

Faculté de médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 12 novembre 2021

Par Alice Levy

Née le 22 février 1992 à Paris

**Atteintes respiratoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde: état
des lieux au CHU de Limoges, étude rétrospective monocentrique**

Thèse dirigée par le Pr Pascale VERGNE-SALLE

Examineurs :

M. le Pr Boris MELLONI

Mme le Pr Marie-Odile JAUBERTEAU-MARCHAN

Mme le Dr Cristina HOTEA

Mme le Pr Pascale VERGNE-SALLE

Président

Juge

Juge

Directrice

Faculté de médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 12 novembre 2021

Par Alice Levy

Née le 22 février 1992 à Paris

**Atteintes respiratoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde: état
des lieux au CHU de Limoges, étude rétrospective monocentrique**

Thèse dirigée par le Pr Pascale VERGNE-SALLE

Examineurs :

M. le Pr Boris MELLONI

Mme le Pr Marie-Odile JAUBERTEAU-MARCHAN

Mme le Dr Cristina HOTEA

Mme le Pr Pascale VERGNE-SALLE

Président

Juge

Juge

Directrice

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth CARDIOVASCULAIRE	CHIRURGIE THORACIQUE ET
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien PREVENTION	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARIN Benoît PREVENTION	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie PREVENTION	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES
METABOLIQUES	
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET
PREVENTION	
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET
STOMATOLOGIE	
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIOVASCULAIRE	
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
P.R.A.G.	

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

Maitres de Conférences des Universités associés à mi-temps

SALLE Laurence

ENDOCRINOLOGIE

(du 01-09-2021 au 31-08-2022)

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie
Général(e)

(Responsable du département de Médecine

Maîtres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

HOUDARD Gaëtan

(du 01-09-2019 au 31-08-2022)

LAUCHET Nadège

(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa

(du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Émérites

ADENIS Jean-Paul

du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude

du 01.09.2018 au 31.08.2021

BESSEDE Jean-Pierre

du 01-09-2018 au 31-08-2021

BUCHON Daniel

du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure

du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude

du 01-09-2020 au 31-08-2022

MERLE Louis

du 01.09.2017 au 31.08.2022

MOREAU Jean-Jacques

du 01-09-2019 au 31-08-2021

TREVES Richard

du 01-09-2020 au 31-08-2022

TUBIANA-MATHIEU Nicole

du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel

du 01.09.2019 au 31.08.2022

VIROT Patrice

du 01.09.2018 au 31.08.2022

Assistants Hospitaliers Universitaires

APPOURCHAUX Evan

ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

HAZELAS Pauline

BIOCHIMIE

DAURIAT Benjamin
CYTOGENETIQUE

HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET

DUPONT Marine

HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE

DURIEUX Marie-Fleur

PARASITOLOGIE

GILBERT Guillaume	ANESTHESIE REANIMATION
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BOSCHER Julien TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNON Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
DEVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
FIKANI Amine CARDIOVASCULAIRE	CHIRURGIE THORACIQUE ET

FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE ET ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANSON Amandine	REANIMATION POLYVALENTE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE	CHIRURGIE THORACIQUE ET
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BERTRAND Adeline
RUDELLE Karen
SEVE Léa

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE

COMPAGNAT Maxence

HARDY Jérémie

LAFON Thomas

SALLE Henri

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

MEDECINE D'URGENCE

NEUROCHIRURGIE

REMERCIEMENTS

A mon Jury :

Au **Professeur Boris MELLONI**, qui me fait l'honneur de présider ma thèse. Merci à vous pour le suivi que vous avez eu à mon égard tout au long de mon internat avec des hauts et des bas. Merci pour les réunions PID ! J'apprécie votre humanité auprès des patients et votre accessibilité en tant que chef de service. C'est bientôt la fin des thèses pour vous ! Je suis très contente d'avoir pu vous avoir comme chef de service, coordonnateur de DES de pneumologie et coordonnateur de FST des maladies allergiques. Votre futur départ à la retraite m'attriste.

Au **Professeur Pascale VERGNE-SALLE**, sans qui je n'aurais pas eu ce sujet. Merci pour votre rigueur scientifique et d'avoir accepté de mettre en avant la collaboration rhumatologues-pneumologues. Je vous remercie pour les corrections et conseils pour mon manuscrit. Nos disciplines sont malheureusement éloignées...

Au **Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU-MARCHAN**, qui me fait l'honneur d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. L'immunologie a une place très importante pour la polyarthrite rhumatoïde.

Au **Docteur Cristina HOTEA**, une mère en pneumologie ! Merci à vous, de m'avoir appris autant de choses, entre rigueur et empathie. Je suis très heureuse de pouvoir travailler à nouveau avec vous, j'espère que nous pourrons faire de grands projets à Brive !

Au **Docteur Émilie AUDITEAU**, pharmacien, qui m'a grandement aidée pour mes statistiques. Merci pour votre aide.

A mes maîtres :

Au **Docteur François TOURAINE**, avec qui j'ai pu découvrir lors de mes premières fibroscopies bronchiques que le corps humain pouvait produire des huîtres ! Je ne pourrais jamais assez vous remercier pour la bienveillance paternelle que vous portez auprès de chacun, vous arrivez toujours à trouver des bons côtés même quand c'est difficile d'en trouver. Merci pour votre bonne humeur et votre humour. Au souvenir de notre revue de presse confinée avec Hospice !
Merci pour le temps et la disponibilité que vous accordez aux internes.

Au **Docteur Elisabeth BELLET-FRAYSSE**. Pas facile de résumer lorsque deux personnes bavardes se rencontrent ! Cependant nous avons trouvé plus fort que nous ! Merci pour tout, pour ton savoir, ton humilité, ta disponibilité. Merci de nous avoir fait partager le bonheur de Camille lorsqu'elle a eu ses résultats de l'ECN. J'ai eu le sentiment de faire partie de ta famille ! Continue à te battre, même si c'est fatiguant, car tu as réussi à être un très bon médecin et à bien élever tes deux filles !

Au **Docteur Magali DUPUY-GRASSET**, alias Dr HOUSE. Merci pour ton intelligence supersonique. Il est vrai qu'être trop intelligente peut fatiguer la principale intéressée mais c'est très enrichissant pour l'entourage. J'ai adoré être ton binôme en fibroscopie. J'ignore si le syndrome du Nesquick va être breveté ou étudié au cours de l'externat mais je me souviendrai que « mon vieux PH » me l'a appris ! A tes fous rires toute seule en plein staff car tu n'oses pas partager tes blagues ! Je ne suis pas assez bonne pour être dans ton équipe pour chercher les œufs de pâques.

Certes, je vais à Brive, mais je ne quitte pas la région, je ne vous oublierai pas tous les trois.

Au **Docteur Nicolas ARGOULON**, chef de clinique. Il a fallu que je finisse mon internat pour découvrir ce que c'était d'avoir un CCA !

Au **Docteur Marie-Thérèse ANTONINI**, merci à vous pour la passion que vous avez pour votre travail. Merci pour le semestre passé auprès de vous. Avec vous, la physique des explorations fonctionnelles est simple !

Au **Docteur Florent FAVARD**, merci pour le semestre passé aux EFR. Merci pour les astreintes qu'on a fait en commun.

Au **Professeur François VINCENT**, merci pour la bonne ambiance que vous avez su créer dans l'équipe des explorations fonctionnelles respiratoires. Merci de nous avoir ouvert l'esprit à la physiologie respiratoire des mammifères du monde marin.

Au **Professeur Alain VERGNENEGRE**. Merci pour l'aide que vous m'aviez donnée lors d'une semaine d'astreinte où plusieurs patients allaient mal en même temps. Merci pour votre travail et les séances de bibliographies que vous organisez à l'UOTC. J'ai découvert votre attirance pour la polyarthrite rhumatoïde à la fin des années 1990 !

Au **Docteur Julia BALLOUHEY**, merci pour tes cours d'échographie thoracique et notamment comment appréhender le diaphragme. J'ai apprécié ta relation et ton écoute avec les patients souffrant de cancers pulmonaires.

Au **Docteur Thomas EGENOD**, merci pour tout ce que tu m'as appris. J'ai apprécié regarder tes poses de valves . Même si je ne m'oriente pas vers la bronchoscopie interventionnelle, j'en apprécie la technique et son utilité.

Au **Docteur Brigitte BEYRAND**, merci pour tous les enregistrements du sommeil que je vous ai demandés et merci pour le traité d'allergologie !

Au **Docteur Laurence SAGOT**, toujours disponible pour nous accueillir au CLAT. Même si je ne suis pas venue très souvent à vos consultations, c'était toujours très agréable et enrichissant.

Au **Docteur Pierre CAPORAL**, merci pour votre gentillesse. Toujours de bonne humeur, c'est très agréable de travailler avec vous. J'espère que nous allons refaire des fibroscopies avec biopsies ensemble!

Au **Docteur Gérard DULERY**, merci de parfaire ma culture générale ! Plus sérieusement, merci pour votre expertise scannographique et votre humour ! J'espère que nous pourrons refaire nos « mini staffs imagerie » improvisés dans le bureau des internes.

Au **Docteur Yannick Simmoneau**, PH, qui reste mon ancien cointerne. J'espère que tu resteras toujours aussi doux et calme.

A ma famille:

A **ma mère, Claudine**, alias Valentine, disparue trop tôt pour voir grandir ses enfants. A sa tendresse et sa douceur qu'elle nous portait.

A **mon père, Gérard**, qui nous a élevés malgré les épreuves, qui a su être à la fois papa poule et papa strict ! Merci de m'avoir fait réciter les cours d'anatomie en première année. Merci pour tout ! Ton soutien sans limite à mon égard ! Je suis très fière et émue de soutenir ma thèse en ta présence, comme toi, tu as pu la soutenir à Nancy en présence de tes parents.

A **mon frère, Jérémie**. Le 2ème papa. Merci pour ton soutien sans faille lorsque j'ai appris que je faisais médecine chez les plus forts, Paris Descartes. Merci pour tes assiettes lorsque je révisais avant le concours et de m'avoir fait réciter la pharmacologie avec Ataznavir ! Tu m'as toujours motivée et poussée à aller au bout de moi-même. Et merci de venir à Limoges !

A **ma grand-mère, Claude**, restée à Lunéville, en Lorraine. Je sais que ton cœur est avec moi en ce jour important. On te montrera la vidéo. J'espère que tu seras fière de ta petite-fille !

A mes **grands-parents disparus, Papy, Nany et Pépipe**. Mes pensées vont vers eux en ce jour heureux car ils ont participé à ce que je suis aujourd'hui.

A **mon oncle et ma tante, Bertrand et Anne**, merci pour l'affection que vous me transmettez depuis tant d'années. A **mon cousin Théo**, qui aurait aimé venir, mais depuis Marseille c'est très long!

A **ma cousine Clara**, une grande sœur pour moi, **son mari Davide et la petite Charlotte**, future médecin dans la famille!

A mes amis et mes cointernes:

Merci à mes anciens et actuels cointernes de pneumologie et d'allergologie. Mes semestres avec Thomas et Camille sont de très bons souvenirs.

A mes amis de Paris, principalement de la fac. Je n'ose pas donner des noms, car je vais en oublier ! Merci à Flora, Corina, Laura, Tressy, Pierre-Marie, Marc, Audrey, Rodolphe, Yassine, Alice, Lys, Victor et aux autres. Merci pour toutes ces années difficiles de travail qui ont été de belles années grâce à vous. Les nombreuses heures passées à la BU avec nos pauses goûters ou quelquefois au Tennessee resteront gravées dans ma mémoire et les conférences du samedi matin ! Je sais que je peux compter sur vous dans les moments difficiles comme heureux.

A mes amis de Limoges, avec, principalement Yara, Valérie et Chloé mais aussi Julien, Benjamin, Simon, Maxime, Anaëlle, Margaux et Antonio. Même s'il est difficile de se voir parfois, nous avons été unis la première année, lorsque nous vivions tous à l'internat, entre « expatriés ». Vous avez été d'un soutien important et inoubliable lorsque j'ai eu à traverser un semestre difficile. Sans vous, je ne sais pas si j'aurais réussi à remonter la pente !

A ma colocataire Bérénice. La vie avec toi est simple.

PLAN

1. INTRODUCTION.....	16
2. DONNEES ACTUELLES SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE ET LES ATTEINTES RESPIRATOIRES.....	18
I. Épidémiologie.....	18
II. Physiopathologie et facteurs de risque.....	18
III. Le diagnostic de POLYARTHRITE RHUMATOIDE.....	25
IV. Les manifestations de la polyarthrite rhumatoïde.....	27
V. Les traitements.....	40
3. MATERIEL ET METHODE	42
4.RESULTATS.....	44
5. DISCUSSION.....	57
6.CONCLUSION.....	66
7.ANNEXES.....	67
8.BIBLIOGRAPHIE.....	71
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	74

1.INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie inflammatoire. C'est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques, avec une prédominance féminine. Même si la définition de polyarthrite rhumatoïde est articulaire, c'est une pathologie systémique, avec, entre autres, des manifestations pulmonaires multiples, graves et fréquentes (1).

Le poumon a une place centrale dans la genèse de la polyarthrite rhumatoïde.

On note que le tabac est le facteur environnemental majeur associé à la polyarthrite rhumatoïde. Chez des sujets sains fumeurs, on ne retrouve une citrullination des protéines uniquement dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA). L'expression de la peptidylarginine déiminase (PAD) 2 est favorisée par le tabac aussi bien dans le LBA qu'au niveau de biopsies de muqueuses bronchiques (2). Outre le tabac, d'autres événements peuvent modifier la citrullination, comme l'augmentation du calcium intracellulaire. Fumer induit une apoptose des macrophages alvéolaires, qui entraîne une augmentation du calcium intracellulaire. C'est une explication possible entre tabac et citrullination. Une autre explication est l'état d'inflammation locale liée au tabac qui augmente la citrullination. Il est suggéré que la citrullination des protéines dans le tractus respiratoire peut être l'élément initial du développement de la polyarthrite rhumatoïde avec des anticorps anti peptides citrullinés positifs.

L'atteinte pulmonaire est l'atteinte extra-articulaire la plus fréquente. Elle est présente chez 50% des polyarthrites rhumatoïdes tout venant sur le scanner thoracique (3). Les lésions peuvent être intriquées : nodules pulmonaires (20%) , atteinte pleurale (15%), maladies des voies aériennes distales (30%): bronchiolites, bronchectasies; pneumopathies interstitielles diffuses au profil extrêmement hétérogène (20%).

En plus de ces atteintes spécifiques, le risque de cancer pulmonaire et de lymphome est augmenté au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Il ne faut pas oublier les toxicités médicamenteuses et les infections (à germe opportuniste ou à germe banal)

Les causes pulmonaires représentent la 2ème cause de décès après les causes cardiovasculaires chez ces patients (1)!

