Dans notre étude nous avons pu déceler 13 % de BC parmi les patients atteints de PR. Chez les témoins on en compte 5,7 %, ce qui correspond à la prévalence de la BC dans la population générale.

A noter que, chez les sujets qui ne crachent pas, l'expectoration peut être remplacée dans la définition de la BC par une toux grasse, chronique. Tous ces signes ont été pris en compte lors de la détermination de la BC chez nos patients.

Le facteur de risque principal de la bronchite chronique étant le tabac, nous avons évalué la prévalence de cette pathologie dans nos deux populations en excluant le tabac. On obtient 9 % de bronchites chroniques chez les PR ne fumant pas et 0 % chez les témoins non fumeurs.

Autrement dit, tous les cas de bronchites chroniques observés chez les témoins sont d'origine tabagique, et sur les 13 % de bronchites chroniques chez les PR, 9 % ne sont pas en relation avec le tabac.

B - L'asthme

Nous ne ferons que citer la prévalence de l'asthme retrouvée dans chacune de nos 2 populations. Elle est de 2,3 % chez les témoins et de 5 % chez les patients atteints de PR.

C - La pneumopathie interstitielle

On ne retrouve aucun cas de pneumopathie interstitielle dans la population témoin.

Par contre, on en compte 2 cas (soient 2 %) chez les patients atteints de PR. Ces pathologies interstitielles sont reconnues comme étant d'origine médicamenteuse, sur des critères anamnestiques, radiologiques, fibroscopiques. Les thérapeutiques mises en cause sont le Methotrexate et le Trolovol.

D - Les dilatations de bronches

Déterminer la prévalence des DDB dans notre population de PR était un des principaux objectifs de notre étude.

L'association PR et suppuration bronchique chronique est citée dans les études depuis au moins quarante ans (4). Le terme de suppuration bronchique chronique paraissait préférable à celui de dilatations de bronches. En effet, si pour l'ensemble de ces études l'histoire clinique de toux et d'expectoration évoluant depuis l'enfance au cours d'un épisode infectieux est quasipathognomonique de bronchectasies, il faut noter toutefois que des preuves morphologiques n'ont été que rarement obtenues.

Dans notre travail, chaque suspicion de DDB a été confirmée par une bronchographie ou un scanner thoracique (en coupes millimétriques), voire les deux.

Ainsi, nous obtenons 6 % de DDB dans notre population de PR.

	Cas de PR (n = 100)	Témoins (n = 88)
Bronchite chronique	13	5,7
Asthme	5	2,3
Pneumopathie interstitielle	2	0
DDB	6	0

Tableau 2 : Prévalence (en pourcentage) des pathologies respiratoires dans chacune des 2 populations étudiées

4.1.4 L'association PR et DDB

Six DDB ont donc été démembrées parmi la population de 100 PR étudiée. Si l'on se penche sur ces observations associant PR et DDB, on peut constater plusieurs faits intéressants, sans qu'ils n'aient pour autant une valeur statistique.

4.1.4.1 *Sex ratio*

La première observation importante concerne le sex ratio qui montre une nette prédominance féminine (5 femmes sur 6 DDB).

Ces données s'opposent à la prédominance masculine que nous avons signalée à propos des atteintes respiratoires observées au cours de la PR, mais elles corroborent les résultats obtenus par Walker (19 femmes sur les 25 cas d'association PR et DDB (74)).

4.1.4.2 *Le tabagisme*

Nos six cas associant PR et DDB sont non fumeurs.

4.1.4.3 *Début de la maladie bronchique*

L'apparition de la symptomatologie respiratoire dans notre étude se fait en moyenne vers 18,3 ans avec des extrêmes allant de 3 à 40 ans.

Dans 5 cas sur 6 la suppuration bronchique précède l'apparition des manifestations articulaires d'une moyenne de 31 ans avec des extrêmes allant de 6 à 52 ans (moyenne de 28 ans dans l'étude de Walker avec des extrêmes allant de 5 à 54 ans).

4.1.4.4 *Manifestations cliniques*

Elles sont sans particularités : la toux et les expectorations sont constantes, on notera la rareté de l'hippocratisme digital (1 cas/6) et la fréquence de sinusites (5 cas/6).

De même, la PR ne présente que peu de caractères particuliers : les atteintes extra-articulaires sont peu fréquentes (1 cas de syndrome sec, 1 cas de syndrome de Raynaud).

4.1.4.5 *Etiologies*

L'étiologie des DDB reste difficile à préciser. Elle repose uniquement sur l'anamnèse.

Parmi les 6 DDB, on retrouve par ordre de fréquence décroissant une coqueluche dans la petite enfance (3 cas), une pneumonie à l'adolescence (1 cas). Les 2 autres cas restent inexplicables.

4.1.4.6 *Examens complémentaires*

A - La biologie

Au plan biologique, le facteur rhumatoïde (Latex Waaler Rose) est fréquemment positif (5 cas/6) et ceci dès le début de la maladie articulaire.

L'électrophorèse des protéines sériques ne semble pas montrer d'anomalie particulière pour ces 6 PR et DDB associées.

B - La radiographie thoracique

Elle comporte dans tous les cas un syndrome bronchique peu spécifique, mais le plus souvent (5 fois/6) elle peut être considérée comme évocatrice, avec des images d'allure kystique dans 3 cas.

C - Le scanner thoracique et la bronchographie

Réalisé et interprété par le même opérateur, le scanner thoracique a permis le diagnostic de certitude de 3 DDB.

Les 3 autres DDB n'ont pas bénéficiées de coupes scannographiques étant donné que leur diagnostic avait déjà été porté par la bronchographie.

Quel que soit le moyen de diagnostic, on constate une majorité de DDB bilatérales (4 cas/6), et 2 DDB unilatérales, dont 1 suffisamment localisée pour avoir bénéficié d'une lobectomie.

D - Les EFR et la gazométrie artérielle

L'étude de la fonction respiratoire met en évidence pour ces 6 patients, un trouble obstructif global marqué, avec une amputation d'au moins 40 % du VEMS.

On observe par ailleurs une élévation importante des résistances des voies aériennes, ne répondant pas, pour la plupart (4 cas/6), à l'administration d'un bronchodilatateur inhalé.

En ce qui concerne la répercussion du trouble obstructif constaté chez les 6 DDB de notre étude, la gazométrie artérielle de repos révèle une nette altération de l'hématose (avec une hypoxie marquée sans hypercapnie) dans 4 cas.

4.1.5 Etude de la fonction respiratoire

Chacun de nos 88 témoins a réalisé une EFR plus ou moins un TLCO (en fonction du caractère obstructif, de l'encombrement bronchique et de la compréhension de l'examen).

Parmi les 100 PR, comme nous l'avons expliqué dans le chapitre intitulé profil démographique, 85 patients ont réalisé une EFR.

Le tableau 3 réunit les résultats des valeurs moyennes, écart type et extrêmes, de chaque indice fonctionnel respiratoire étudié, et pour chacune des 2 populations de PR et témoins.

	PR (n = 85)			Témoins (n = 88)		
	moyenne	écart type	extrêmes	moyenne	écart type	extrêmes
CVF	99,33	15,97	62-135	106,55	16,9	62-156
CPT	97,45	13,95	72-136	99,07	11,62	76-124
VEMS	91,51	22,48	10-130	102,53	18,81	42-146
VEMS / CV	93,67	13,04	50-133	98,42	8,27	66-128
DEM 25-75	78,19	31,86	10-165	88,18	25,33	20-149
DLCO	102,18	20,92	51-149	103,48	17,77	63-153
DLCO / VA	114,25	19,12	64-155	110,47	17,49	70-150

Tableau 3 : Résultats des valeurs fonctionnelles respiratoires exprimées en pourcentage des valeurs théoriques dans chacune des 2 populations (PR n = 85, Témoins n = 88)

Cette analyse nous permet de déterminer la prévalence de 3 types de troubles respiratoires (tableau 4) :

1 - Le trouble ventilatoire obstructif global, qui existe dans 18,8 % des cas de nos PR et seulement chez 4,5 % des témoins (sujets fumeurs inclus). Il faut souligner que si les valeurs moyennes de VEMS et de VEMS/CV (exprimées toutes deux en pourcentage par rapport à la valeur théorique) restent normales, les valeurs extrêmes sont beaucoup plus parlantes.

2 - Le trouble ventilatoire obstructif périphérique, qui représente 4,5 % de la population témoin et 21,2 % des 85 PR ayant réalisé l'EFR.

3 - Le trouble ventilatoire restrictif, qui existe dans 12,2 % des PR étudiées et 6,7 % des témoins, avec un TLCO altéré respectivement dans 14,1 % et 9 %.