La place des explorations pulmonaires n'est donc pas à négliger.

Les recommandations sont peu claires actuellement. Il faut avoir des symptômes pour bénéficier d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et d'un scanner thoracique. Les facteurs de risque d'atteinte pulmonaire spécifique de polyarthrite rhumatoïde (en particulier de pneumopathie interstitielle diffuse) sont : sexe masculin, âge en 50 et 60 ans, tabagisme, présence de nodules rhumatoïdes sous-cutanés, taux de facteurs rhumatoïdes élevé, Polyarthrite rhumatoïde modérée ou sévère (4). Cependant malgré ces facteurs de risque, il n'y a pas de consensus pour améliorer le dépistage des atteintes respiratoires.

Pour cette raison, nous étudions une cohorte de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, du service de Rhumatologie du CHU de Limoges, pour savoir s'il existe des facteurs prédictifs d'atteintes pulmonaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

En fonction de l'intérêt de ces facteurs prédictifs, nous pourrions dégager une conduite à tenir

en réalisant des examens complémentaires plus précoces pour évaluer et prévenir les atteintes pulmonaires ou les complications induites par le traitement de l'affection.

2. DONNEES ACTUELLES SUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET LES ATTEINTES RESPIRATOIRES

I. Épidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une atteinte des petites articulations. C'est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Elle touche principalement la femme avant 60 ans. La maladie débute habituellement vers 50 ans mais on peut voir des formes juvéniles et des formes tardives (après 65 ans). La prévalence de la maladie dans la population générale est de 0,24 à 1% (5). Sa prévalence chez les apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR est de l'ordre de 2 à 4 %, ce qui signifie en pratique que, malgré le sur-risque de nature génétique et environnementale conféré par l'existence d'un antécédent familial, plus de 95 % des apparentés du premier degré d'un patient atteint de PR seront indemnes de la maladie.

La femme est deux fois plus touchée que l'homme. Le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde est de 3,6% au cours de la vie d'une femme, et de 1,7% au cours de la vie d'un homme.

La prévalence de la PR est variable d'une région à l'autre dans le monde. Les Amérindiens sont 10 fois plus touchés que la plupart des autres groupes ethniques(5). C'est aux USA et en Europe du nord que l'on retrouve les prévalences les plus importantes (0,5 à 1%).

La prévalence dans le monde est de 0,24% et est stable.

Les résultats au long terme de la PR sont :

- Handicap physique et au travail
- Qualité de vie réduite
- Chirurgies pour des prothèses articulaires
- Développement d'autres pathologies chroniques : maladies cardio-vasculaires, pulmonaires, psychiatriques, ostéoporose, fractures, cancers (lymphome, cancer du poumon, cancers de la peau hors mélanome)
- Mortalité prématurée (de cause cardio-vasculaire, respiratoire et cancer principalement)

II. Physiopathologie et facteurs de risque

La PR est une maladie multifactorielle, de cause inconnue, impliquant des facteurs génétiques (polymorphismes de nombreux gènes tels HLA-DRB1, PTPN22, STAT4...) et des facteurs environnementaux (tabagisme, microbiote buccal, microbiote intestinal...),

contribuant à une réponse immunitaire innée et adaptative incontrôlée, se traduisant par la production d'autoanticorps au premier rang desquels les facteurs rhumatoïdes (FR) et les autoanticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), ainsi que par une réaction inflammatoire concernant en premier lieu la membrane synoviale, dénommée synovite, à l'origine des destructions articulaires, associant des érosions osseuses et un pincement de l'interligne articulaire signant la chondrolyse (1).

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection multifactorielle (génétique, environnementale, immunologique...), associée à une activation du système immunitaire et responsable d'une inflammation caractéristique (hyperplasie lymphoplasmocytaire et macrophagique). Cette inflammation est commune au pannus synovial, aux nodules cutanés, et aux trois compartiments de l'appareil respiratoire (plèvre, parenchyme, voies aériennes) (3).

La synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire. C'est une atteinte articulaire typiquement symétrique des petites articulations périphériques, mais toute articulation ayant une membrane synoviale peut être touchée. L'évolution sans traitement est la déformation et la destruction articulaire associées à des érosions osseuses.

Les facteurs de risque

Les facteurs génétiques (5) (6) (7):

On note une prédisposition selon l'histoire familiale (risque élevé pour une PR séropositive et de survenue précoce) avec, pour le parent du 1^{er} degré : odds ratio (OR) =3 et pour un parent du second degré : OR=2.

Il existe plus de 100 loci impliqués sur le plan génétique

Human leukocyte antigen (HLA) est sur le chromosome 6. L'identification des associations des allèles HLA de classe I et II avec la PR implique les lymphocytes CD4+ et CD8+ qui participent à l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Les théories qui expliquent comment l'expression des allèles d' HLA conduisent un risque plus élevé de polyarthrite rhumatoïde sont liées à liaisons spécifiques à des peptides et à leur présentation aux lymphocytes T CD4+ via le T cell récepteur. Le polymorphisme des molécules HLA de classe II détermine les liaisons peptidiques. Les molécules contenant l'épitope partagé se lient à un certain type de peptides.

Dans la région HLA DRB1, polymorphisme d'HLA le plus représenté dans la PR, une séquence partagée d'acides aminés aux positions 70 à 74 appelé "épitope partagé » a été identifiée comme un facteur de risque de PR (8). D'autres types d'HLA sont associés à la PR : HLA-A , HLA-B, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DOA ... HLA DRB1 04:01 et DRB1*04 :04 ont été les deux premiers allèles rencontrés dans la population caucasienne. La force de l'association entre des HLA particuliers et la Polyarthrite Rhumatoïde varie selon les études.

Des allèles d'HLA sont protecteurs vis à vis de la PR. Une méta-analyse sur les populations européennes montre que l'HLA DRB1*13:01 confère une protection (10).

Quelques acides aminés de l'HLA DRB1 sont associés à la PR séropositive. D'autres associations existent avec HLA DPB1, HLA B*08 et HLA A. HLA DOA est associée à des PR séropositives dans des populations japonaises, de l'Asie de l'Est, et européennes.

La polyarthrite rhumatoïde séronégative est génétiquement différente de la PR séropositive.

Il existe des relations fortes entre anticorps anti peptides citrullinés (ACPA) et HLA DRB1.

Des interactions existent entre le tabac et la production d'ACPA tant en présence qu'en absence de l'épitope partagé. La relation est donc complexe. Le polymorphisme des HLA peut être majoritaire selon l'ethnie.

Les facteurs génétiques non HLA représentent plus de 50% des facteurs génétiques à risque (PTPN22, STAT4, TRAF1-C5, PADI 4, CTLA4).

Mode de vie et les facteurs environnementaux (6):

Les facteurs de risque démographiques, associés à un risque élevé de PR est l'âge, le sexe féminin, l'origine ethnique nord-américaine ou Europe occidentale et le statut socio-économique faible.

La PR a son pic d'incidence entre 65 et 80 ans. La maladie est deux fois plus importante chez la femme mais l'expression de la PR varie selon le sexe. L'homme présente plus d'atteintes extra-articulaires (nodules sous-cutanés et pneumopathies interstitielles diffuses).

La PR est plus fréquente en Australie, en Europe occidentale, en Amérique de Nord qu'en Asie de l'Est ou du Sud Est, en Afrique du Nord, au Moyen Orient. Les Amérindiens ont le taux le plus important de PR.

Le faible niveau d'études et socioculturel est associé à un risque plus élevé de PR.

Le tabac, la malnutrition, l'obésité, la sédentarité sont des facteurs de risque de développement de la PR.

Le Tabac est le facteur de risque environnemental le plus important. Une étude Suédoise étudie le risque d'avoir une polyarthrite rhumatoïde séropositive sur l'antécédent de tabac et la présence d'épitope partagé (11). Les résultats sont les suivants :

N'ayant Jamais fumé, absence d'épitope partagé : groupe de référence ;
Ayant déjà fumé, absence d'épitope partagé. RR 1,5 ;
N'ayant jamais fumé, une copie d'épitope partagé. RR 3,3 ;
Ayant déjà fumé, une copie d'épitope partagé. RR 6,5 ;
N'ayant jamais fumé, deux copies d'épitopes partagés. RR 5,4 ;
Ayant déjà fumé, deux copies d'épitopes partagés. RR 21,0

Le tabac induit la citrullination dans les poumons. Les auto anticorps de la PR ont été identifiés dans le LBA de personnes qui fument ayant une pathologie pulmonaire chronique , indemnes de PR. Le risque de PR est d'autant plus faible que le tabac a été stoppé il y a longtemps.

Le rôle de la consommation d'alcool n'est pas clair. Au niveau nutritionnel, les différentes études ne sont pas concluantes quant à un régime protecteur.

L'activité physique réduit le risque de développer la maladie.

L'obésité majore le risque de PR. Une méta-analyse estime l'augmentation du risque de 30% pour un IMC supérieur à 30 et de 15% pour un IMC entre 25 et 29 (12).

Chez la femme, l'allaitement maternel est associé à une réduction du risque de PR. Le nombre d'enfants et la contraception orale ne joueraient pas de rôle dans la PR (ni protecteur, ni augmentant le risque). Par contre la ménopause précoce est associée à un risque plus important de PR, et la ménopause est associée à une PR séronégative. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause n'a pas d'influence sur le risque de PR.

Chez l'homme, un taux faible de testostérone est associé à un risque augmenté de PR séronégative.

L'inflammation chronique des muqueuses, en particulier au niveau bucco-dentaire et du poumon est un facteur de risque de PR. La dysbiose du microbiote au niveau périodontal est crucial dans la genèse de la PR. Dans la cavité orale : Porphyromonas gingivalis, Prevotella species et Aggregatibacter actinomycetemcomitans sont les principaux pathogènes impliqués. P. gingivalis exprime une peptidylarginine déiminase qui conduit à la citrullination des peptides et la réponse des ACPA (13).

Les infections virales comme le parvovirus B19, les hépatites C et B, peuvent s'accompagner de polyarthrites. L'association entre l'EBV et la PR est débattue. Un nombre important de personnes ayant eu le Chikungunya ont développé des polyarthrites persistantes, incluant des cas de PR séropositives et érosives. Le parvovirus B19, la rubéole, le CMV, HTLV1 sont des facteurs de risque de PR.

Des réponses sérologiques élevées au Mycoplasme pneumoniae, Proteus mirabilis et E coli peuvent être observées chez des patients ayant une PR.

L'exposition à des produits inhalés, la **silice**, les fertilisants chimiques et des solvants sont associés un risque augmenté de PR.

Implication de la physiopathologie du pannus synovial pour expliquer les atteintes respiratoires

La PR ou maladie rhumatoïde est une maladie diffuse à tout l'organisme avec une inflammation caractéristique qui se traduit par une histologie unique, une hyperplasie lymphoplasmocytaire et macrophagique particulière, commune au pannus synovial, aux nodules cutanés mais aussi aux trois compartiments de l'appareil respiratoire (plèvre, parenchyme, voies aériennes). L'expression clinique de ces lésions dépend du caractère plus ou moins floride de l'infiltration de cellules inflammatoires et de prédispositions individuelles mal connues.

L'infiltration cellulaire constituée de lymphocytes, de plasmocytes, de cellules dendritiques et de macrophages est retrouvée dans tous les tissus où se localise la maladie rhumatoïde. Elle est diffuse ou organisée en agrégats à disposition palissadique ou en follicules à disposition radiaire (3).

Les follicules lymphoïdes sont retrouvés sur les analyses de poumon rhumatoïde, ils sont situés dans la sous muqueuse des bronchioles distales et constituent parfois des « manchons » englobant toute la circonférence bronchiolaire. La diffusion topographique des lésions est variable et peuvent avoir un âge différent au sein du même poumon. La localisation est préférentiellement dans les zones riches en tissu lymphoïde, aux bifurcations bronchiques et dans l'interstitium le long des septa interalvéolaires et interlobulaires, jusque dans les espaces sous-pleuraux.

Les lésions cellulaires correspondent à un afflux de cellules immunes et/ ou de fibroblastes et les lésions fibrosantes avec dépôts de collagène et perte d'élasticité du tissu conjonctif sont responsables de distorsion architecturale.

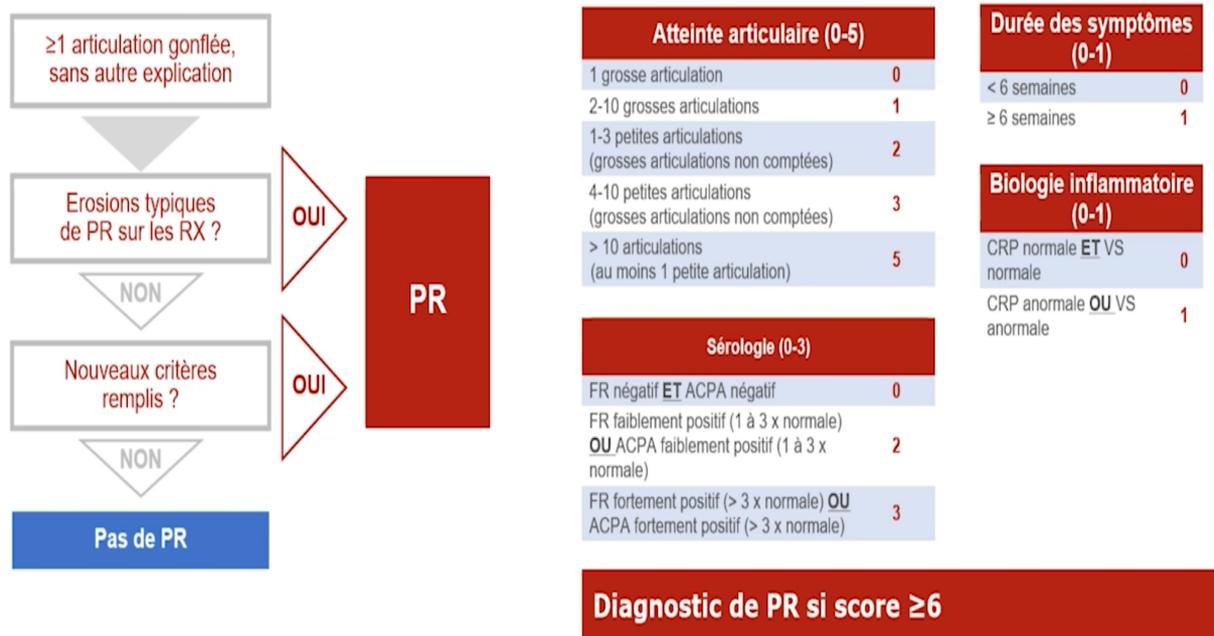
- Dans les voies aériennes : cela se traduit par une bronchiolite folliculaire inflammatoire, puis une bronchiolite constrictive, des bronchioectasies, des bronchectasies et au maximum par la destruction des territoires d'aval.

- Dans l'interstitium : ce sont les PID au profil varié.

- Dans les zones sous-pleurales : les follicules peuvent s'agréger, constituant les nodules rhumatoïdes. Lorsque ces derniers se rompent dans la plèvre, la première phase est exsudative avec infiltration lymphoplasmocytaire de la séreuse, puis une phase chronique d'empyème aseptique, et rarement d'une pachypleurite fibrosante ou fibrothorax.

III. Diagnostic de POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Le diagnostic comprend des éléments cliniques, radiologiques, biologiques et l'exclusion des diagnostics différentiels.



D'après le Pr VERGNE-SALLE

Le diagnostic étant posé, il faut évaluer l'activité de la maladie pour traiter au mieux le patient.

IV. Les manifestations de la polyarthrite rhumatoïde

Les manifestations ostéoarticulaires

Les gonflements articulaires, initialement réversibles, traduisant la présence d'une synovite et/ou d'un épanchement liquidien intra-articulaire. Elles peuvent évoluer, en l'absence de prise en charge thérapeutique efficace, vers des déformations ostéoarticulaires irréversibles, traduisant les lésions des structures capsuloligamentaires et ostéocartilagineuses.

L'ensemble des articulations périphériques peuvent être touchées, ainsi que le rachis cervical au niveau C1-C2, la PR respectant le rachis-dorsolombaire et les sacro-iliaques. Les déformations ostéoarticulaires qui en découlent sont à l'origine d'un handicap fonctionnel,

que ce soit dans les activités de préhension ou de marche, retentissant de façon variable sur les capacités socioprofessionnelles des patients.

Ces déformations sont plus rares à l'heure actuelle grâce aux avancées thérapeutiques. L'atteinte des mains est la plus fréquente et la plus précoce

Manifestations extra-articulaires ou systémiques

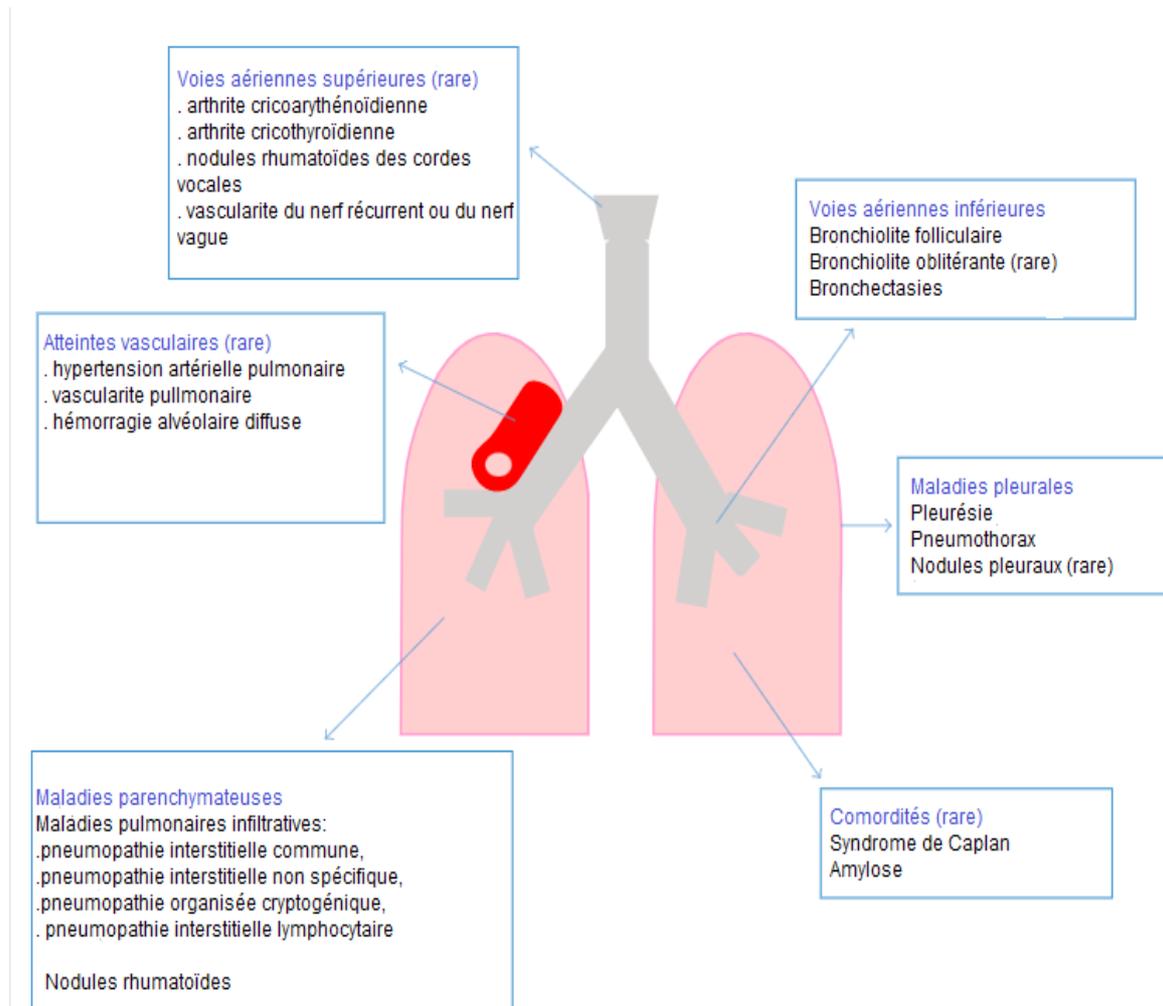
Elles sont inconstantes et constituent un facteur pronostique de sévérité de la maladie et pouvant parfois menacer le pronostic vital.

Les manifestations extra-articulaires peuvent souvent précéder l'atteinte articulaire.

La fréquence des atteintes est variable, d'une étude à l'autre. On peut retenir que les atteintes extra articulaires sont retrouvées chez 18 à 40 % des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. Nous ne parlerons volontairement que des manifestations respiratoires.

– Manifestations respiratoires (19) (3)

L'atteinte respiratoire, localisation extra-articulaire la plus fréquente pourrait concerner un malade sur deux au cours de l'évolution de sa maladie (manifestation respiratoire spécifique aiguë ou chronique, infectieuse ou médicamenteuse).



D'après Clinical, epidemiological, and histopathological features of respiratory involvement in Rheumatoid Arthritis 2017, Alumno et al.

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) et les atteintes pleurales sont les atteintes les plus fréquentes.

Les PID, la bronchiolite oblitérante, les toxicités médicamenteuses, et les infections ont un impact majeur sur le pronostic du patient.

Des associations avec certaines classes HLA sont corrélées à l'agressivité de l'atteinte articulaire. De plus, comme cité précédemment, l'épitope partagé de l'allèle HLA DRB1*04 interagit avec le tabac dans la physiopathologie de la PR et des PID liées à la PR. Dans une étude, HLA DRB1 15:02 est associé à un sur-risque de PID (RR=4,02)

1. Pathologies interstitielles diffuses (16) (17)

La présentation clinique et la physiopathologie sont similaires entre les PID associées à la PR

et PID idiopathiques. Les patients sont dyspnéiques surtout à l'effort avec une désaturation en oxygène et lorsque la pathologie s'aggrave, le besoin en oxygène est permanent (au repos et à l'effort). Une toux peut être associée.

À l'auscultation, nous retrouvons des fins crépitants velcros bilatéraux principalement en base et si il y a une atteinte de tout le parenchyme, ces crépitants seront diffus.

Sur la gazométrie artérielle, nous avons une hypoxémie sans hypercapnie. Chez ce type de patients, nous n'observons jamais d'hypercapnie.

Les différents types de PID :

- la Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC)
- la Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS))
- la Pneumopathie Organisée
- la Pneumopathie Interstitielle Lymphocytaire
- la Pneumopathie Interstitielle Desquamative
- la Pneumopathie Interstitielle Aiguë

Les PID ont une prévalence variable en fonction des différentes études (4 à 70%).

Elles sont fréquemment asymptomatiques. 10% ayant une PR ont une PID symptomatique (16).

Une PR érosive, séropositive, chez un homme âgé et fumeur sera à risque de développer une PID

Sur le plan génétique : L'allèle rare du variant rs35705950 du gène MUC5B multiplie par 6 le risque de survenue de fibrose pulmonaire chez les patients atteints de PR (44).

Les PID surviennent classiquement lorsque la PR est ancienne, cependant une PID peut exceptionnellement être révélatrice de PR. La PID peut précéder l'atteinte articulaire!

Les symptômes apparaissent de façon insidieuse (dyspnée d'effort et la toux sèche) le plus souvent.

Le diagnostic peut se poser devant des formes cliniques extrêmement variées qui se déclinent selon quatre modalités : suraiguë, aiguë, subaiguë, chronique.

La forme suraiguë constitue un tableau de pneumopathie hypoxémiante sévère (SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë), qui correspond le plus souvent à la forme histologique de dommage alvéolaire diffus et révèle exceptionnellement la pathologie respiratoire. Il s'agit le plus souvent de l'acutisation d'une PID préexistante.

La forme aiguë ou subaiguë correspond le plus souvent à une pneumopathie organisée (PO). Le tableau est souvent bruyant, pseudo-grippal fébrile avec des opacités alvéolaires fluctuantes. Le tableau est identique aux pneumopathies organisées idiopathiques. Le LBA montre une alvéolite, à Polynucléaires neutrophiles, lymphocytaire ou mixte mais permet surtout d'éliminer une infection. La PO peut régresser spontanément ou grâce à une corticothérapie. Dans d'autres cas, la PO devient une véritable fibrose séquellaire. La pneumopathie organisée est exceptionnelle.

La forme immuno-allergique au méthotrexate a une présentation aiguë (en quelques jours) ou subaiguë (en 1 à 2 mois). Elle s'exprime par une dyspnée, une toux et de la fièvre (48).

Les formes chroniques : pneumopathies interstitielles non spécifiques, pneumopathies interstitielles communes.

La PINS est typiquement homogène avec du verre dépoli sur le scanner alors que la PIC a une prédominance basale et sous-pleural et il n'y a pas de verre dépoli.

La présentation clinique des PID au cours de la PR ne diffère pas des PID idiopathiques ou des autres connectivites. Elle est variable entre une présentation frustre et une présentation bruyante avec insuffisance respiratoire chronique (3).

Le pronostic des PID au cours de la PR semblerait moins bon qu'au cours des autres connectivites mais meilleur que celui des PID idiopathiques (45).

L'évaluation d'une suspicion de PID associée à la PR inclut un bilan biologique, des EFR, imagerie (tableau 1), parfois un LBA, mais très rarement une biopsie pulmonaire.

Histologiquement, un infiltrat lymphoïde peut cohabiter avec un infiltrat fibroblastique. La PIC et la PINS représentent 75% des types histologiques mais cette fréquence est variable en fonction des séries anatomopathologiques (3). La Pneumopathie Organisée représente 15% des formes histologiques. Les trois autres types histologiques sont beaucoup plus rares (3).

Il peut exister une discordance entre l'histologie et le scanner. Il faut analyser de manière qualitative mais aussi quantitative, de façon étagée la distribution des lésions à l'ensemble du parenchyme pulmonaire. (3)

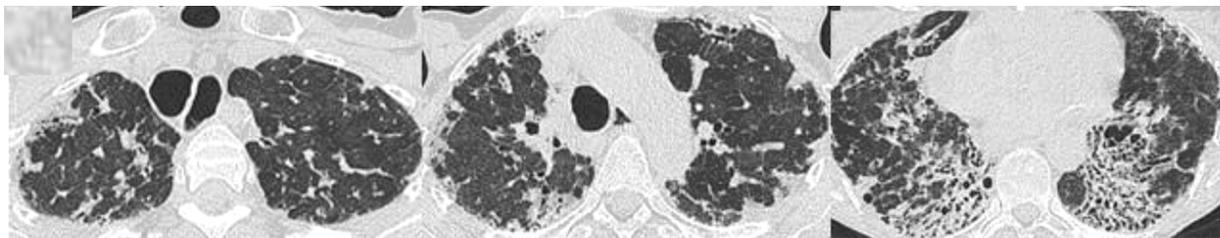
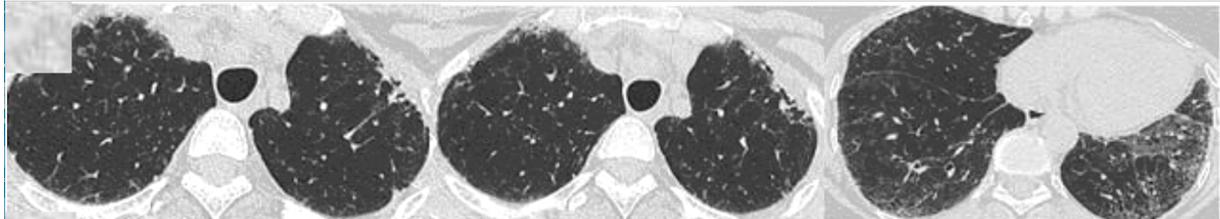
Tableau 1 : Pneumopathies infiltrantes diffuses. Corrélation anatomo-radiologique (3)

Pathologie: Phases de l'inflammation	Imagerie	Topographie	Entité anatomo-clinique
Œdème , infiltrat lymphoplasmocytaire et macrophagique	Verre dépoli, condensation, poumon blanc	En foyer ou diffus	PINS
Fibrose jeune : fibroblastes	Cloisons épaisses, réticulations	Périphérique, sous pleurale, DAD (dommage alvéolaire diffus)	
Fibrose mutilante : collagène++, perte d'élasticité, rétraction	Distorsion des scissures, DDB par traction, rayon de miel	Périphérique, sous-pleurale, pleurale et aux bases	PIC
Bourgeons inflammatoires endobronchiolaires et endoalvéolaires	Opacités alvéolaires avec bronchogramme	En foyer+/- migratrices	PO

On pourrait retrouver dans le LBA initial des facteurs fibrogènes (interféron gamma, TGF bêta2), (46) ce qui nous permettrait de sélectionner des profils de PID de mauvais pronostic et d'évaluer chez ces patients des traitements spécifiques.

Une forme fréquemment associée aux PID des connectivites (sclérodémie systémique et polyarthrite rhumatoïde) est la FibroElastose PleuroParenchymateuse. Cependant cette PID est peu connue, donc difficile de diagnostic (18).