	PR (n = 85)	Témoins (n = 88)
Obstruction globale %	18,8	4,5
Obstruction périphérique %	21,2	4,5
Syndrome restrictif %	12,2	6,7
Altération de la diffusion membranaire %	N = 73 14,1	N = 81 9

Tableau 4 : Prévalence des syndromes obstructifs et restrictifs dans les 2 populations étudiées (cas de PR - Témoins)

4.1.6 Autres caractéristiques des PR étudiées

4.1.6.1 *Stabilité de la PR*

Pour la grande majorité des PR de notre enquête, la maladie n'est pas stabilisée. En effet, on ne compte que 29 % de PR stabilisées.

4.1.6.2 *Attitude thérapeutique*

Parmi les classes thérapeutiques utilisées pour ces 100 PR étudiées, on observe une corticothérapie dans 58 % des cas, une chrysothérapie dans 5 % des cas, de même que l'on observe 5 % de traitement par Salazopyrine et 7 % par D.pénicillamine. En ce qui concerne le Methotrexate, on constate son utilisation dans 46 % des cas.

4.1.6.3 *Biologie*

Le sérodiagnostic de Latex Waaler Rose est revenu positif chez 59 % des PR.

Quant à la vitesse de sédimentation, elle est en moyenne de 40 mm à la première heure, avec un écart type de 27,96 et des valeurs extrêmes allant de 4 à 110 mm.

4.2 ANALYSE COMPARATIVE

4.2.1 *Profil démographique*

Nous avons voulu effectuer une enquête épidémiologique prospective cas-témoins. Pour cette raison, nous avons essayé de recruter deux populations pour lesquelles un certain nombre de caractères ne présente pas de différence significative.

Ainsi, les résultats obtenus par l'analyse du profil démographique nous permettent de dire que la population témoin est représentative de la population de PR, en ce qui concerne l'âge, le sexe, le BMI et la consommation de tabac.

Le tableau 5 condense l'ensemble de ces résultats. L'analyse comparative a été réalisée par l'intermédiaire d'un test de Chi 2, lui même effectué d'après le test de Mantel-Haenszel.

4.2.2 *Antécédents cardiorespiratoires*

On peut dire que nos deux populations sont comparables en terme de prévalence d'antécédents cardiorespiratoires (même si la répartition des différents antécédents respiratoires cités n'est pas la même au sein des deux populations).

Cette notion n'est pas à négliger si l'on recherche l'imputabilité des antécédents dans le mécanisme des signes et symptômes respiratoires.

Le tableau 6 rappelle la répartition des antécédents cardiaques et respiratoires au sein des deux populations.

		Cas de PR n = 100	Témoins n = 88	CHI 2
Sexe	Hommes	23	21	NS
	Femmes	77 (77 %)	67 (76 %)	NS
Age moyen (années)		60,1 ± 12	56,8 ± 13	NS
Poids moyen (kg)		64,1 ± 10,6	65,6 ± 12,3	NS
Taille moyenne (m)		1,62 ± 7,2	1,64 ± 7,1	NS
BMI moyen		24,4 ± 4	24,4 ± 4	NS
Fumeurs		19 (19 %)	21 (23,9 %)	NS

**Tableau 5 : Profil démographique des 2 populations :
les PR (n = 100) et les témoins (n = 88)**

Antécédents	PR (n = 100)	Témoins (n = 88)	Chi 2
Cardiaques	22	21	NS
Respiratoires	28	15	NS

**Tableau 6 : Etude comparative des antécédents cardiaques et respiratoires dans les 2 populations (PR - Témoins).
Résultats exprimés en nombre de patients**

4.2.3 Morbidité respiratoire

Après analyse des signes respiratoires, relevés dans le questionnaire rempli pour chaque cas de PR et pour chaque témoin, on note des prévalences de toux, expectorations et de dyspnée plus importantes dans la population de PR que dans celle des témoins.

La différence de prévalences est significative, surtout en ce qui concerne la dyspnée, comme nous le confirme le tableau 7.

Si l'on exclut le facteur tabac, qui pourrait tout à fait être à l'origine des signes respiratoires que sont la toux, l'expectoration et la dyspnée, on s'aperçoit que la prévalence de ces signes reste nettement supérieure chez les PR par rapport aux témoins (tableau 8).

De même, on observe chez les PR une prévalence de pathologies respiratoires supérieure à celle rencontrée dans une population de rhumatologie non atteinte de PR (tableau 9).

	PR (n = 100)	Témoins (n = 88)	Chi 2
Toux (%)	32	14	0,01
Expectoration (%)	19	6	0,01
Dyspnée (%)	48	11	0,001

Tableau 7 : Etude comparative de la prévalences des signes respiratoires concernant les 2 populations (PR et Témoins, Fumeurs inclus)

	PR/NF (n = 81)	Témoins/NF (n = 67)	Chi 2
Toux (%)	23	7	0,007
Expectoration (%)	12	0	0,001
Dypnée (%)	37	5	0,0001

Tableau 8 : Etude comparative de la prévalence des signes respiratoires dans la population de PR chez les Non Fumeurs (PR/NF) et des Témoins Non Fumeurs (T/NF)

	Cas de PR (n = 100)	Témoins (n = 88)	Chi 2
Pathologies respiratoires (%)	26	4	0,001

Tableau 9 : Comparatif entre les prévalences des pathologies respiratoires dans les deux populations

4.2.4 Etude de la fonction respiratoire

La réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires nous a permis de mettre en évidence un plus grand nombre de troubles ventilatoires obstructifs dans la population de PR que dans celle des témoins, et ceci de façon très significative.

Par contre, on n'observe pas de différence significative entre les cas et les témoins, en ce qui concerne le syndrome restrictif.

L'analyse comparative de ces troubles ventilatoires, réalisée à l'aide d'un test de khi 2, est résumée dans le tableau 10.

Par ailleurs, si l'on exclut de chaque population les sujets fumeurs, la différence en ce qui concerne les troubles obstructifs persiste et devient même encore plus significative (tableau 11).

Par conséquent, on peut dire que le syndrome obstructif (qu'il soit global ou périphérique) est plus fréquent dans la population de PR, et que ce fait n'est pas en relation avec le tabagisme. Cependant, l'analyse par régression linéaire ne nous a pas apporté d'éléments supplémentaires susceptibles de pouvoir l'expliquer.

Si l'on exclut les 6 DDB de la population de PR (tableau 12), on constate que le syndrome obstructif reste plus fréquent chez les PR que chez les témoins (p significatif à 0,03 pour l'obstruction globale et à 0,0006 pour l'obstruction périphérique).

Au vu de ces résultats, il semblerait que les troubles obstructifs soient plus fréquents dans la population de PR, sans être en relation avec le tabagisme ni avec les DDB, et sans que l'on puisse effectuer une analyse explicative par modélisation.

	PR (n = 85)	Témoins (n = 88)	Chi 2
Obstruction globale	16	4	0,03
Obstruction périphérique	18	4	0,01
Syndrome restrictif	9	3	NS

Tableau 10 : Etude comparative des différents troubles ventilatoires chez les cas et les témoins (test de khi 2)

	PR/NF (n = 81)	Témoins/NF (n = 67)	Chi 2
Obstruction globale	11	0	0,0006
Obstruction périphérique	10	0	0,001

Tableau 11 : Trouble ventilatoire obstructif chez les Cas et les Témoins Non Fumeurs (PR/NF, Témoins/NF)

	PR (n = 94)	Témoins (n = 88)	Chi 2
Obstruction globale	11	4	0,03
Obstruction périphérique	14	4	0,006

**Tableau 12 : Trouble ventilatoire obstructif chez les PR
(en excluant les DDB) et les témoins**

CHAPITRE V

DISCUSSION

DISCUSSION

5.1 DISCUSSION DE LA METHODE

Un certain nombre de remarques, concernant la réalisation de cette étude épidémiologique, peut être apporté.

5.1.1 Recrutement

Lors du recrutement de nos témoins, nous nous sommes attachés, par un appariement, à définir un groupe représentatif de notre population de PR en ce qui concerne le sexe, l'âge et le tabagisme.

Etant donné la participation active demandée à chaque patient qui réalise une EFR, nous avons du privilégier les sujets susceptibles d'être capables de comprendre et d'effectuer les tests fonctionnels respiratoires. Ce fait, qui est incontournable pour l'obtention d'indices respiratoires fiables, peut induire une certaine sélection de patients.

5.1.2 Le questionnaire

Comme nous l'avons déjà signalé, la question sur la dyspnée reste imprécise en ce qui concerne le stade.

De même, lorsque l'on reprend la question "Avez-vous déjà souffert de bronchite ?", on retrouve le même caractère d'imprécision. Cette question regroupe certainement des pathologies diverses telles que les processus infectieux, allergiques ou irritatifs.

C'est pourquoi nous avons préféré ne pas traiter statistiquement cet item.

5.1.3 Les explorations fonctionnelles respiratoires

Ces examens n'ont pu être réalisés par tous nos patients atteints de PR pour des problèmes de compréhension et d'état général, déjà évoqués précédemment. Il faut en effet rappeler que la moyenne d'âge de la population de PR est de 60,1 ans \pm 12, les extrêmes allant de 31 à 80 ans !