- La distribution prédominante est pleurale et sous-pleurale, principalement au niveau du lobe supérieur
- Les lésions parenchymateuses sont caractérisées par une fibrose riche en élastine
- D'autres *patterns* peuvent lui être associés, telles PIC, PINS et bronchectasies



Traitement (3):

Comme pour les PID des autres connectives ou la fibrose pulmonaire idiopathique, il ne faut traiter que les patients symptomatiques ou qui s'aggravent sur le plan fonctionnel, d'autant plus s'il existe beaucoup d'images en verre dépoli. Le verre dépoli est réversible avec un traitement adéquat.

Le traitement initial est débuté par une corticothérapie à 0,5mg/kg/j au long cours avec décroissance progressive et à une dose de maintenance de 10 mg/j (17). La corticothérapie est inefficace dans 44% (3). Les immunosupresseurs peuvent être utilisés (mycophénate mofétil, cyclophosphamide et azathioprine) . Le Nintedanib peut être prescrit pour les formes de fibroses très évolutives (17).

La surveillance par TDM, EFR, biologie et examen clinique tous les trois mois.

En dernier recours, la transplantation pulmonaire se discute.

Il y a un rôle thérapeutique des antifibrosants utilisés dans la FPI (fibrose pulmonaire idiopathique). Ces derniers sont actuellement plus largement utilisés, puisqu'ils font partie de l'arsenal thérapeutique des PINS. Le pattern PIC est plutôt traité par antifibrosant et le pattern PINS ou autre que PIC sont traités typiquement par immunosuppresseurs, méthotrexate et abatacept (4). Les biothérapies comme Abatacept (47) et Rituximab (49) ont un rôle thérapeutique dans ces PID.

La diffusion alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone (DLCO) inférieure à 55% est un facteur prédictif péjoratif.

2. Nodules rhumatoïdes

Leur fréquence est estimée à 1% sur les radiographies pulmonaires, et à 20-25% sur le scanner (3). Cette fréquence est variable. Ils sont de nombre et de taille variables, prédominant en sous pleural, aux lobes supérieurs, et le long des scissures. Ils sont fréquents dans les PR avec nodules cutanés et peuvent parfois précéder la PR. Leur histologie est la même que celle des nodules cutanés ou du pannus synovial. Elle est constituée d'un agrégat de follicules lymphoïdes plus ou moins organisés. Ils ne sont symptomatiques que par leurs complications: nécrose et excavation dans la plèvre, excavation et fistulisation dans les bronches à l'origine d'hémoptysies, de greffe aspergillaire, ou à mycobactéries(3). Le méthotrexate, le léflunomide et les agents anti TNF alpha ont été incriminés dans l'érosion et la nécrose de nodules cutanés ou pulmonaires (3).

Le nodule unique, solitaire, pose un problème diagnostique. Le patient PR est à risque de cancer bronchique. Le TEP scanner n'arrive pas à discriminer un nodule rhumatoïde d'un cancer car tous deux sont hypermétaboliques. Seul un prélèvement à visée histologique nous guidera pour le diagnostic.

Les nodules multiples, surtout s'ils sont excavés doivent faire rechercher des infections à germe opportuniste.

Le syndrome de Caplan, aussi connu sous le nom de pneumoconiose rhumatoïde a été décrit pour la première fois au pays de Galles en 1950 chez des mineurs ayant une PR. Il résulte de la coexistence d'une exposition au charbon ou à la silice et à la PR et se caractérise par la présence de nodules de silicose et rhumatoïdes.

La prévalence est très variable. L'exposition à la silice est un très probable facteur favorisant le développement de la PR.

3. Pathologies pleurales (19)(23)

Les manifestations pleurales symptomatiques sont retrouvées dans 3 à 5% des cas.

Si la pathologie pleurale est asymptomatique, aucun traitement n'est recommandé (4)

An fonction de la rapidité d'installation de l'épanchement pleural, le patient est plus ou moins symptomatique. Les symptômes retrouvés sont principalement: la dyspnée, la douleur thoracique et la toux sèche. Si l'épanchement est abondant et d'installation rapide, une oxygénothérapie peut être indiquée. Le traitement est la ponction pleurale évacuatrice. S'il s'agit d'un pneumothorax, une exsufflation ou la pose d'un drain thoracique. S'il s'agit d'un épanchement purulent et/ou cloisonné, il faut poser un drain thoracique et faire des lavages réguliers. En plus du traitement symptomatique, il faut traiter la cause et mettre en place une antibiothérapie adéquate de longue durée.

S'il n'y a aucune germe, un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien ou par corticoïde est à discuter. En plus de la voie systémique, des instillations de corticoïdes au sein de la plèvre peuvent être proposées. (4)

La fréquence des pathologies pleurales est de 20% sur l'imagerie si l'on prend en compte les épanchements asymptomatiques, les pachypleurites, les plaques pleurales et les fibrothorax (3). Une série autopsique de PR tout venant rapporte 70% d'épanchements asymptomatiques. Elles sont fréquentes mais souvent infracliniques. Elle surviennent le plus souvent chez une PR ancienne, mais peut précéder l'atteinte articulaire. De plus, l'homme

est plus touché et elles coexistent avec des nodules rhumatoïdes et des pneumopathies interstitielles diffuses chez plus de 30% de patients (19).

On retrouve des épanchements pleuraux «rhumatoïdes» exsudatifs, des pleurésies médicamenteuses (méthotrexate, infliximab), des empyèmes, des fistules broncho-pulmonaires, des hémothorax, des pyothorax, des pneumothorax. Les épanchements pleuraux et les pneumothorax peuvent résulter de la nécrose et la cavitation d'un nodule dans l'espace pleural avec création d'une fistule broncho-pulmonaire.

L'épanchement aigu récent, uni- ou bilatéral, parfois accompagné de péricardite est souvent contemporain d'une poussée articulaire. Le liquide pleural est à analyser de façon systématique en biochimie, en bactériologie, en mycobactériologie et en anatomo-pathologie. C'est un exsudat citrin, avec une glycopleurie normale ou modérément abaissée. Le taux élevé de facteurs rhumatoïdes peut être retrouvé au sein du liquide pleural. L'analyse cytologique de ce liquide pleural montre des lymphocytes associés de façon variable à des polynucléaires neutrophiles ou à des macrophages. Il faut souligner la rareté des cellules mésothéliales.

Devant un doute diagnostique avec une tuberculose ou une néoplasie, un thoracoscopie s'impose. Macroscopiquement, les deux feuillets pleuraux sont recouverts de semis de granulations très vascularisés. Microscopiquement, on retrouve l'infiltrat rhumatoïde (infiltrat inflammatoire lymphocytaire, macrophagique avec formations folliculaires). A un stade avancé, une métaplasie de cellules mésothéliales est observée avec des cellules cubiques et géantes multi-nucléées.

L'empyème aseptique est la résultante d'épanchements récidivants et chronicisés (3). Le liquide est trouble, parfois chyliforme, riche en polynucléaires nucléaires et fibrine, difficile à ponctionner. Le glucose est effondré. Il se pose le problème d'une pleurésie purulente. Le liquide est parfois surinfecté, en particularité à staphylocoque, et peut résulter de ponctions itératives ou de fistules bronchopulmonaires à partir de nodules parenchymateux nécrosés. L'empyème aseptique a un pronostic très sombre, la mortalité atteint parfois 19%.

Des pachypleurites constituées de fibrose pleurale sans épanchement liquidien sont décrites. Les pachypleurites et les fibrothorax sont source de troubles ventilatoires restrictifs et de handicap respiratoire. Dans le traitement des pleurésies, il ne faut pas oublier la kinésithérapie respiratoire d'ampliation thoracique et l'utilisation de relaxateurs de pression pour lutter contre l'épaississement de la plèvre et sa rigidification.

Les péricardites relèvent du même mécanisme, souvent asymptomatiques, découvertes sur le scanner, mais peuvent être à l'origine de tamponnade ou de péricardite constrictive.

Le traitement n'est pas codifié

4. Atteintes des voies aériennes (19)

Atteintes des voies aériennes supérieures

L'arthrite crico-arythénoïde est extrêmement dangereuse et est la première cause obstructive des voies aériennes supérieures. Si la PR atteint cette articulation, l'œdème peut rendre l'articulation mobile. Au cours d'une atteinte chronique, l'érosion du cartilage peut provoquer

une ankylose ou une luxation de l'articulation avec immobilité des cordes vocales et obstruction laryngée (19). Cette atteinte est exceptionnelle.

On peut avoir un changement de voix, une dysphagie, une odynophagie, une douleur à la parole ou à la toux.

Lors d'une intubation ou d'une infection, en cas d'atteinte inconnue, il peut y avoir une insuffisance respiratoire aiguë et un stridor.

Atteintes des voies aériennes inférieures (20)

Leur prévalence est estimée de 20 à 50% en fonction des études TDM. Elles ne sont cliniquement patentes que dans 5% des cas (3).

La fréquence inhabituelle de dilatations de bronches (DDB) dans les PR a été décrite dans les années soixante dix. Un facteur infectieux ou une susceptibilité génétique ont été avancés. Des DDB graves peuvent survenir longtemps après le début de la PR et sans facteur infectieux.

L'atteinte des voies aériennes est précoce dans l'évolution de la PR et longtemps asymptomatique.

Le scanner (tableau 2) objective des signes de bronchiolite : nodules centro-lobulaires parfois branchés sur l'axe des bronchioles, conférant un aspect « d'arbre en bourgeon », épaissement des parois bronchiolaires, air trapping expiratoire, aspect en mosaïque aux deux temps respiratoires et enfin des bronchiolectasies ou des bronchectasies. Le trapping expiratoire est le signe le plus rencontré. Le scanner s'avère plus sensible encore que les EFR pour dépister les maladies des voies aériennes distales.

Les trois stades de la bronchiolite sont (3):

- bronchiolite folliculaire, majoritaire;
- bronchiolite constrictive et
- les bronchiolectasies, parfois associées à de bronchectasies distales.

Il existe un continuum entre ces trois stades puisque l'on peut les retrouver au sein d'un même parenchyme.

Ces atteintes peuvent coexister avec des lésions de PID.

La bronchiolite folliculaire, le plus souvent asymptomatique, peut se caractériser par des râles inspiratoires et une toux.

La bronchiolite constrictive pure est exceptionnelle (0,25% des PR). C'est une dyspnée d'effort progressive, associée à une toux sèche, « des cris d'oiseaux » (squeak) à l'auscultation, une distension, un air trapping. Cette forme est grave car souvent évolutive et corticorésistante.

Le traitement des deux types de bronchiolite comporte : des bronchodilatateurs, des corticoïdes inhalés, une corticothérapie générale (0,5mg/kg/j) souvent inefficace, des macrolides à faible dose. La mise en place de traitement immunosuppresseur ou anti-CD20 est à discuter. En dernier recours, nous avons la transplantation pulmonaire. (4)

La bronchiolite constrictive est plus fréquente chez la femme, les patients ayant une PR séropositive, et avec le syndrome de Sjögren.

Tableau 2 : Maladies des voies aériennes. Corrélation anatomoradiologique (3)

Histopathologie	Imagerie/TDM	Topographie	Entité anatomoclinique
Follicules péribronchiolaires	Micro nodules parfois branchés sur les bronchioles « arbre en bourgeon »	centrolobulaire	Bronchiolite folliculaire
Infiltrat en manchon péribronchiolaire (confluence de follicules)	Air trapping expiratoire +/- épaissement des parois bronchiolaires et réticulations	centrolobulaire	Bronchiolite constrictive réversible
Fibrose péribronchiolaire, obstruction totale des lumières, exclusion de territoires pulmonaires.	Aspect en mosaïque, bronchiolectasies, bronchectasies.	diffus	Bronchiolite constrictive fixé

Les DDB s'expriment par une dyspnée, une bronchorrhée, un bronchospasme et des infections bronchiques. La toux peut parfois être le seul symptôme. L'auscultation peut retrouver des ronchi ou des craquements spécifiques des dilatations de bronches. La suppuration bronchique chronique n'apparaît que tardivement, favorisée par le syndrome sec, et une altération de l'épithélium. Les anomalies du CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) favorisent la formation de DDB chez les patients ayant une PR.

Le traitement est non spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. Il comporte des bronchodilatateurs, de la kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique. Un traitement par macrolide est classiquement introduit au long cours à visée anti-inflammatoire. Lorsqu'il y a des exacerbations, un traitement antibiotique doit être mis en place. (4) Il faut dépister les mycobactéries atypiques chez ces patients.

5. Atteintes vasculaires

Le risque de maladie veineuse thrombo-embolique est augmenté au cours de la PR. On peut retrouver des vascularites pulmonaires responsables d'hémorragies intraalvéolaires et d'hypertension artérielle pulmonaire. L'hypertension pulmonaire peut être primitive ou secondaire à une PID sévère.

6. Comorbidités

Amylose AA.

En population générale, la prévalence est inférieure à 1%, alors qu'elle est de 5 à 20% pour les patients atteints de PR (15). Ces résultats sont étonnants car l'amylose n'est quasiment plus retrouvée à l'heure actuelle chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les reins sont principalement atteints par l'amylose, c'est l'organe cible. Les atteintes pulmonaires de l'amylose sont particulièrement représentées par l'amylose AL, cependant des cas avec des amyloses AA sont décrits. Les lésions sont identiques : atteintes interstitielles, nodules parenchymateux (asymptomatiques ou compliqués d'hémoptysie et de toux) et des atteintes trachéobronchiques (plaques sous muqueuses et des masses pseudo tumorales responsables de sténoses)

7.Toxicités médicamenteuses(21)

Les toxicités sont variées, multiples et trompeuses car le diagnostic entre atteinte secondaire de la PR et toxicité médicamenteuse peut être difficile.

D'après l'ATS et l'ERS en 2002 (37): les complications et toxicités médicamenteuses sont:

- pneumopathies : anakinra, méthotrexate, léflunomide, AINS, rituximab, anti TNF alpha, tocilizumab, sulfasalazine
- fibroses : méthotrexate,sulfasalazine
- bronchiolites oblitérantes : sulfasalazine
- infections : anti TNF, anti IL1, méthotrexate, corticoïdes, rituximab, tocilizumab
- lupus induit : anti TNF, sulfasalazine,
- bronchospasme : aspirine, AINS , méthotrexate
- air-trapping : méthotrexate.

Cas particulier de la pneumopathie au méthotrexate :

Elle est rare, <1%. C'est une pneumopathie hypoxémiant fébrile, immuno-allergique. Au LBA, il est retrouvé une prédominance lymphocytaire. Le pronostic est bon à l'arrêt du méthotrexate et sous corticothérapie. (D'après Furhmann 2004, Kinder 2005 et Salliot ARD 2009).

Il n'y pas de facteur de risque identifié.

Les modalités de surveillance sont mal codifiées. Il y a tout d'abord la radiographie thoracique pré-thérapeutique, puis une surveillance clinique à chaque consultation. Dès l'apparition de symptômes, il faut faire des explorations complémentaires.