Parmi les 85 EFR réalisées par la population de PR, seuls 73 patients ont pu effectuer un TLCO interprétable. Cet examen, faisant intervenir la méthode de l'apnée inspiratoire, peut être considéré comme le plus difficile à réaliser de façon fiable.

Compte tenu des conditions de réalisation de chaque examen, un certain nombre de paramètres mesurés, et nous paraissant suspects, ont été exclus de notre analyse.

5.1.4 La vitesse de sédimentation

Chaque VS a été relevée dans les différents dossiers d'hospitalisation ou de consultation de chaque PR. Cependant, ces VS représentent l'état inflammatoire de chaque patient à un instant t, correspondant au moment où les questionnaires ont été recueillis.

La VS moyenne calculée n'a qu'une valeur indicative.

Le profil évolutif de ces VS sur une période suffisante aurait pu être un indicateur de la réelle stabilité ou non stabilité de nos PR. Mais ceci sortait des objectifs de notre travail.

5.1.5 Le traitement statistique

L'analyse comparative était un objectif de notre travail. Nous avons tenté de réaliser une étude explicative basée sur les valeurs de l'EFR. La faible taille des groupes, après exclusion des fumeurs, ne nous a pas permis d'obtenir des résultats exploitables.

5.2 DONNEES DE LA LITTERATURE

5.2.1 Prévalence des atteintes respiratoires au cours de la PR

L'étude de Walker en 1968 (74), portant sur 516 patients atteints de PR, estime les prévalences de diverses manifestations respiratoires survenant au cours de l'évolution d'une PR. Celles-ci sont dominées par les atteintes pleurales (21 %), la bronchite chronique (9 %), puis les bronchectasies (3,1 %) devant les atteintes interstitielles (1,6 %) et les formes nodulaires (0,4 %) (figure 1).

Dans notre travail, nous mettons en évidence chez les PR 9 % d'atteintes pleurales, 13 % de bronchites chroniques en considérant les fumeurs, 6 % de DDB et 2 % de pneumopathies interstitielles. Aucune forme nodulaire n'a été notée.

Si l'on exclut le facteur tabac lors du calcul de la prévalence de la BC chez nos PR, on en retrouve 9 % tout comme dans l'étude de Walker (lorsqu'il ne prend en compte que les non fumeurs).

En ce qui concerne la prévalence des atteintes pleurales, interstitielles et nodulaires de notre étude, on ne peut les qualifier que d'approximatives. En effet, ces antécédents n'ont été recueillis que par l'interrogatoire lors du questionnaire, avec tous les risques d'erreurs qui en découlent.

Par contre, les diagnostics de bronchite chronique et de bronchectasies sont fondés sur une symptomatologie actuelle, et correspondent à des pathologies avérées.

Quant à la prévalence des DDB (qui représente un des principaux objectifs de notre étude) nous la détaillerons dans le chapitre suivant.

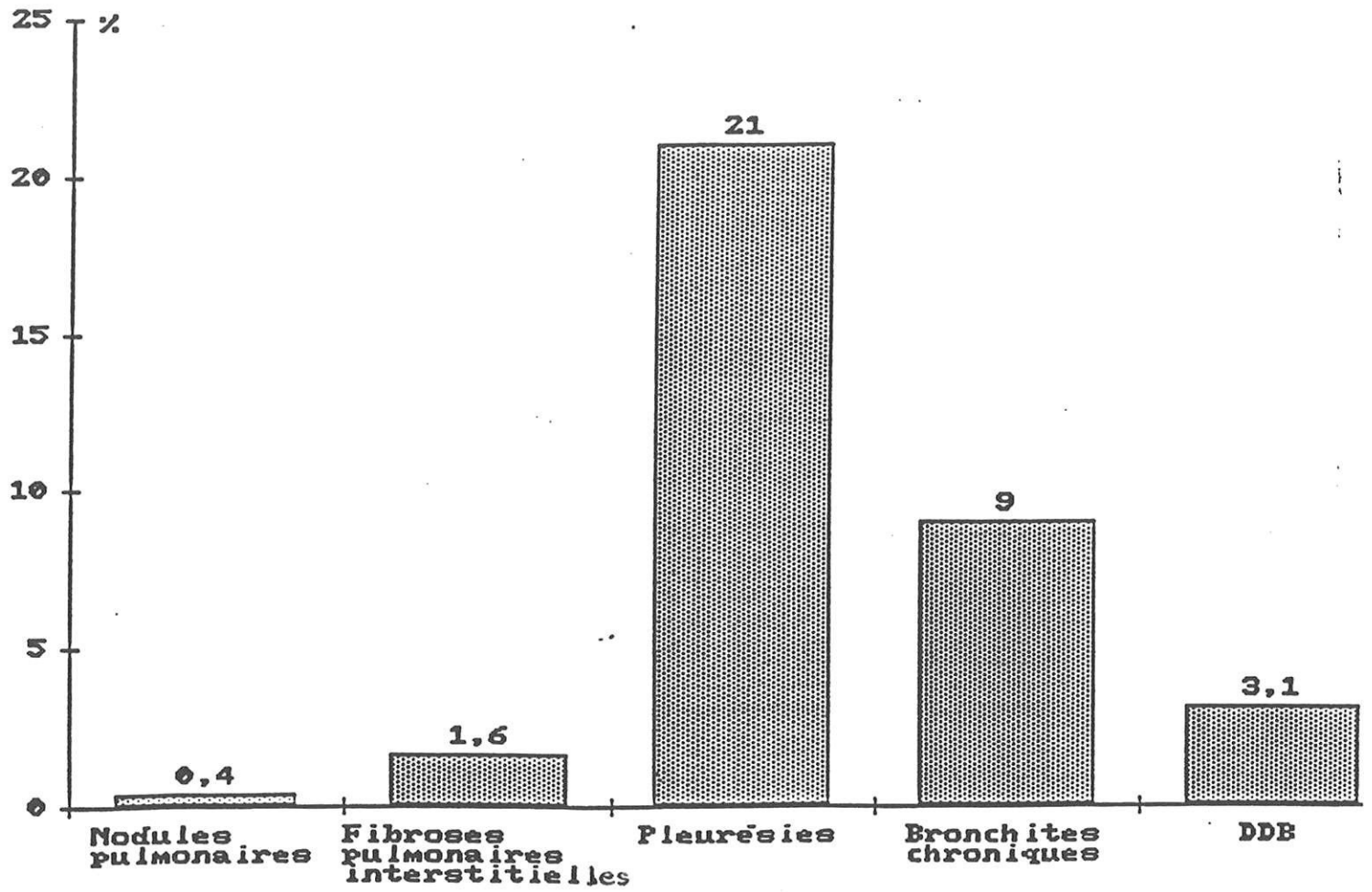


Figure 1 : Prévalence des atteintes respiratoires au cours de la PR selon Walker

5.2.2 Association PR et DDB

5.2.2.1 *Prévalence*

L'association de PR et de DDB est nous l'avons vu, citée dans les articles depuis au moins quarante ans (4).

La prévalence des DDB au cours de la PR est variable selon les études.

Trois études autopsiques (Aronoff et coll. référence 4, Baggenstos et coll. référence 6, Brannan et coll. référence 16) ont permis d'estimer la prévalence des DDB dans la PR entre 5,26 et 11,9 % (figure 2).

Les grandes séries de PR (4, 7, 74) font état d'un syndrome de suppuration bronchique dans une proportion de 1 à 3, 5 % (figure 3).

Une série plus récente, de type rétrospectif sur un an et portant sur 704 PR, évalue la prévalence des DDB à 3, 5 % (50).

Dans notre travail, nous dénombrons 6 DDB avérées sur 100 PR étudiées.

L'analyse de ces études montre une discordance entre les différentes prévalences des DDB dans la PR, avec des extrêmes allant de 1 à 11,9 %. Ceci étant probablement en rapport avec les différents critères retenus pour le diagnostic des DDB.

Il n'existe, nous l'avons vu, que peu de données concernant la prévalence des DDB dans la population générale. Les seuls chiffres retrouvés sont anciens : 0,13 % pour Wyn-Williams (76) en 1953 et 0,25 % pour Clark (20) en 1963.

Il est probable que cette prévalence ait encore chuté actuellement, du fait de l'avènement des antibiotiques depuis cette époque. Quoiqu'il en soit, ces chiffres sont nettement inférieurs à ceux rencontrés au cours de la PR.

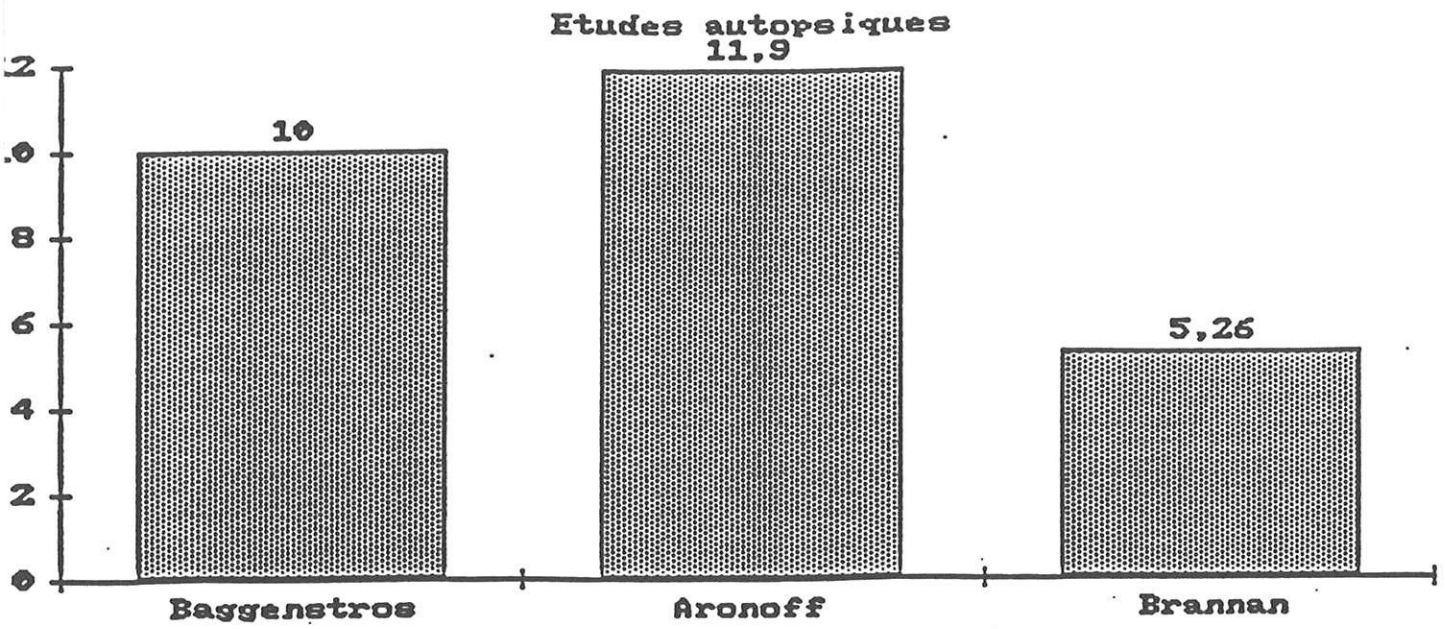


Figure 2 : Prévalence des DDB au cours de la PR (séries autopsiques)

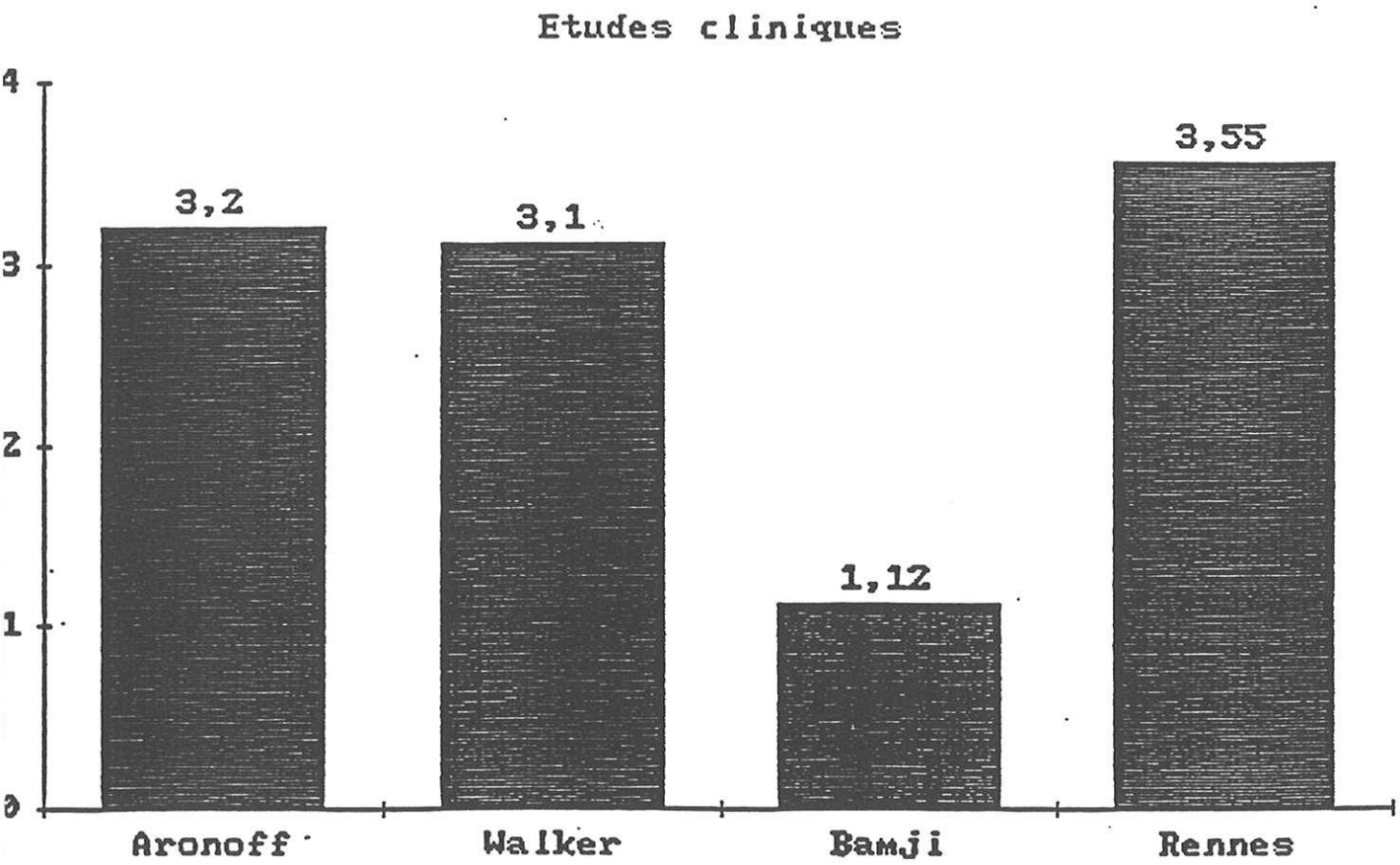


Figure 3 : Fréquence des syndromes de suppuration bronchique

Un autre type d'étude portant sur 77 patients atteints de DDB, a analysé la prévalence de la PR au cours de DDB (70). Elle est estimée à 5,2 %. Ce chiffre est inférieur à la prévalence, déjà citée, de la PR dans la population générale.

Au vu de tous ces résultats, il semble bien que la PR et les DDB soient intriquées et que leur association ne soit pas fortuite. Toutefois, les mécanismes expliquant une telle association pathologique restent encore mal connus.

5.2.2.2 Chronologie d'apparition

En fonction de la chronologie d'apparition de ces deux maladies les hypothèses physiopathologiques peuvent varier.

Dans la plupart des études (4, 53, 54, 70, 74) les DDB précèdent la PR.

Rappelons que dans notre travail, on constate le même phénomène (5 DDB sur les 6 ont précédé les signes articulaires) sans qu'il n'ait de valeur statistique, étant donné le faible nombre de PR associées aux DDB (n = 6).

D'autres publications (5, 7, 66) moins nombreuses font état d'une atteinte bronchique venant compliquer la PR.

Comme le fait la littérature, nous allons distinguer ces deux éventualités afin de soulever les différentes hypothèses physiopathologiques jusque là émises.

5.2.2.3 Hypothèses physiopathologiques

A - La PR précède les DDB

Dans ce cas, il est possible d'incriminer des facteurs immunologiques liés à la PR ou des facteurs liés au traitement.

1 - Facteurs liés à la PR :

Des études *in vitro* (9), portant sur le serum et les cellules sanguines de patients atteints de PR, ont mis en évidence une diminution de l'activité bactéricide des monocytes, ainsi que de fréquents déficits en immunoglobulines A.

Ces deux phénomènes sont probablement en relation avec l'augmentation de la fréquence et de la sévérité des infections respiratoires aux cours de la PR, et pourraient être à l'origine du développement de bronchectasies.

2 - Facteurs liés au traitement :

La plupart des traitements de fond proposés dans la PR altère le système immunitaire de l'hôte. Il serait logique que ce mécanisme diminue également la réponse immunitaire vis-à-vis des agents infectieux et facilite les infections des voies respiratoires.

Epler a émis l'hypothèse d'une altération de la cicatrisation bronchique lors de l'utilisation de la D.pénicillamine (induisant une diminution de la synthèse de collagène) qui favoriserait la survenue de dilatations bronchiques (34).

Plus tard, Bamji (7) dans son étude portant sur 1 600 PR dont 22 associées à une suppuration bronchique chronique de type DDB, tend à montrer que le traitement d'une poussée inflammatoire de PR favoriserait la survenue d'une surinfection bronchique, voire de DDB.