Pour être exhaustif, il faut se référer au site PNEUMOTOX pour avoir toutes les toxicités médicamenteuses sur le poumon.

8. Autres

Les infections

Leur prévalence varie en fonction des études. Une infection sera une source plus importante de morbi-mortalité chez les patients porteurs de PR que dans la population générale.

L'infection peut être à germe banal ou opportuniste. Le système immunitaire d'un patient PR peut être altéré, notamment par les traitements immunosuppresseurs. Toute fièvre chez un patient ayant une PR doit faire suspecter une infection. L'infection doit être éliminée avant de conclure à une fièvre liée à la PR.

Les antibiotiques sont les mêmes que chez les patients n'ayant pas de PR.

Le vaccin anti-pneumococcique est indiqué chez les patients ayant de grosses doses de corticoïdes ou sous immunosuppresseurs.

Par contre le vaccin anti-grippal est recommandé pour tous les patients.

Les mycobactéries sont bien décrites au cours de la PR.

Les anti TNF alpha favorisant le développement de tuberculose, une recherche systématique d'infection tuberculeuse latente est réalisée dans le bilan pré-thérapeutique des anti-TNF alpha.

L'infection à mycobactéries atypiques est un diagnostic différentiel d'une infection pulmonaire.

L'utilisation des DMARD s (Disease Modifying Anti Rheumatic Drug) a permis une réduction de la corticothérapie et de son lot d'infections.

Les cancers

Il y a un sur-risque de cancers pulmonaires et de lymphomes, surtout si les patients sont traités au long cours par immunomodulateurs. Une cohorte de plus de 3000 patients, au Royaume-Uni, non traités par des biothérapies, montre un risque relatif positif à 1,28. (22) Une attention particulière doit être donnée aux nodules rhumatoïdes pulmonaires qui peuvent se révéler être des adénocarcinomes.

Autre

L'atteinte musculaire est souvent sous-estimée, majorée par la myopathie cortisonique et le déconditionnement musculaire de nombreux patients

9.Problématiques liées aux atteintes respiratoires

a) Place de la tomodensitométrie haute résolution

- Dépistage d'une atteinte de l'articulation cricoarythénoïde (épaississement, épanchement, subluxation)

- Bronchiolite folliculaire (épaississement de la paroi bronchiolaire, nodules)

- Bronchiolite oblitérante (épaississement de la paroi bronchiolaire, emphysème centrolobulaire, bronchectasies)

- Bronchectasies : supériorité du TDM sur la radio (+ 30% des patients asymptomatiques avec une radio normale) , bronchectasies de traction notamment

-PID : différence entre NSIP (non specific interstitial pneumonia) et UIP (usual interstitial pneumonia): (NSIP : verre dépoli, atteinte assez diffuse/ UIP : rayon de miel, bronchectasies de traction, absence de verre dépoli, prédominance sous pleurale et basale)

- Pneumonie Organisée Cryptogénique: condensations qui migrent, associée à du verre dépoli

- Pneumonie interstitielle Lymphocytaire : verre dépoli, nodules centrolobulaires, épaississement des septa et bronchovasculaires, kystes périvasculaires

- Vascularite : nodules+/- cavitaires

b) Place des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

- PID : Trouble ventilatoire restrictif (TVR) plus ou moins marqué, diffusion alvéolocapillaire est un facteur pronostic

- Bronchiolite folliculaire : TVR modéré

- Bronchiolite oblitérante : trouble ventilatoire obstructif (TVO)

c) Place des marqueurs immunologiques

- Taux élevé de facteurs rhumatoïdes au cours de la bronchiolite oblitérante, surtout chez la femme.

- PID a une prévalence plus importante chez l'homme, FR+

- FR et ACPA : associés aux PID

- FR+ et nodules rhumatoïdes

- ANCA et vascularite

- Syndrome de Caplan : FR+

- ACPA : facteur de gravité de la maladie pulmonaire

- HLA B40 : associé à des PID

- HLA B8/DRw3: atteintes pleurales

- Certains variants HLA DRB, DQA1 ou mutation deltaF508 du gène CFTR : atteintes bronchiques

d) Sévérité clinique

- Risque de détresse respiratoire, sténose glottique, avec atteinte de l'articulation cricoarythénoïde

- Dyspnée rapidement progressivement, avec un encombrement : bronchiolite oblitérante

- Bronchectasies: plus d'infections, mortalité plus importante comparée aux patients PR sans bronchectasies. (mutations du gène CFTR)

- Pronostic d'une PID associée à la Polyarthrite rhumatoïde est meilleur que celui de la PID idiopathique

- Hémorragie alvéolaire diffuse: urgence, qui peut être rapidement fatale

- Amylose (comorbidité): détresse respiratoire aiguë sur une trachéobronchomalacie

V. Les traitements

Le rôle central des cellules de l'immunité (lymphocytes T et B) et des cytokines pro-inflammatoires dans la pathogénie de la PR a fait de ces cellules et de ces médiateurs intercellulaires des cibles thérapeutiques potentielles, validées au cours de ces trente dernières années.

Ce sont des biomédicaments ciblant spécifiquement les cytokines pro-inflammatoires (anti-TNF) ou leurs récepteurs (anti-IL-6R), les lymphocytes B (anti-CD20) ou les voies de costimulation des lymphocytes T (CTLA4-Ig) ou petites molécules ciblant spécifiquement les voies de signalisation intracellulaire des récepteurs des cytokines de la réponse immunitaire ou de la réaction inflammatoire (inhibiteurs des Janus kinases [anti-JAK]).

Le traitement de fond est adapté en fonction de l'activité de la maladie.

Le pronostic fonctionnel de la PR a été totalement révolutionné par les biothérapies.

Traitements de fond

1. Traitements conventionnels (CsDMARDS)

Immunomodulateurs (Méthotrexate et Léflunomide)

Action anti-inflammatoire (Sulfasalazyne)

2. Traitements ciblés

Anti JAK (Baricitinib et Tofacitinib)

3. Biomédicaments et biosimilaires (bDMARDS et bsDMARDS)

Anti-TNF (infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab)

Anti-INTERLEUKINES (Tocilizumab -IL6, Anakinra-IL1)

Anti-LYMPHOCYTAIRE (Rituximab-LB, Abatacept-LT)

Traitements de courte cure

AINS, corticoïdes

3. MATERIEL ET METHODE

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le pourcentage d'atteintes respiratoires chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde.

L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs de risque de développement d'une pathologie respiratoire.

2. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est un critère composite, qui nécessite la présence d'un des critères suivants au minimum:

- Pathologie respiratoire
et/ou
- TDM pathologique
et/ou
- EFR pathologique
et/ou
- Infection pulmonaire
et/ou
- Quantiféron positif.

Le critère de jugement associé à l'objectif secondaire est la survenue d'atteintes respiratoires. Les potentiels facteurs de risque inclus dans l'analyse univariée sont:

- Variables socio-démographiques : âge, sexe.
- Variables cliniques non spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde : IMC, tabac, comorbidités cardio-vasculaires, antécédents respiratoires, néoplasie
- Variables cliniques spécifiques : ancienneté de la polyarthrite rhumatoïde, atteinte structurale, connectivite associée
- Variables paracliniques: facteurs rhumatoides(FR),anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), scanner thoracique, EFR
- Variables relatives au traitement : corticoïdes,méthotrexate/immunosuppresseurs,biothérapies

3. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir de 254 dossiers de patients hospitalisés en rhumatologie pour une polyarthrite rhumatoïde au cours de l'année 2019 d'après le PMSI du CHU de Limoges . Les patients issus uniquement des consultations ont été exclus.

Sont inclus les patients ayant un diagnostic clair de polyarthrite rhumatoïde, âgés de plus de 18 ans.

Sont exclus les patients avec plusieurs rhumatismes inflammatoires ou un diagnostic non confirmé de polyarthrite rhumatoïde ou toute autre pathologie rhumatismale sans diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.

Ainsi 230 patients ont été inclus dans l'étude.

4. Méthodes statistiques utilisées

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stat 11®.Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses statistiques a été fixé à 0,05.

- **Analyse principale :**

L'analyse principale consiste en une analyse descriptive. Les variables qualitatives sont décrites selon les effectifs et les pourcentages.

- **Analyse secondaire :**

L'analyse statistique secondaire consiste en une régression logistique avec comme variable réponse : la survenue d'atteintes respiratoires et comme variables indépendantes : les potentielles variables associées à la survenue d'atteintes respiratoires.

L'analyse multivariée (régression logistique binaire) est conduite pour les variables dont la p value est inférieure à 0,2 lors de l'analyse univariée et pour les variables « tabac » et « IMC » qui sont des facteurs de confusion connus.

4. RESULTATS

Tout d'abord, nous allons décrire la population étudiée et les caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde. Dans un second temps, nous exposons l'objectif principal et enfin dans un troisième temps, l'objectif secondaire.

1. Description de la population et caractéristiques de la PR

Figure 1 : FLOW CHART

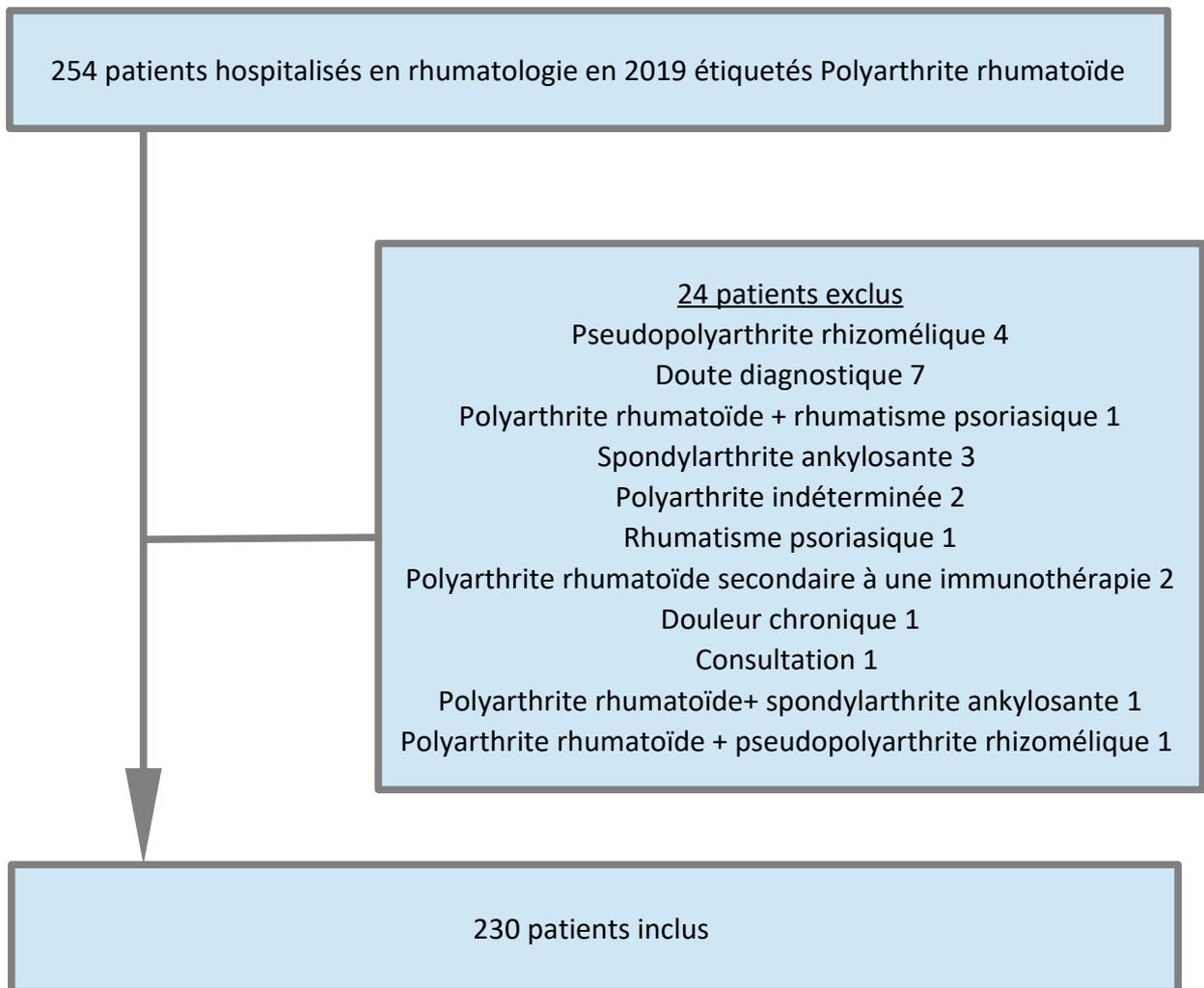


Tableau 3: Description de la population

Sexe Homme Femme	58 (25,2%) 172 (74,8%)
Age	67,48 +/- 10
IMC	26,8 +/- 4,9
Tabac Pas de tabac Tabac sevré Tabac actif Statut inconnu	67 (29,1%) 51 (22,1%) 33 (14,3%) 79 (34,3%)
Connectivite	28 (12,2%)
Cancer	43 (18,7%)
Antécédents respiratoires	31 (13,5%)
Comorbidités cardiovasculaires	149 (64,8%)
Vaccin grippe	103 (44,8%)
Vaccin pneumocoque	140 (60,9%)

Notre population a 3 fois plus de femmes que d'hommes.

Pour le tabac, facteur important pour la polyarthrite rhumatoïde et pour les pathologies pulmonaires, il y a moins d'un tiers (29%) des patients non fumeurs, plus d'un tiers (36%) des patients ayant un tabagisme actif ou sevré et un tiers (34%) des patients ont un statut tabagique inconnu par manque de données. Il est difficile d'interpréter le rôle du tabac dans notre étude.

Pour les vaccins :

Vaccin antigrippal, les données sont les suivantes : 103 patients vaccinés, 33 non vaccinés et 94 patients dont on ne connaît pas le statut vaccinal ! Du fait de ce nombre important de données manquantes, il est impossible d'interpréter ce statut vaccinal de nos patients.

Vaccin anti-pneumococcique: 140 patients sont vaccinés, 7 non vaccinés et 83 patients dont le statut vaccinal est inconnu. Certes, il y a un peu plus de patients vaccinés contre le pneumocoque que contre la grippe (on retrouve une moindre résistance de la part des patients), mais vu le nombre de données manquantes, il est difficile d'interpréter ces chiffres.

Les comorbidités cardio-vasculaires sont présentes chez deux tiers de nos patients.

Le diagnostic d'atteintes pulmonaires est présent chez seulement 13% de la population.

Les néoplasies tout venant (hors broncho-pulmonaires) sont présentes chez 18,7% de nos patients.