L'influence des traitements paraît ne pas être négligeable dans la survenue d'infections respiratoires, mais peut-être que ces thérapeutiques ne font que potentialiser des perturbations immunitaires sous-jacentes.

B - Les DDB précèdent la PR

Lorsque les broncheectasies précèdent la PR, d'autres hypothèses, de nature infectieuse, immunologique ou génétique, peuvent être soulevées.

1 - Hypothèse infectieuse : (45, 74)

Cette hypothèse suggère l'intervention d'agents microbiens, tels que les mycobactéries, faisant intervenir des possibles analogies antigéniques entre les tissus synoviaux et certaines membranes bactériennes.

Si l'on considère cette hypothèse, l'association d'une PR et de DDB peut être interprétée de deux façons :

a) dans les antécédents des patients porteurs de broncheectasies on retrouve fréquemment des antécédents d'infection sévère dans l'enfance. Il serait alors possible de considérer les deux affections comme des complications distinctes résultant d'une même origine infectieuse.

b) tout comme Walker (74), on pourrait également émettre l'hypothèse que les DDB, par l'intermédiaire de suppurations bronchiques ou de fréquents épisodes de surinfection, favorisent le développement d'une PR.

2 - Hypothèse immunologique : (45, 67)

Cette hypothèse peut également être soulevée en raison de l'association possible des DDB à d'autres maladies auto-immunes.

Au cours de DDB, il est possible de déceler une positivité des anticorps anti-nucléaires, de la réaction de Latex Waaler Rose, sans traduction articulaire clinique.

3 - Hypothèse génétique : (44,67)

Les facteurs génétiques pouvant intervenir dans l'association de PR et de DDB font encore l'objet d'études. Celles-ci se penchent tout particulièrement sur les groupes HLA rencontrés chez les PR porteuses de pathologies respiratoires telles que les DDB. Cependant, les premiers résultats ne permettent pas de conclure.

Que la PR précède les DDB, ou inversement, les mécanismes physiopathologiques évoqués semblent bien intriqués. Autrement dit, est-ce que la chronologie d'apparition de ces deux pathologies est vraiment fondamentale ?

5.2.3 *Trouble obstructif au cours de la PR*

Nous avons vu que l'association entre PR et trouble ventilatoire obstructif (TVO) reste controversée selon les études.

5.2.3.1 *Etudes en faveur de l'association TVO et PR*

Collins et coll. (21) dans leur étude prospective sur 43 PR, et comportant une population contrôle, mettent en évidence 78 % de TVO dans le groupe des PR qui fument, contre 20 % de TVO chez les PR ne fumant pas ainsi que chez les témoins fumeurs.

Geddes et coll. (40) réalisent également un travail prospectif, cas-témoins, mais avec une série de PR plus importante (n = 100). Dans cette étude, environ un tiers de la population de PR (soit 30 à 38 %) est porteur d'une obstruction des voies aériennes. Ces résultats sont semblables aux nôtres, lorsque nous considérons l'ensemble de nos troubles obstructifs.

Un travail plus récent de Nouvet et coll. (57) sur l'exploration fonctionnelle respiratoire au cours de 50 PR, vient confirmer l'existence d'un TVO chez plus de la moitié des PR étudiées.

Citons enfin l'étude de Patel (59) qui montre 58 % de TVO dans sa population de PR (fumeurs et non fumeurs, n = 23) contre 33 % chez les non-fumeurs (n = 10). Selon l'auteur, ces résultats suggéreraient que le TVO pourrait être une des manifestations pulmonaires de la PR. Mais il faut relever qu'il s'agit d'une petite série et qu'il n'existe pas de population contrôle.

5.2.3.2 *Controverses*

Au vu des données de la littérature, on constate que d'autres auteurs viennent contester l'association entre PR et TVO.

Citons les travaux de Banks (8) et Hyland (47) qui montrent que leurs PR sont le plus souvent associées à un trouble restrictif (avec ou sans altération du TLCO). L'altération de certains VEMS de leurs séries, étant proportionnelle à l'amputation de la CV, est mise sur le compte du trouble ventilatoire restrictif.

Ces auteurs, ne mettant pas en évidence de différence de TVO entre les PR et les témoins, soulèvent le doute sur la relation entre TVO et PR.

Une autre étude, réalisée par Andonopoulos (2), retrouve dans la PR une prévalence de TVO superposable à celle de la population témoin.

Selon les études, le TVO constaté au cours de la PR est analysé en fonction de différents facteurs pouvant favoriser la survenue de ce TVO.

5.2.3.3 *Facteurs de risque et hypothèses physiopathologiques*

A - Il est bien connu que le **tabac** est un facteur de risque important de TVO. C'est pourquoi, plusieurs études ont analysé le caractère obstructif chez les PR en prenant en compte la notion de tabagisme (8, 21, 40, 56, 65).

Rappelons que dans l'étude de Collins (21) la prévalence du TVO est plus grande lorsque la PR et le tabac sont associés.

Mais, peut on considérer que le tabac constitue la cause la plus importante d'anomalies de la fonction respiratoire, dans la PR, comme le suggère Banks (8) ?

Les résultats de notre étude tendent à contreverser cette hypothèse, puisqu'en excluant les sujets fumeurs de nos deux populations, on constate que le TVO reste plus fréquent chez les PR.

B - Dans une étude, Begin (12) montre que 60 % des PR féminines Latex Waaler Rose positives associées à un **syndrome de Gougerot Sjögren** ont une atteinte obstructive des voies aériennes.

Andonopoulos (2) vient contester ces faits en montrant chez ses PR, avec ou sans syndrome de Gougerot Sjögren, une prévalence de TVO superposable à celle de la population témoin.

Dans un travail récent de Mc Mahon (53), on note qu'il existe un TVO plus prononcé chez les PR avec DDB que chez les DDB isolées, et que ce fait pourrait être en relation avec la présence d'un syndrome sec secondaire. Mais il s'agit d'une étude qui ne comporte que 32 patients dans chaque groupe, ce qui est vivement contesté et remis en question par Kelly C. dans "Letters to the editor/Matters arising".

C - Parmi les facteurs pouvant intervenir dans la survenue de TVO au cours de la PR, les **phénotypes de l'alpha 1 antitrypsine** ont été analysés par certains auteurs (21, 25, 56).

Cox et coll. (25) rapportent qu'une association entre PR et certains phénotypes d'alpha 1 antitrypsine pourrait en théorie prédisposer certaines PR à développer un emphysème.

Les études de Mountz (56) et de Collins (21) vont dans le même sens. Celles-ci mettent en évidence une plus grande prévalence du phénotype MS de l'alpha 1 antitrypsine (PiMS) chez les PR ayant un VEMS altéré, par rapport aux PR avec EFR normale. Par contre, chez les sujets non porteurs de PR, mais atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique, le phénotype PiMZ est retrouvé de façon plus fréquente par rapport au PiMS.

Une **prédisposition génétique** pourrait être en cause dans le développement des TVO chez les PR. Ainsi, Radoux (62) trouve 80 % de HLA-DR4 dans sa série de PR avec TVO, contre 57 % de spécificité HLA-DR4 chez les PR sans TVO, alors que les HLA-B8 et DR3 se répartissent de la même façon dans ces 2 groupes.

5.3 L'APPORT DE NOTRE ETUDE

Au terme de cette discussion, et de la revue de la littérature, on peut dire que notre travail présente divers intérêts.

5.3.1 La réalisation d'une étude prospective

Le caractère prospectif de notre travail nous a permis de démembrer les cas de DDB à partir d'une symptomatologie actuelle.

Seules les DDB prouvées par imagerie, et donc avérées ont été comptabilisées.

Le deuxième avantage d'une telle étude, est la possibilité de réaliser des EFR dans le but d'effectuer une analyse de la fonction respiratoire. Le recueil des données fonctionnelles respiratoires aurait été beaucoup plus difficile, incomplet et aléatoire dans le cadre d'une étude rétrospective.

5.3.2 La réalisation d'une étude cas-témoins

Elle a permis de comparer les résultats de la prévalence des pathologies respiratoires (dont les DDB), des symptômes et des valeurs de l'EFR.

Le choix pour ce groupe témoin d'une population de patients rhumatologiques a permis d'obtenir des patients homogènes et porteurs de pathologies voisines qui auraient pu favoriser les mêmes anomalies respiratoires.

Nous n'avons pas retrouvé de différences entre les deux groupes pour les principaux facteurs d'appariement (âge, sexe, tabac, antécédents). Ceci nous a autorisé à effectuer les comparaisons des pathologies étudiées.

5.3.3 La pratique des EFR

Elle a mis en évidence des différences significatives de TVO parmi les PR, après avoir exclu les fumeurs et les DDB.

La prise en compte du VEMS et du Tiffeneau permet d'éviter les possibles confusions sur une altération du VEMS en relation avec une amputation de la CV, comme dans les séries de Banks (8) et Hyland (47).

5.3.4 Les conclusions du travail

Les chiffres de prévalence sont conformes aux données de la littérature, un peu plus élevés que les séries cliniques et plus bas que les résultats d'autopsie.

Si la prévalence de TVO est plus bas que dans les études citées plus haut, il reste statistiquement significatif par rapport aux groupes contrôles.

Sa définition, basée sur la limite inférieure des normes de Quanjer rapportées aux valeurs théoriques, est stricte et explique sans doute ces chiffres faibles.

Les faibles effectifs des deux groupes, notamment après exclusion des fumeurs et des DDB, ne permettent pas une analyse explicative.

La réalisation d'une nouvelle étude prospective comparative (avec des indices de gravité cliniques et biologiques de la PR) permettrait de progresser dans la connaissance de ces deux pathologies complexes que sont la PR et les DDB, ainsi que dans la physiopathologie de leur association.

CONCLUSION

Au vu des données de la littérature et de nos résultats, on peut actuellement penser que l'association PR et DDB n'est pas fortuite, et que le TVO est une anomalie loin d'être rare dans l'évolution d'une PR.

On ne peut pas pour autant considérer les DDB et le TVO comme faisant partie du "poumon rhumatoïde".

La possible association de DDB à d'autres maladies systémiques, telles que les colites inflammatoires, font émettre des hypothèses physiopathologiques très variées, intriquées et peut être même la notion de prédisposition génétique.

Ces mécanismes restent encore mal élucidés, et mériteraient d'être particulièrement analysés lors d'une enquête prospective comprenant suffisamment de patients porteurs de l'association PR - DDB, ou encore PR - TVO.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alarcon G.S., Guyton J.M., Acton R.T., Barger B.O., Koopman W.J.
Toxicity to methotrexate in rheumatoid arthritis : clinical and HLA studies
Arthritis Rheum 1985 ; 28 : 536
2. Andonopoulos A.P., Constantopoulos S.H., Drosos A.A., Moutsopoulos H.M.
Pulmonary function of non smoking patients with rheumatoid arthritis in the
presence and absence of secondary Sjögren's syndrome : a controlled study
Respiration 1988 ; 53 : 251-8
3. Akoun G., Milleron B., Mayaud C.
Les pneumopathies médicamenteuses (cytostatiques exclus)
Ann Med Int 1989 ; 140 : 593-6
4. Aronoff A., Bywaters E.G.L., Fearnley G.R.
Lung lesions in rheumatoid arthritis
Br Med J 1955 ; 2 : 228 - 33
5. Bach F.
Penicillin for the rheumatoid type of arthritis
Ann Rheum Dis 1948 ; 7 : 25
6. Baggenstoss A.H. , Rosenberg E.F.
Visceral lesions associated with chronic infectious (rheumatoid) arthritis
Arch Pathol 1943 ; 35 : 503 - 16
7. Bamji A., Cooke N.
Rheumatoid arthritis and chronic bronchial suppuration
Scand J Rheumatol 1985 ; 14 : 15 - 21
8. Banks J., Banks C., Cheong B., Umachandran V., Smith A.P., Jessop J.D.
An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and
respiratory symptoms in patients with rheumatoid arthritis
Q J Med 1992 ; 85 : 795 - 806

9. Barada F.A., O'Brien W., Horowitz D.A.
Defective monocyte cytotoxicity in rheumatoid arthritis
Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 10 - 6 .
10. Barker A.F., Bardana E.J.
Bronchiectasis : update of an orphan disease
Am Rev Respir Dis 1988 ; 137 : 969 - 78
11. Bauer P., Bollaert P.E, Dopff C., Vignaud J.M., Lambert H., Larcan A.
Syndrome de détresse respiratoire aiguë d'évolution fatale au cours d'un
traitement par D.penicillamine
Presse Méd 1988; 17 : 961 - 2
12. Begin R., Masse S., Cantin A.
Airways disease in a subset of non smoking rheumatoid patients-
characterization of the disease and evidence for an autammune pathogenesis
Am J Med 1982 ; 72 : 743
13. Bonafede R.P., Benatar S.R.
Bronchocentric granulomatosis and rheumatoid arthritis
Br J Dis Chest 1987 ; 81 : 197 - 9
14. Bonnaud F., Christides C., Vergnenegre A. et coll.
La dilatation des bronches
Révision accélérée en Pneumologie. Maloine (Paris) 1986 ; P 488
15. Boulware R., Weishmann D., Doll N.
Pulmonary manifestations of the rheum diseases
Clin Rev Allergy 1985 ; 3 : 249 - 67
16. Brannan H.M. , Good C.A., Divertie M.B., Baggenstoss A.H.
Pulmonary disease associated with rheumatoid arthritis
JAMA 1964 ; 189 : 914 - 18

17. Camus P.
Manifestations respiratoires associées aux traitements par la D.Penicillamine
Rev Er Mal Respir 1982 ; 10 : 7 - 20
18. Caplan A.
Certain radiological appearances in the chest of coal miners suffering from
rheumatoid arthritis
Thorax 1953 ; 8 : 29 - 37
19. Chattopadhyay C., Shelton S., Swinson D.
Rheumatoid arthritis and bronchiectasis, an immunogenetic study
Br J Rheum 1991 ; 28 - 34
20. Clark N.S.
Bronchiectasis in child hood
Brit Med J 1963 ; 1 : 80
21. Collins R.L., Turner R.A., Myron Johnson A., Whithly N.O., Mc Lean R.R.
Obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis
Arth and Rheumatism 1976 ; 19 : 623 - 8
22. Cooper J.A.D., White D.A., Matthay R.A.
Drug induced pulmonary disease part 2 : noncytotoxic drugs
Am REv Respir DIS 1986 ; 133 : 488 - 505
23. Cordier J.F., Brune J.
Bronchectasies
Pneumologie clinique. Medsi 1988 ; P 241
24. Cordier J.F., Moulin J.
Accidents respiratoires au cours de traitements par la D.penicillamine :
alvéolites et bronchiolites
Rev Fr Mal Respi 1984 ; 4 : 319 - 26

25. Cox D.W., Huber O.
Alpha 1 antitrypsine
Lancet 1976 ; 1 : 1216 - 17 .
26. Dansin E., Remy M., Remy J., Wallaert B., Tonnel A.B.
Interêt de la tomodynamométrie thoracique en coupes fines au cours des connectivites et des granulomatoses extrathoraciques
Rev Mal Respi 1988 ; 6 (suppl 1) : p 16
27. Decker J.L.
Rheumatoid arthritis : evolving concepts of pathogenesis and treatment
Ann Intern Med 1984 ; 101 : 810 - 24
28. Delcambre B., Siame J.L., Tonnel A.B.
Les pleurésies rhumatoïdes
Rev du Rhum 1980 ; 47 : 621 - 9
29. Delrieu F., Awada H.
Les manifestations non articulaires de la polyarthrite rhumatoïde
Rev Prat 1986 ; 36 : 387 - 95
30. Dreno B., Pawlotsky Y.
Une association exceptionnelle : polyarthrite rhumatoïde et syndrome des ongles jaunes
Revue du Rhumatisme 1981 ; 48 : 647 - 50
31. Dubost J.J., Fraysse P.
Syndrome des ongles jaunes avec dilatation des bronches après traitement d'une polyarthrite rhumatoïde
Sem Hôp Paris 1988 ; 64 : 1548 - 51
32. Ellman P., Ball R.E.
Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations
Br Med J 1948 ; 2 : 816 - 20

33. Epler G.R., Colby T.V., Mc Loud T.C.
Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
N Engl J Med 1985 ; 312 : 152 - 8 .
34. Epler G.R., Snider G.L., Gaensler E.A., Cathcart E.S., Fitzgerald M.X.,
Carrington C.B.
Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease : a possible
relationship to the use of penicillamine
JAMA 1979 ; 242 : 528 - 32
35. Faurschou P., Francis D., Faarup P.
Thoracoscopic histological and clinical findings in nine cases of rheumatoid
pleural effusion
Thorax 1985 ; 40 : 371 - 5
36. Fournier M., Touaty E., Pariente R.
Dilatations des bronches
Encycl Med Chir (Paris), Poumon 6002 A 10, 11, 1986, 6 p
37. Frank S.I., Weg J. G., Harkleroas L. E., Fitch R. F.
Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease
Chest 1973 ; 63 : 27 - 34
38. Geddes D. M., Corrin B., Brewerton D.
Progressive airway obliteration in adults and its assoication
with rheumatoid disease
Q J Med 1977 ; 427 - 44
39. Geddes D. M., Webley M., Brewerton D. A.
Alpha 1 antitrypsin phenotypes in fibrosing alveolitis and rheumatoid arthritis
Lancet 1977 ; 1049 - 50
40. Geddes D. M., Webley M., Emerson P. A.
Airways obstruction in rheumatoid arthritis
Ann Rheum Dis 1979 ; 38 : 222 - 5