Les connectivites sont peu nombreuses, chez 12% de nos patients(soit n=28)! Parmi ces 28 patients, nous avons deux patients porteurs de Lupus et de Gougerot-Sjögren, un patient ayant une sclérodermie et une polymyosite. Les autres patients n'ont qu'une seule connective. Au total, nous avons 13 syndromes de Gougerot-Sjögren, 6 Lupus, 1 syndrome de Sharp, 4 maladies de Lyme, 2 sclérodermies, 2 polymyosites, 1 périartérite noueuse, 1 syndrome des anti-phospholipides et 1 maladie de Horton. Concernant le seul cas de maladie de Horton, il s'agissait bien d'une polyarthrite rhumatoïde associée et non une pseudopolyarthrite rhizomélisque. Les maladies de Horton avec pseudopolyarthrites rhizoméliques sont exclues.

Tableau 4 : Caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde

Ancienneté (ans)	14,87 +/-11,5
Atteinte structurale	
pas d'atteinte	44 (19,1%)
érosions	73 (31,7%)
destructions	13 (5,7%)
érosions+destructions	88 (38,26%)
Facteurs Rhumatoïdes	144 (62,6%)
Anticorps anti-peptides citrullinés	
négatif	72 (31,3%)
1 à 3 fois la norme	31 (13,5%)
plus de 3 fois la norme	117 (50,9%)
Corticoïdes	101 (43,9%)
Méthotrexate/immunosuppresseur	220 (95,7%)
Biothérapies	178 (77,4%)

Notre population a une polyarthrite rhumatoïde majoritairement sévère (atteinte structurale : 90,9%). L'âge moyen de la polyarthrite est de 14,8 ans. Elle est séropositive à 62% pour les facteurs rhumatoïdes et à 69% pour les anticorps anti-peptides citrullinés. Les anticorps anti-peptides citrullinés sont majoritairement fortement positifs lorsqu'ils sont positifs (117 patients contre 31 patients).

Près de la moitié des patients sont sous corticoïdes au cours de l'année étudiée (44%). Le méthotrexate actuel ou passé est pris par quasiment tous les patients (96%). Les biothérapies antérieures ou actuelles sont très fréquentes dans notre population : plus des trois quarts des patients ont eu au moins une biothérapie, soit 77%.

2. Objectif principal

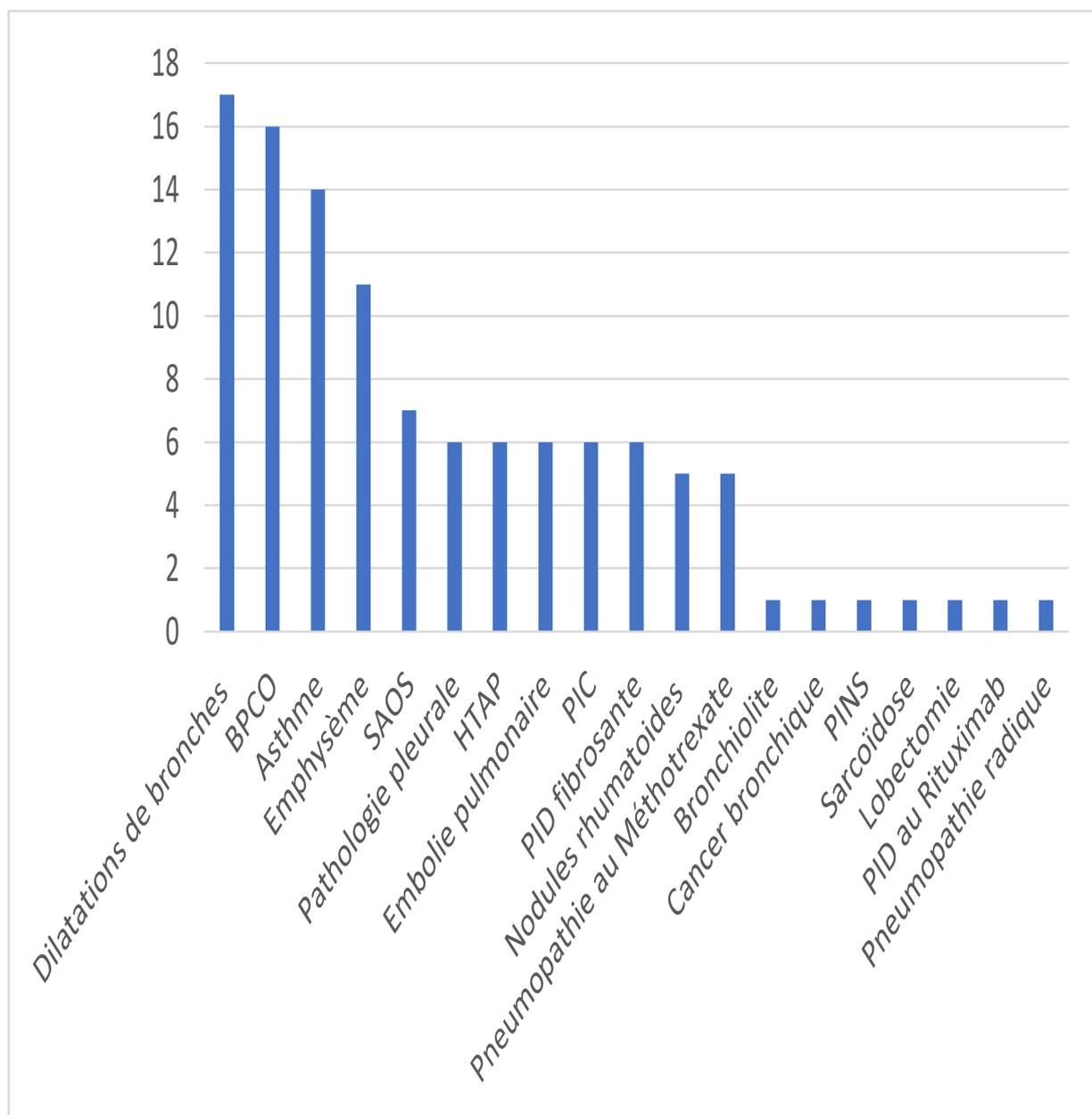
Dans cette partie, nous exposons le résultat de notre objectif principal puis nous décomposons tous les critères qui font partie de notre critère composite (pathologies pulmonaires diagnostiquées, TDM pathologiques, EFR pathologiques, infections et quantiféron positif)

Figure 2 : Répartition des atteintes respiratoires (critère composite)



85,7% (n=197/230) des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ont déjà eu une atteinte respiratoire (soit le diagnostic clinique d'atteinte respiratoire, soit un TDM pathologique, soit des EFR pathologiques, soit une infection, soit un Quantiféron positif) tandis que 14,3% (n=33/230) n'en n'ont pas présentée.

Figure 3 : Répartition des pathologies respiratoires diagnostiquées (n =80 patients)



L'atteinte des voies aériennes est l'atteinte la plus fréquente avec au premier plan : les dilatations des bronches : chez 17 patients, soit 21% et au second plan la BPCO avec 16 patients, soit 20%. L'asthme est en troisième position, avec 14 patients, soit 17,5%. L'emphysème est en quatrième position avec 11 patients, soit 13,75%. Puis le syndrome d'apnées du sommeil se retrouve en cinquième position avec 7 patients, soit 8,75%. Avec 6 patients, soit 7,5%, se trouvent en sixième position : les pathologies pleurales, les atteintes vasculaires avec l'hypertension pulmonaire et l'embolie pulmonaire, ainsi que les atteintes interstitielles fibrosantes ou pneumopathies interstitielles communes. Au nombre de 5 patients, soit 6,25%, sont retrouvés les pneumopathies au méthotrexate et les nodules rhumatoïdes. Avec 1 seul patient chacun, on retrouve la sarcoïdose, une pneumopathie interstitielle non spécifique, une pneumopathie interstitielle secondaire au rituximab, une

lobectomie, une pneumopathie radique, une bronchiolite et un cancer bronchique.

Tableau 5 : Description des TDM pathologiques n=97 sur 131 TDM (74%)

Atteinte interstitielle : <i>verre dépoli, atteinte micronodulaire, atteinte réticulaire, épaissement septal interlobulaire</i>	35	36,08%
Fibrose : <i>rayon de miel</i>	8	8,24%
Bronchectasies	40	41,23%
Emphysème	29	29,89%
Atteinte nodulaire	32	32,98%
Atteinte apicale fibrobulleuse	0	
Atteinte pleurale	15	15,46%
Condensation alvéolaire	15	15,46%
Nodule suspect	3	3,09%

Cette analyse du scanner fait référence à l'étude *Corrélations entre la tomodensitométrie thoracique de haute résolution et les données clinicofonctionnelles au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de Saoussen Hassen Zrou et al publiée dans la Revue du Rhumatisme en 2005 (24)*. Nous y avons ajouté le nodule suspect dans notre analyse.

L'atteinte interstitielle et fibrosante est la première atteinte scanographique dans notre étude avec respectivement 35 patients et 8 patients.

L'atteinte bronchique avec les bronchectasies arrivent rapidement en deuxième position avec 40 patients.

L'atteinte nodulaire est remarquable, avec 32 patients.

L'emphysème est retrouvé chez 29 patients.

Les atteintes pleurales et les condensations alvéolaires sont bien importantes avec 15

patients respectivement.

3 nodules suspects sont retrouvées dans notre population.

Aucune atteinte apicale fibrobulleuse n'est décrite.

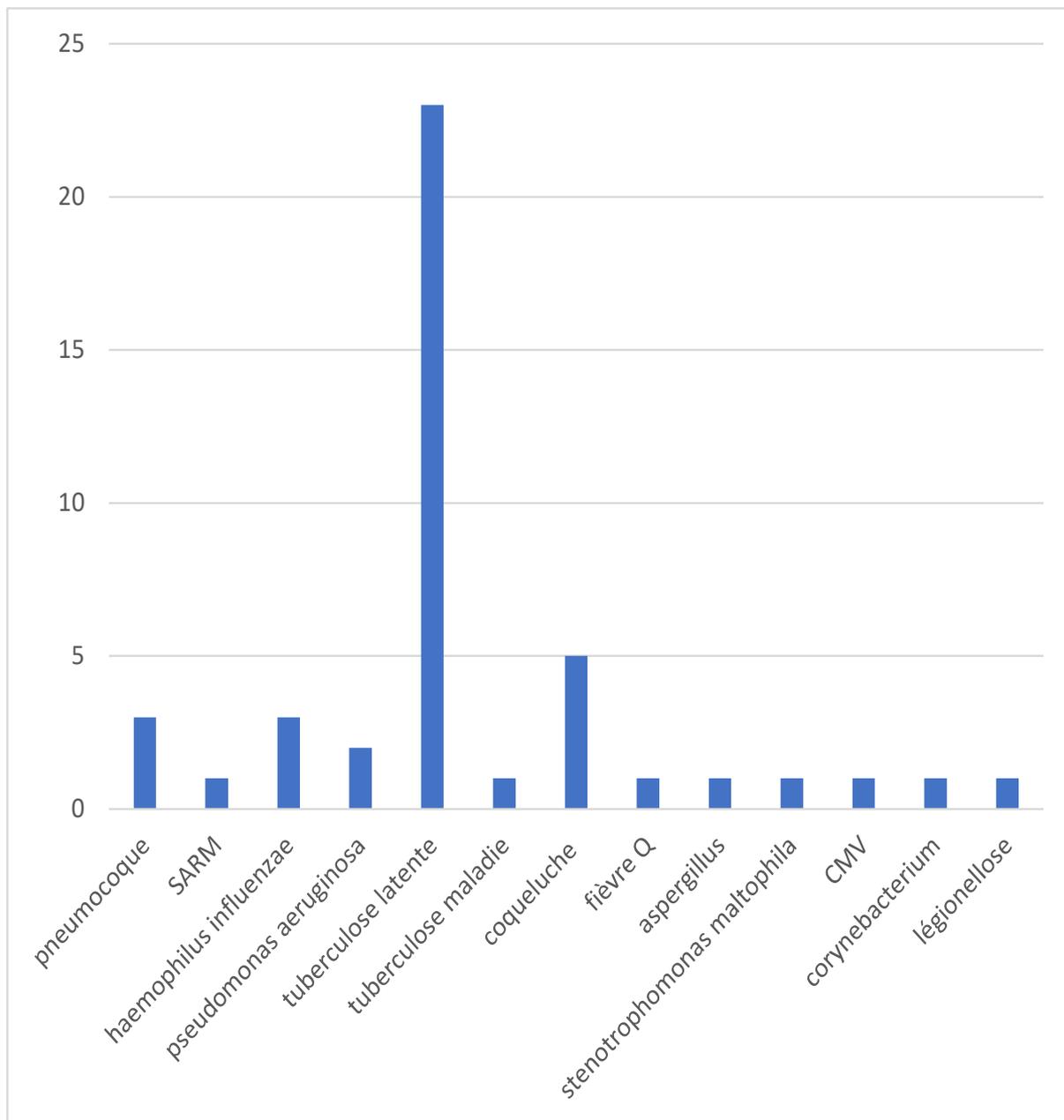
Tableau 6: Description des EFR pathologiques n=69 sur 143 EFR (48,25%)

Syndrome obstructif (VEMS/CV<70%)	34 (49,3%)
Syndrome restrictif (CPT<80% et/ou CV <80%)	21 (30,4%)
Trouble de la diffusion (TLCO/VA<80%)	33 (47,8%)

Nous avons quasiment la moitié des patients avec un trouble ventilatoire obstructif sur les patients ayant eu des EFR pathologiques. Un tiers souffre de trouble ventilatoire restrictif.

Quasiment la moitié des patients ayant des EFR pathologiques a une altération de la diffusion du monoxyde de carbone !

Figure 4 : Germes identifiés parmi les infections pulmonaires retrouvées chez 113 patients



Les infections à germe banal sont retrouvées chez 100 patients (soit 43,5%). Pour 89 patients nous ne connaissons pas le germe incriminé. Le reste des patients soit 11 patients (11%), on retrouve le pneumocoque (3 patients), le SARM (1 patient), l'haemophilus influenzae (3 patients) , la coqueluche (5 patients) et le pseudomonas aeruginosa (2 patients).

Les infections à germe atypique ou opportuniste sont retrouvées chez 28 patients seulement ,soit 12%. Parmi les infections, on retrouve principalement l'infection tuberculeuse latente, classiquement découverte au décours d'un bilan avant une biothérapie grâce qu

Quantiféron, ou à une Introdermoréaction (IDR) chez 23 patients, une tuberculose maladie chez un patient, la fièvre Q chez un patient, la légionellose chez un patient, l'aspergillus chez un patient, le CMV chez un patient, le sténotrophomonas maltophila chez un patient et le corynebacterium chez un patient.

Le quantiféron est positif chez 18 patients dans notre série.

3. Objectif secondaire

Notre objectif secondaire est de déterminer des variables pouvant expliquer notre critère de jugement principal. Nous exposons ici les deux analyses ayant permis d'aboutir au résultat de cet objectif.

ANALYSE UNIVARIEE

Tableau 7: modèle de régression logistique univariée, selon la survenue ou l'absence de survenue d'atteintes respiratoires.

Variable	Absence d'atteintes respiratoires (N =33)	Présence d'atteintes respiratoires (N = 197)	P-value
Age (moy +/- EC)	68,5 +/- 11,0	67,3 +/- 10,6	0,569
Sexe (n, (%))			
<i>Masculin</i>	5 (15,2)	53 (26,9)	0,150
IMC (moy +/- EC)	27,4 +/- 5,0	26,8 +/- 4,8	0,494
Tabac (n, (%))			0,821
<i>Pas de tabac</i>	10 (30,3)	57 (28,9)	
<i>Tabac actif</i>	0	33 (16,8)	
<i>Tabac sévère</i>	9 (27,3)	42 (21,3)	0,022
Comorbidités cardiovasculaires (n, (%))			
<i>Oui</i>	19 (57,6)	130 (66,0)	0,349
Antécédents respiratoires (n, (%))			
<i>Oui</i>	1 (3,0)	30 (15,2)	0,058
Néoplasie (n, (%))			
<i>Oui</i>	5 (15,2)	38 (19,3)	0,573
Ancienneté de la PR (moy +/- EC)	15,7 +/- 10,0	14,7 +/- 11,5	0,637
Connectivité associée (n, (%))			
<i>Oui</i>	5 (15,2)	23 (11,7)	0,572
Atteinte structurale (n, (%))			
<i>Érosions</i>	9 (27,3)	64 (32,5)	0,243
<i>Destructions</i>	4 (12,1)	9 (4,6)	
<i>Érosions + destructions</i>	12 (36,4)	76 (38,6)	
Facteurs rhumatoïdes (n, (%))			
- <i>Oui</i>	17 (51,5)	127 (64,5)	0,406
ACPA (n, (%))			
- <i>Négatif</i>	10 (30,3)	62 (31,5)	0,376
- <i>Entre 1 et 3 fois la norme</i>	6 (18,2)	25 (12,7)	
- <i>Plus de 3 fois la norme</i>	12 (36,4)	105 (53,3)	
Scanner thoracique (n, (%))			
- <i>Oui</i>	6 (18,2)	125 (63,5)	< 0,0001
EFR (n, (%))			
- <i>Oui</i>	10 (30,3)	133 (67,5)	< 0,0001
Corticoïdes (n, (%))			
- <i>Oui</i>	10 (30,3)	91 (46,2)	0,089
MTX / immunosuppresseurs (n, (%))	32 (96,7)	188 (95,4)	0,952
Biothérapies (n, (%))	26 (78,8)	152 (77,2)	0,836

Interprétation : Nous mettons en évidence une différence significative entre le groupe « présence d'atteintes respiratoires » et le groupe « absence d'atteintes respiratoires » pour les variables « tabac », « scanner thoracique » et « EFR ».

Les patients ayant des atteintes respiratoires ont significativement plus de tabagisme actif (16,8% des patients) que les patients n'ayant pas d'atteintes respiratoires (aucun patient). Les patients ayant des atteintes respiratoires ont significativement plus de scanner thoracique (63,5% des patients) que les patients n'ayant pas d'atteintes respiratoires (18,2%). De la même manière, les patients ayant des atteintes respiratoires ont significativement plus d'EFR (67,5% des patients) que les patients n'ayant pas d'atteintes respiratoires (30,3%)

Les autres variables ne présentaient pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

ANALYSE MULTIVARIÉE

Le tableau suivant présente les résultats de l'analyse multivariée, dans laquelle les variables ayant un $p < 0,2$ (« tabac », « antécédents respiratoires », « scanner thoracique », « EFR », « corticoïdes » ainsi que « IMC » (facteur de confusion identifié) ont été incluses :

Variables	p value	Odds ratio	Odds ratio	
			Borne inf. (95%)	Borne sup. (95%)
IMC	0,668	0,976	0,876	1,089
Tabac	0,091	11,589	0,677	198,389
Corticoïdes	0,696	1,273	0,379	4,275
ATCD respiratoire	0,313	4,594	0,238	88,741
Scanner thoracique	0,003	5,774	1,823	18,291
EFR	0,366	1,651	0,557	4,894

Interprétation : Nous mettons en évidence une différence significative pour la variable « scanner thoracique » après ajustement lors de l'analyse multivariée, avec un $p = 0,003$ et un OR = 5,8 [1,8 ; 18,3], signifiant qu'il y a presque 6 fois plus de risque d'avoir une atteinte respiratoire lors d'un scanner thoracique.

Nous observons une légère tendance significative pour la variable « tabac » avec une p value égale à 0,091. Pour cette dernière variable, l'intervalle de confiance de l'Odd ratio très grand met en évidence un manque de puissance (effectif faible avec 76 données manquantes pour la variable « tabac », soit un tiers de l'échantillon).

5. DISCUSSION

Notre étude comporte plusieurs limites liées à son design. Nous avons beaucoup de biais liés au recueil rétrospectif des dossiers, avec des données manquantes.

D'un point de vue méthodologique (43), notre critère de jugement principal est un critère composite. Ce critère est la combinaison de plusieurs critères en un unique critère de jugement.

Les avantages liés à un critère composite sont (43) :

Augmenter la puissance statistique en augmentant le nombre d'événements;
Correspondre à la situation réelle.

Les inconvénients sont(43):

- Rendre difficile l'interprétation du résultat et la comparaison à d'autres études (il faut garder à l'esprit que le critère composite ne pourra être analysé que dans son ensemble).
- Regrouper des événements de gravité différentes (Quantiféron positif et un scanner pathologique);
- Sous-estimer la gravité d'une suite d'événements (si le patient a réalisé un ou plusieurs événements, il ne compte de toute façon qu'une seule fois : ce qui limite l'interprétation d'un lien chronologique entre les différents événements).

Pour les **données démographiques**. Du fait de la législation française qui interdit de connaître l'ethnie des citoyens et donc des patients, nous avons un manque d'informations précieuses. Comme indiqué plus haut, l'ethnie peut être un facteur de risque pour développer une atteinte respiratoire.

Dans les observations médicales, on ne retrouve pas toujours la profession des patients. C'est pourquoi nous n'avons pas étudié le statut socioprofessionnel. Il est bien connu qu'un statut socioprofessionnel faible est un facteur de risque de développement d'atteintes respiratoires. Ces données manquantes sont dommageables pour notre étude.

Dans la littérature, il est retrouvé que le sexe masculin est un facteur de risque de développement de pathologies pulmonaires. Dans notre étude le nombre d'hommes est faible et nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les groupes avec atteinte respiratoire et sans atteinte respiratoire. Le sexe féminin est majoritaire en population générale dans la polyarthrite rhumatoïde, ce qui est également le cas dans notre étude. Concernant le sexe féminin, nous n'avons pas étudié le statut hormonal des patientes. Nous ne savons pas si elles ont allaité leurs enfants. Nous ne savons pas non plus à quel âge les femmes ont eu leur ménopause (une ménopause précoce est un facteur de risque de PR) (5).

L'IMC moyen est de 26. Les IMC sont comparables entre les deux groupes. Il y a un très léger surpoids et pas d'influence de l'obésité dans notre étude, même si l'obésité confère un sur-risque de PR (5).

Concernant les éléments de **description de la polyarthrite rhumatoïde**, nous avons choisi d'étudier l'atteinte structurale, les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-peptides citrullinés. Nous avons exclu de notre analyse le DAS 28 et le statut HLA. Malgré l'absence de DAS 28, utilisé dans les études mais peu dans la pratique courante, nous avons une bonne idée de la

sévérité de la maladie grâce à l'atteinte structurale (destructions et érosions). Le statut HLA est peu recherché au quotidien, c'est pourquoi nous n'avons pas pu l'étudier malgré son grand intérêt pour notre sujet d'étude. Les facteurs rhumatoïdes sont considérés soit négatifs, soit positifs. En revanche, pour les ACPA, nous avons récupéré les valeurs de ceux-ci. Malheureusement, nous avons plusieurs patients avec des ACPA positifs mais dont nous ne connaissons pas la valeur. Ils sont alors classés ACPA faiblement positifs. Nous avons probablement une sous-estimation du nombre d'ACPA fortement positifs. Malheureusement, nous n'avons pas trouvé de différences significatives pour les deux sérologies entre nos deux groupes.

La vaccination anti-grippale et anti-pneumococcique est sous-estimée dans notre population mais nous avons un grand nombre de données manquantes. Il est impossible de conclure sur cette donnée. Pour rappel, la vaccination anti-grippale est recommandée pour tout patient ayant une polyarthrite rhumatoïde et la vaccination anti-pneumococcique pour les patients sous biothérapie. Cependant, dans notre étude, 43% des patients ont eu au moins une infection à germe banal. Il est impossible d'établir le lien entre un manque de vaccination et ces infections. Il faut se mobiliser pour convaincre des patients de plus en plus opposés à la vaccination.

Nos dossiers, étant tous informatisés sur CROSSWAY (le logiciel utilisé au CHU de Limoges) depuis 2003, n'avons pas de données antérieures. Les imageries sont d'accès encore plus restreint car nous n'y avons accès qu'à partir du début des années 2010 en général.

Nous avons un manque d'information et donc des délais faussement rallongés entre le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde et la 1^{ère} imagerie ou le 1^{er} examen d'EFR. C'est pourquoi, nous n'avons pas rentré dans notre analyse statistique les délais d'examens complémentaires. C'est une information précieuse qui aurait pu nous aider à critiquer les pratiques actuelles et les améliorer. Par ailleurs, certains patients ont des suivis pneumologiques en dehors du CHU et ont fait des EFR et des imageries dans d'autres centres. Le nombre de patients ayant fait au moins un scanner thoracique ou ayant eu au moins des explorations fonctionnelles respiratoires est sous-estimé dans notre étude. Malgré cette sous-estimation, nous avons quand même 131 patients ayant eu au moins un scanner thoracique, c'est à dire 57% des patients de notre étude.

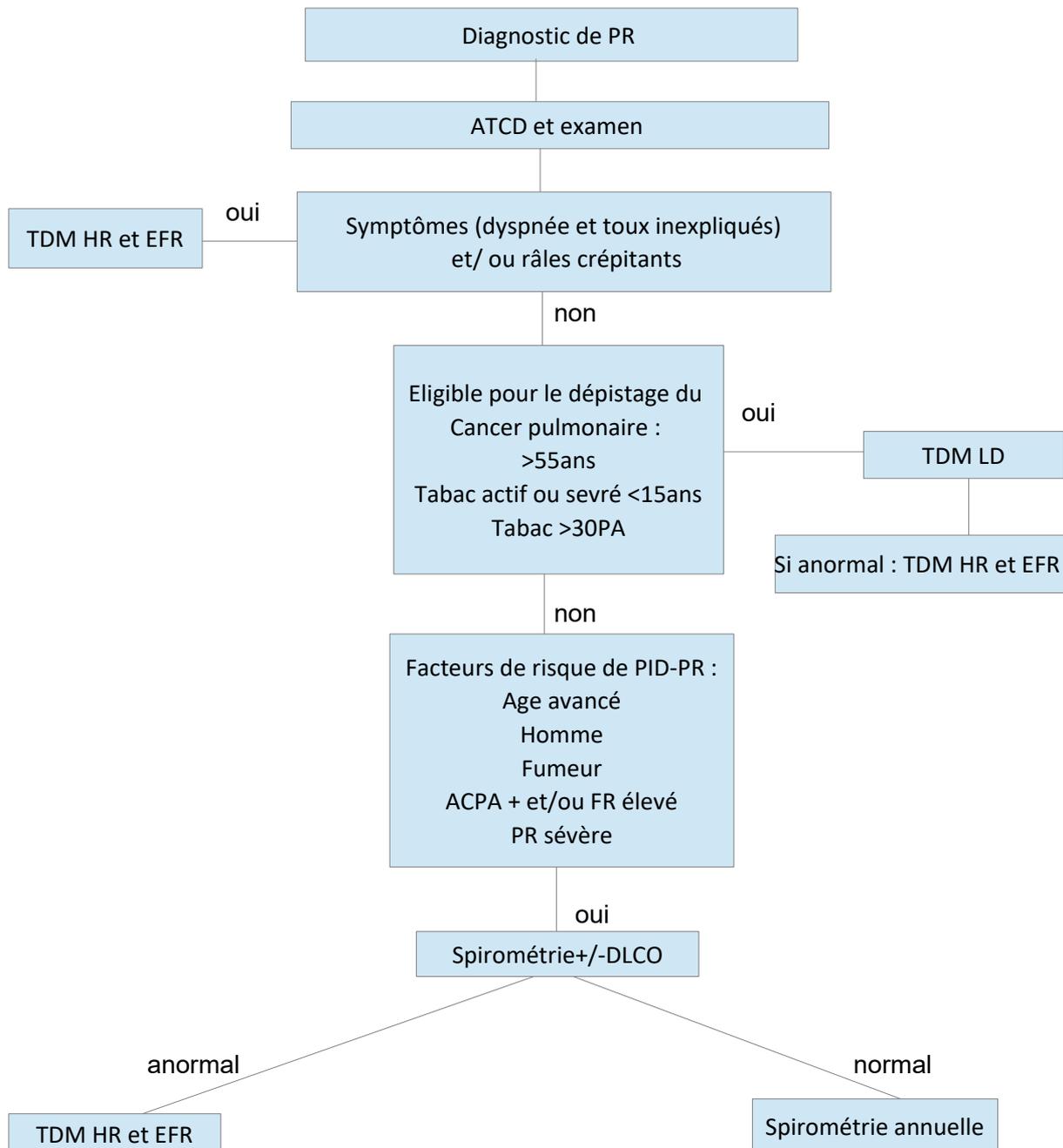
Certains patients n'ont pas de radiographie thoracique dans leur dossier (que se soit sur le PACS ou signalés dans les observations et courriers). Dans les recommandations de la société française de rhumatologie, la radiographie thoracique fait partie du bilan initial de la polyarthrite rhumatoïde. Les radiographies absentes sont pratiquées en externe, car toujours demandées par les rhumatologues dans le bilan initial avant l'instauration d'un traitement.

La radiographie thoracique, très généralement de mauvaise qualité, non analysée par un radiologue le plus souvent, n'est pas prise en compte dans notre étude. Elle est trop souvent considérée comme normale. Certaines radiographies considérées normales, sont anormales avec une lecture d'un pneumologue, avec une hypertrophie hilare ou une trame bronchique marquée. Elle peut aussi être demandée initialement, puis non demandée dans le suivi de la pathologie. La radiographie thoracique ne permet pas de détecter précocement les lésions. Elle est faussement rassurante et d'analyse très difficile.