41. Grenier P., Maurice F.
Bronchiectasis : assessment by thin - section CT
Radiology 1986 ; 161 : 95 - 9
42. Hakala M., Tillikainen A., Hameenkorpi R.
Rheumatoid arthritis with pleural effusions includes a subgroup with
autoimmune features and HLA B8 DW3 association
Scand J Rheumatol 1986 ; 15 : 368 - 76
43. Herzog C.A., Miller R.R., Hoidal J.R.
Bronchiolitis and rheumatoid arthritis
Am Rev Respir Dis 1981 ; 124 : 636 - 9
44. Hillarby M. C., Mc Mahon M. J., Grennan D. M., Cooper R. G., Clarkson R. W.E.,
Davies E. J.
HLA associations in subjects with rheumatoid arthritis and bronchiectasis but
not with other pulmonary complications of rheumatoid disease
Br J Rheum 1993 ; 32 : 794 - 7
45. Hilton A. M. , Doyle L.
Immunological abnormalities in bronchiectasis with chronic
bronchial suppuration
Br J Dis Chest 1978 ; 72 : 207 - 16
46. Horlev A. R. , Thompson M.
The pleural and pulmonary complications of rheumatoid arthritis
Ann Intern Med 1959 ; 51 : 1179 - 203
47. Hyland R. H., Gordon D. A., Broder I., Davies G. M., Russel M. L., Hutcheon M. A.
A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis
J Rheumatol 1983 ; 10 : 395 - 405

48. Jones F. L., Blodgett R. C.
Empyema in rheumatoid pleuropulmonary disease
Ann Intern Med 1971 ; 74 : 665 - 71
49. Kakala M., Ruuska P., Hameenkorpi R.
Diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis : views on
immunological and HLA findings
Scand J Rheumatol 1986 ; 15 : 368 - 76
50. Le Coz A.
Polyarthrite rhumatoïde et dilatation des bronches
Thèse Med. Rennes, 1990
51. Levini H., Szanto M., Griebler G. H.
Rheumatoid factor in non rheumatoid pleural effusions
Ann Intern Med 1968 ; 69 : 487 - 92
52. Locke C. B.
Rheumatoid lung
Clin Radiol 1963 ; 14 : 43
53. Mc Mahon M. J., Swinson D. R., Shettar S., Wolstenholme R.,
Chattopadhyay C., Smith P.
Bronchiectasis and rheumatoid arthritis : a clinical study
Ann Rheum Dis 1993 ; 52 : 776 - 9
54. Mathieu J. P., Stack B. H. R., Dick W. C., Buchanan W. W.
Pulmonary infection and rheumatoid arthritis
Br J Dis Chest 1978 ; 72 : 57 - 61
55. Mitchell D. M., Spitz P. W.
Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis
Arthritis rheum 1986 ; 29 : 706 - 14

56. Mountz J. D., Turner R. A., Collins R. L., Gallup K. R., Semble E. L.
Rheumatoid arthritis and small airways function
Arth and Rheum 1984 ; 27 : 728 - 36
57. Nouvet G., Decoux L.
L'exploration fonctionnelle respiratoire au cours de la polyarthrite rhumatoïde :
Aspect évolutif chez cinquante patients
Congrès de pneumologie de langue française 1988 ; Toulouse
58. Parhami N. , Garcia J. G. N.
Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis
Am Rev Respir Dis 1986 ; 133 : 450 - 4
59. Patel U., Mojeddi G., Jenkins P. F., Harrison B. D. W., Kirk A.P.
Small airways obstruction in rheumatoid arthritis
Proceeding of Br Th Society
Thorax 1988 ; 43 : 829
60. Perez T., Dansin E., Wallaert B.
Manifestations pleuropulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde
Rev Mal Respi 1991 ; 8 : 169 - 89
61. Quanjer P
Standardized lung function testing
Bull européen de physiopathologie respiratoire 1983 ; sup 5, vol 19
62. Radoux V., Menard H. A., Begin R., Decary F., Koopman W. J.
Airways disease in rheumatoid arthritis patients
Arth and Rheum 1987 ; 30 : 249 - 56
63. Rosenberg E. P., Baggentoss A. M., Hench P. S.
Causes of death in 30 cases of rheumatoid arthritis
Ann Intern Med 1944 ; 20 : 903 - 10

64. Rudd R. M., Haslam P. L., Turner-Warwick M.
Cryptogenic fibrosing alveolitis : relationship of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis
Am Rev Respir Dis 1981 ; 124 : 1 - 8
65. Sassoun C. S., Mc Alpine S. W., Tashkin D. P., Baydur A., Quismorio F. P., Mongan E. S.
Small airways function in non smokers with rheumatoid arthritis
Arth and Rheum 1984 ; 27 : 1218 - 26
66. Shadick N. A., Fanta C. H., Weinblatt M. E., O' Donnell W., Coblyn J. S.
Bronchiectasis : a late feature of severe rheumatoid arthritis
Medicine 1994 ; 73 : 161 - 70
67. Shneerson J. M.
Lung bullae, bronchiectasis and Hashimoto's disease associated with ulcerative colitis
Thorax 1981 ; 36 : 313 - 4
68. Simon L., Blottman F., Claustre J., Herisson C.
La polyarthrite rhumatoïde
Abrégé de Rhumatologie, Masson, 1989, p 228 - 46
69. Smith W., Ball G. V.
Lung injury due to gold treatment
Arthritis Rheum 1980 ; 23 : 351 - 4
70. Solanki T., Neville E.
Bronchiectasis and rheumatoid disease : is there an association ?
Br J Rheum 1992 ; 31 : 691 - 3
71. Steinberg D. L., Webb W. R.
CT appearances of rheumatoid lung disease
J Comput Assist Tomo 1984 ; 8 : 881 - 4

72. Turner W. M., Courtenay E. R.
Pulmonary manifestations of rheumatoid disease
Clin Rheum Dis 1977 ; 3 : 594 - 604
73. Vaquier J.
La fibrose interstitielle diffuse révélatrice de la polyarthrite rhumatoïde
Thèse Méd. Limoges, 1988
74. Walker W. C., Wright V.
Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis
Medicine 1968 ; 47 : 501 - 20
75. Walker W. C., Wright V.
Rheumatoid pleuritis
Ann Rheum dis 1967 ; 26 : 467 - 74
76. Wyn - Williams N.
Bronchiectasis
Brit Med J 1953 ; 1 : 1
77. Yousem S.A., Colby C. V., Carrington C. B.
Lung biopsy in rheumatoid arthritis
Ann Rev Respi Dis 1985 ; 131 : 770 - 1

ANNEXES

LES CRITERES DE L'ARA 1987

(Annexe 1)

- 1) Raideur matinale d'au moins une heure (durée 6 semaines)
- 2) Gonflement des parties molles touchant 3 articulations au moins (durée 6 semaines)
- 3) Gonflement d'au moins 1 articulation des mains (durée 6 semaines)
- 4) Atteinte simultanée bilatérale et symétrique (durée 6 semaines)
- 5) Nodules sous-cutanés
- 6) Taux élevé de facteur rhumatoïde sérique
- 7) Anomalies radiologiques typiques de PR sur les clichés des mains et des poignets (érosion ou déminéralisation)

La présence de 4 critères sur 7 permet le diagnostic de PR.

Numéro :

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

Consultation :

Hospitalisation de jour :

Hospitalisation : /_/_/_/_/

Médecin :

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :

(Annexe 2)

Date début polyarthrite : /_/_/_/_/

Latex Waaler Rose : Oui Non

Traitement suivi actuellement :

A.I.N.S. : Oui Non

Corticothérapie : Oui Non

Traitement de fond : Oui Non

Traitement de fonds antérieurs :

Stabilisé : Oui Non

(Annexe 3)

LES SYMPTOMES RESPIRATOIRES :

	Oui	Non
1- Est-ce que, en général, il vous arrive de tousser au cours de la journée ou de la nuit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui :		
1.a- Est-ce que vous toussiez la plupart des jours, pendant une période pouvant atteindre 3 mois par an ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- En général, avez-vous besoin de cracher dès que vous vous éveillez le matin ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2a- Eprenez-vous ce besoin la plupart des jours, pendant une période pouvant atteindre 3 mois par an ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2b- Depuis combien de temps, avez-vous besoin de cracher ?ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Avez-vous déjà craché du sang ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Avez-vous du mal à respirer quand vous accélérez le pas en marchant ou quand vous montez une côte légère ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Avez-vous déjà :		
5a- été opéré ou blessé à la poitrine ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5b- souffert de troubles cardiaques ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5c- souffert de bronchite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5d- souffert de pneumonie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5e- souffert de pleurésie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5f- souffert de tuberculose pulmonaire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5g- souffert d'asthme bronchique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5h- souffert d'autres affections pulmonaire?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5i- souffert de rhume des foins ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Est-ce que vous fumez ? (Noter "oui" si l'usage régulier du tabac remonte à au moins un mois)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si non :		
7- Avez-vous déjà fumé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

CHAPITRE I - MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

1.1 INTRODUCTION

1.2 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES CLASSIQUES

1.2.1 Atteinte pleurale	21
1.2.2 Pneumopathies interstitielles diffuses	22
1.2.3 Nodules nécrobiotiques	23
1.2.4 Syndrome de Caplan-Collinet	24
1.2.5 Bronchiolite oblitérante	25
1.2.6 Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie en voie d'organisation	25
1.2.7 Vascularite pulmonaire	26
1.2.8 Fibrose biapicale	27

1.3 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES NON SPÉCIFIQUES

1.3.1 Trouble ventilatoire obstructif	27
1.3.2 Infections respiratoires et bronchectasies	27

1.4 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES IATROGENES

1.4.1 Sels d'or	28
1.4.2 D.pénicillamine	29
1.4.2.1 Bronchiolite oblitérante	
1.4.2.2 Pneumopathie interstitielle diffuse	
1.4.2.3 Pseudosyndrome de Goodpasture	
1.4.2.4 Asthme	
1.4.2.5 Syndrome des ongles jaunes	
1.4.3 Salazopyrine	32
1.4.4 Méthotrexate	33
1.4.5 Anti-inflammatoires non stéroïdiens et apparentés	34

1.5 LES ATTEINTES RESPIRATOIRES EXCEPTIONNELLES

1.5.1 Hémorragie alvéolaire	34
1.5.2 Granulomatose bronchocentrique	34
1.5.3 Le syndrome des ongles jaunes	35

CHAPITRE II - DILATATIONS DE BRONCHES

2.1 INTRODUCTION

2.2 DESCRIPTION ANATOMIQUE

2.2.1 Aspect macroscopique	37
2.2.2 Aspect microscopique	38

2.3 ELEMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE 38

2.4 ETIOLOGIES

2.4.1 Etiologies infectieuses	39
2.4.1.1 Infections bactériennes	
2.4.1.2 Infections virales	
2.4.1.3 Aspergillose bronchopulmonaire allergique	
2.4.2 Obstruction bronchique	40
2.4.3 Affections génétiques	40
2.4.3.1 Dyskinésie ciliaire	
2.4.3.2 Mucoviscidose	
2.4.3.3 Déficit en alpha 1 antitrypsine	
2.4.4 Syndrome de Young	41
2.4.5 Déficits immunitaires	41
2.4.6 Anomalies anatomiques congénitales	41

2.5 DIAGNOSTIC

2.5.1 Clinique	42
2.5.2 Paraclinique	42
2.5.2.1 Radiographie pulmonaire	
2.5.2.2 Fibroscopie bronchique	
2.5.2.3 Explorations fonctionnelles respiratoires	
2.5.2.4 Tomodensitométrie	
2.5.2.5 Bronchographie	
2.5.2.6 Radiographie des sinus	

2.6 EVOLUTION ET PRONOSTIC	45
2.7 CONCLUSION	45

CHAPITRE III - ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

3.1 OBJECTIFS DE L'ENQUETE	47
3.2 MATERIEL ET METHODE	
3.2.1 Population étudiée	48
3.2.1.1 Les cas	
3.2.1.2 Les témoins	
3.2.2 Déroulement de l'enquête	49
3.2.3 Le questionnaire	49
3.2.4 Les explorations fonctionnelles respiratoires	50
3.2.4.1 Le matériel	
3.2.4.2 Les paramètres étudiés	
A - Les volumes pulmonaires	
B - Les débits aériens	
C - La résistance des voies aériennes	
D - Le transfert alvéolocapillaire	
3.2.4.3 Interprétation des EFR	
A - Le trouble obstructif global	
B - Le trouble obstructif périphérique	
C - Le trouble restrictif	
3.2.5 La biologie	57
3.2.6 Le traitement statistique	57

CHAPITRE IV - LES RESULTATS

4.1 ANALYSE DESCRIPTIVE	
4.1.1 Profil démographique	59
4.1.1.1 Participation	
4.1.1.2 Age et sexe	
4.1.1.3 Poids et taille	
4.1.1.4 Le tabagisme	

4.1.2 Antécédents cardiorespiratoires	60
4.1.2.1 Antécédents cardiaques	
4.1.2.2 Antécédents respiratoires	
4.1.3 La morbidité respiratoire	61
4.1.3.1 Prévalence des signes respiratoires dans les deux populations étudiées	
A - La toux	
B - L'expectoration	
C - La dyspnée	
4.1.3.2 Prévalence des pathologies respiratoires	
A - La bronchite chronique	
B - L'asthme	
C - La pneumopathie interstitielle	
D - Les dilatations des bronches	
4.1.4 L'association PR et DDB	67
4.1.4.1 Sex ratio	
4.1.4.2 Le tabagisme	
4.1.4.3 Début de la maladie bronchique	
4.1.4.4 Manifestations cliniques	
4.1.4.5 Etiologies	
4.1.4.6 Examens complémentaires	
A - La biologie	
B - La radiographie thoracique	
C - Le scanner thoracique et la bronchographie	
D - Les EFR et la gazométrie artérielle	
4.1.5 Etude de la fonction respiratoire	69
4.1.6 Autres caractéristiques des PR étudiées	72
4.1.6.1 Stabilité de la PR	
4.1.6.2 Attitude thérapeutique	
4.1.6.3 Biologie	
4.2 ANALYSE COMPARATIVE	
4.2.1 Profil démographique	73
4.2.2 Antécédents cardiorespiratoires	73
4.2.3 Morbidité respiratoire	76
4.2.4 Etude de la fonction respiratoire	78

CHAPITRE V - DISCUSSION

5.1 DISCUSSION DE LA METHODE

5.1.1 Recrutement	82
5.1.2 Le questionnaire	82
5.1.3 Les explorations fonctionnelles respiratoires	83
5.1.4 La vitesse de sédimentation	83
5.1.5 Le traitement statistique	83

5.2 DONNEES DE LA LITTERATURE

5.2.1 Prévalence des atteintes respiratoires au cours de la PR	84
5.2.2 Association PR et DDB	86

5.2.2.1 Prévalence	
5.2.2.2 Chronologie d'apparition	
5.2.2.3 Hypothèses physiopathologiques	

A - La PR précède les DDB

- * Facteurs liés à la PR
- * Facteurs liés au traitement

B - Les DDB précèdent la PR

- * Hypothèse infectieuse
- * Hypothèse immunologique
- * Hypothèse génétique

5.2.3 Troubles obstructifs au cours de la PR	92
--	----

5.2.3.1 Etudes en faveur de l'association TVO et PR	
5.2.3.2 Controverses	
5.2.3.3 Facteurs de risque et hypothèses physiopathologiques	

A - Le tabac

B - Le syndrome de Gougerot Sjögren

C - Phénotypes de l'alpha 1 antitrypsine

5.3 L'APPORT DE NOTRE ETUDE

5.3.1 La réalisation d'une étude prospective	96
5.3.2 La réalisation d'une étude cas-témoins	96
5.3.3 La pratique des EFR	97
5.3.4 Les conclusions du travail	97

CONCLUSION	98
-------------------	----

BIBLIOGRAPHIE	100
----------------------	-----

ANNEXES	111
----------------	-----

SERMENT D'HIPPOCRATE

.
* * *

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

Je donnerai mes soins 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.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 55

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME



Contexte : L'association entre polyarthrite rhumatoïde (PR) et dilatations de bronches (DDB) ne semble pas fortuite. Les DDB sont retrouvées dans 1,5 % à 11 % des PR selon les données de la littérature.

Le trouble ventilatoire obstructif au cours de la polyarthrite rhumatoïde est une notion plus récente, et leur association reste à préciser.

Objectifs : Etudier la prévalence des dilatations de bronches dans une population de sujets atteints de PR, évaluer l'existence d'autres symptômes et des troubles fonctionnels respiratoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Méthode : Nous avons réalisé une étude cas-témoins prospective (100 cas et 88 témoins) à partir d'un questionnaire dérivé du British Medical Research Council (questionnaire validé en français) et d'explorations fonctionnelles respiratoires (courbe débit volume et transfert alvéolaire de l'oxyde de carbone).

Résultats : La prévalence des DDB dans la population de PR est de 6 % (0 % chez les témoins).

Les symptômes respiratoires ont une prévalence également plus élevée. On note 18,8 % de trouble ventilatoire obstructif global et 21,2 % de trouble ventilatoire obstructif périphérique. La comparaison des pourcentages par l'étude cas-témoins révèle une différence significative pour les symptômes respiratoires et l'obstruction bronchique, après avoir pris en compte le tabac comme facteur de confusion et éliminé les DDB.

Conclusion : Notre étude retrouve un pourcentage élevé de DDB au sein d'une population de PR. Ce chiffre est comparable aux données de la littérature.

Nous retrouvons également une prévalence significative de troubles obstructifs sans qu'il soit possible de proposer un modèle explicatif de ces manifestations.

MOTS-CLEFS :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Dilatations de bronches
- Trouble ventilatoire obstructif
- Epidémiologie