Le bilan annuel avec radiographies des mains, pieds, articulations douloureuses et radiographie de thorax n'est pas systématiquement retrouvé dans les dossiers, car souvent fait à l'extérieur.

La place du scanner dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde est peu importante dans les recommandations. Il faut avoir des symptômes respiratoires et/ou une radiographie thoracique pathologique et/ou des EFR anormales. Cette place est sous-estimée. Comme cela a été bien démontré dans la littérature, une TDM thoracique sur deux est pathologique, souvent malgré l'absence de symptômes. On retrouve 50% de TDM pathologiques pour 10 à 20% de patients symptomatiques.

Voici une proposition d'algorithme décisionnel pour le dépistage de complications respiratoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Il a le mérite d'exister et il n'est pas inintéressant car il met en évidence le groupe de patients à risque, cependant l'EFR est en retard par rapport au scanner pour la détection des lésions.



Algorithme suggéré, Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Esposito et al (30)
TDM HR : TDM haute résolution

Si l'on compare nos résultats à ceux des différentes études comparées avec l'étude de Zrour (24) et al : Dawson et al (25), Rémy Jardin et al (26), Cortet et al (27), Gabbay et al (28): on retrouve des similitudes.

- L'item *Atteinte interstitielle* correspond à 36% de nos TDM pathologiques, 33% avait été retrouvé dans l'étude de Gabbay.
- L'item *Fibrose* correspond à 8%, ce qui se rapproche des 6% de Gabbay.
- L'item *Bronchectasies* correspond à 41%, c'est dans l'étude de Cortet que l'on retrouve 30,5%, le pourcentage d'atteinte le plus élevé.
- L'item *Emphysème* est à 29%, dans l'étude de Cortet elle est à 25%
- L'item *Atteinte nodulaire* dans notre série est à 33%, elle est retrouvée à 28% dans l'étude de Cortet.
- L'item *Atteinte apicale fibrobulleuse* non retrouvée dans notre étude n'est décrite que dans les études de Dawson et Cortet à hauteur de 8% et de 1,5% respectivement.
- L'item *Atteinte pleurale* est à 15,5%, comparable à l'étude de Rémy Jardin, 16%.
- L'item *Condensation alvéolaire* est à 15,5%. L'étude qui s'en rapprocherait le plus est l'étude de Zrour à 12%.

Nos résultats sont donc cohérents avec la littérature.

De l'intérêt du scanner par rapport à la radiographie thoracique.

L'article de Lioté dans la Revue des maladies respiratoires en 2008 (3) compare la prévalence des manifestations respiratoires estimée avant et après la diffusion du scanner donnent les résultats suivants :

- Voies aériennes : 5% avant TDM contre 30% en moyenne depuis TDM ;
- Nodules 1% avant TDM contre 20% en moyenne depuis TDM ;
- PID : 1-2% avant TDM contre 20% en moyenne depuis TDM ;
- Plèvre : 1-2% avant TDM contre 20% en moyenne depuis TDM ;
- Emphysème : prévalence inconnue avant TDM, à 30% en moyenne depuis TDM.

L'étude de Salaffi et al sur le scanner thoracique haute résolution chez des patients à risque de développer ou ayant une pneumopathie interstitielle diffuse (29) nous met en lumière l'intérêt du scanner thoracique. Il y est souligné qu'avec l'étude de Kim D (31), la PID associée à la polyarthrite rhumatoïde est la deuxième cause de décès chez ces patients après le cancer. La prévalence des PID est de 19%. Cette prévalence est variable d'une étude à l'autre mais classiquement retrouvée autour de 20%. En post mortem, les biopsies ont retrouvé plus de 34% de PID ! (29) Classiquement, la PID de la polyarthrite rhumatoïde est majoritairement représentée par la PIC, qui est difficile à traiter et a un pronostic aussi sombre que la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Le pattern de PIC a le pronostic le plus

sombre avec une survie médiane de 8,27 ans comme la FPI. La PIC est la PID qui répond le moins bien aux traitements en comparaison aux autres patterns. Jacob et al (32) montrent que l'aspect en « rayon de miel » est le plus performant facteur prédictif de mortalité chez les patients ayant une PID.

D'après Park (33) en 2007, le pronostic des PID associées à la polyarthrite rhumatoïde ou aux autres connectivites est meilleur que celui de la FPI.

Concernant la description des différentes pathologies pulmonaires diagnostiquées: pour les pneumopathies interstitielles diffuses, le pattern PIC est prédominant avec 6 patients contre 1 patient pour le pattern PINS. Cette prédominance du pattern PIC est en accord avec la littérature.

L'étude du scanner thoracique est délicate pour faire la différence entre plusieurs types de pathologies interstitielles. Les dossiers de rhumatologie pourraient faire partie des dossiers présentés en discussion multidisciplinaire de Pneumopathies interstitielles diffuses que nous avons à Limoges. Le Pr Laurent, radiologue, de Bordeaux nous donne une aide précieuse dans l'analyse des scanners. C'est pourquoi l'ouverture de ces réunions aux internistes et aux rhumatologues serait intéressante. Certes il est difficile d'en faire tous les deux mois mais nous pouvons imaginer deux ou trois réunions par an!

Les **bronchiectasies** représentent 41% des scanners pathologiques dans notre étude et sont la pathologie la plus représentée avec 17 patients, soit 21% des patients ayant une pathologie respiratoire. Sur Limoges, en pneumologie, nous n'avons pas de staff dédié aux bronchiectasies. Rappelons qu'une petite étude, de Puéchal et al en 1999 (34) a montré un lien entre dilatations de bronches dans la polyarthrite rhumatoïde et la mutation hétérozygote delta F 508 du gène CFTR (16% des patients de cette étude). Y a-t-il un lien entre mucoviscidose et polyarthrite rhumatoïde ? Faut-il faire un test de la sueur pour chaque patient ayant des dilatations de bronches, une autre atteinte évocatrice de pathologie du CFTR et une polyarthrite rhumatoïde ?

Ce qui est décrit dans l'étude de Wilczynska en 2013 (35) est que les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde associée à des bronchiectasies ont un taux de mortalité supérieur à celui des patients porteurs de polyarthrite rhumatoïde sans dilatation de bronches et à celui des bronchiectasies sans polyarthrite rhumatoïde. Il serait peut-être difficile d'organiser cela mais une réunion conjointe rhumatologues, pneumologues et hématologues pourrait éventuellement être instaurée. Les hypogammaglobulinémies des hématologues sont une source importante de bronchiectasies.

Pour les atteintes des **petites voies aériennes**, les bronchiolites, la prévalence y est plus importante sur le scanner haute résolution que sur les explorations fonctionnelles respiratoires pour Perez et al (36) en 1998. Notre étude est peu contributive pour les atteintes des petites voies aériennes car nous n'avons qu'un seul patient porteur de bronchiolite. Il est très probable qu'il y ait un sous-diagnostic du fait de scanners faits seulement en inspiration et non aux deux temps respiratoires. Il faut peut-être sensibiliser nos confrères radiologues sur cette pathologie et l'acquisition du scanner thoracique systématique aux deux temps pour les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde. Il faut également, que nous y pensions plus. En prescrivant des scanners, nous devons préciser sur la demande d'examen l'acquisition aux deux temps respiratoires.

Nous n'avons aucun cas d'atteinte de l'articulation crico-arythénoïdienne, qui est une atteinte

rare mais sévère.

L'**atteinte pleurale** de la polyarthrite rhumatoïde est classiquement retenue dans la littérature. Dans notre étude, nous avons seulement 5 patients. Mais nous retrouvons 9 patients ayant un antécédent de pathologie pleurale. Notre critère composite ne prend pas en compte les antécédents respiratoires. Nous voulions l'analyser comme un éventuel facteur de risque de développement d'une atteinte respiratoire. Cependant il y a quasiment deux fois plus d'atteinte pleurale comme antécédent que comme pathologie respiratoire en cours. Ce n'est pas négligeable. Parmi les antécédents respiratoires, on retrouve 6 infections tuberculeuses latentes et 7 tuberculoses au stade de maladie. Les antécédents de pneumonies sont au nombre de 6. Les autres antécédents, moins nombreux, varient entre 1 et 2 sont l'asthme, les hémoptysies, chirurgie pulmonaire/ lobectomie, malformation pulmonaire, embolie pulmonaire et pneumopathie au méthotrexate. Le nombre total de patients ayant un ou des antécédent(s) respiratoire(s) est de 31.

Aucune **hémorragie intra alvéolaire** n'a été décrite dans notre étude. 5 cas d'hémoptysies sont retrouvés dans notre étude. Nous n'avons pas eu de vascularite pulmonaire malgré deux cas de vascularite rhumatoïde avec atteinte cutanée.

L'**hypertension pulmonaire** est retrouvée chez 6 patients. L'étude du cathétérisme cardiaque droit ne faisait pas partie des données à analyser. Ces hypertensions pulmonaires ne sont diagnostiquées que sur l'échographie cardiaque. Les données de la littérature ne nous donnent pas une prévalence de l'hypertension pulmonaire. Dans nos patients, un seul a une hypertension pulmonaire sans autre pathologie pulmonaire mais ayant des comorbidités cardio-vasculaires. Cette HTAP pourrait être post-capillaire mais nous n'avons pas les données du cathétérisme pour conclure.

Les **nodules rhumatoïdes** sont sous diagnostiqués avec 5 patients seulement d'atteints alors que nous avons une atteinte nodulaire scanographique pour 32 patients! Dans la littérature, on retrouve des différences entre les nodules sur la radiographie, sur le scanner et sur les biopsies pulmonaires. L'étude de Walker en 1968 (38) retrouvait 2 patients sur 516 avec des nodules sur la radiographie thoracique conventionnelle, soit 0,4%. L'étude de Zrour (24), signalée plus haut, retrouve des petits nodules pulmonaires chez 3 patients sur 75, soit 4%. L'étude de Yousem en 1985 (39) sur 40 patients suspects d'avoir une pathologie pulmonaire ayant eu une biopsie pulmonaire, 13 patients avaient des nodules rhumatoïdes (32%). Les nodules rhumatoïdes étaient l'atteinte la plus fréquente. Parmi ces 13 patients, 8 avaient des nodules multiples.

La présence de nodules rhumatoïdes est souvent concomitante à la présence de nodules sous cutanés. Nous n'avons pas étudié volontairement les autres atteintes extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde. Grâce aux avancées thérapeutiques, il y a un net recul de ces manifestations. A noter cependant, deux atteintes de vascularite rhumatoïde ont été observées dans notre étude.

Le **syndrome d'apnées du sommeil** a été diagnostiqué chez 7 patients seulement. **Au total, 8 patients ont bénéficié d'une polygraphie ventilatoire nocturne.** Initialement, nous voulions étudier ce paramètre car les patients porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde ont des

comorbidités cardio-vasculaires. Malheureusement, du fait de faible nombre, nous avons décidé de l'enlever de notre analyse. En revanche, ce peu de données concernant les polygraphies ventilatoires reflète un très probable manque d'information, voire un manque de démocratisation de cet examen auprès des rhumatologues. Le syndrome d'apnées du sommeil est source de lésions endothéliales, d'inflammation systémique. Nous ne pouvons pas répondre sur le lien entre syndrome d'apnée du sommeil et polyarthrite rhumatoïde car non étudié. Une étude sur ce sujet serait intéressante.

Le **cancer pulmonaire** n'est retrouvé que chez un seul patient dans notre étude. Le risque relatif de développer un cancer bronchique est de 1,28 dans une large cohorte du Royaume-Uni chez des patients recevant des traitements type DMARDs (non biologiques), de Mercer en 2013 (22).

Aucun cas d'amylose pulmonaire n'a été retrouvé dans notre étude.

Du fait du risque de pneumopathie interstitielles diffuses, de dilatations de bronches ou d'atteintes bronchiolaires et de cancer, nous pensons qu'un suivi plus rapproché est recommandé par scanner. **D'autant plus, avec nos résultats, nos scanners sont pathologiques pour les trois quarts, ce qui est 1,5 fois plus que dans la littérature !** Ceci nous conforte sur l'utilité du scanner thoracique. Un patient ayant eu un scanner a 6 fois plus de chance qu'on diagnostique une pathologie respiratoire. Favoriser l'emploi du scanner thoracique low dose serait a priori une solution à long terme pour cette population de patients. Même si notre étude est seulement rétrospective, monocentrique, elle pourrait modifier quelques pratiques.

Concernant les **EFR**, nous avons eu l'impression que cet examen était demandé de façon systématique par certains praticiens et non par d'autres. Il faut signaler qu'il n'y a pas de consensus sur la prescription des EFR dans la polyarthrite rhumatoïde. Les EFR pathologiques reflètent une pathologie avancée. C'est pourquoi dans l'arbre décisionnel classique, il faut avoir une atteinte de la fonction respiratoire pour bénéficier d'un scanner thoracique. C'est une aberration car une perte de chance pour les patients !

La répartition des troubles aux explorations fonctionnelles respiratoires est la suivante dans notre étude :

- trouble ventilatoire obstructif est de 49,3% ;
- trouble ventilatoire restrictif est de 30,4% ;
- trouble de la diffusion alvéolo-capillaire est de 47,8%.

Pour Borges et al en 2009 (23), un syndrome restrictif est observé chez 5 à 15% des patients et la baisse de la diffusion alvéolo-capillaire est observée chez plus de 50% !

Les EFR sont retrouvées dans notre analyse multivariée mais n'est pas un facteur de risque après analyse.

La **toxicité médicamenteuse** est très difficile à analyser puisqu'il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patients avec ou sans atteinte respiratoire. L'emploi des biothérapies et du méthotrexate est semblable. Pour les corticoïdes, lors de notre analyse univariée, nous remarquons un taux significativement plus important chez les patients ayant une atteinte respiratoire. L'hypothèse n'est pas retenue lors de notre analyse multivariée.

Un cas de pneumopathie au rituximab est décrite dans notre étude Sept cas de pneumopathies au méthotrexate sont décrits dans notre étude.

Les classes de biothérapies les plus utilisées avant 2019 sont : les anti-TNF alpha chez 103 patients, puis l'anti-IL6 avec 27 patients, les anti-lymphocytes B avec 22 patients et les anti-lymphocytes T avec 16 patients. Sont très peu utilisés: les anti-IL1 avec 3 patients, les anti-JAK et anti-IL 17 avec respectivement 1 patient chacun. L'anti-IL17 ne fait pas partie de l'arsenal classique des biothérapies utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde, il est utilisé dans les rhumatismes psoriasiques. L'anti-JAK est relativement récent, ce qui pourrait expliquer ce chiffre. Avant 2019, 117 patients n'avaient pas eu de biothérapie.

Les classes thérapeutiques utilisées lors de notre étude, en 2019 se répartissent de façon plus homogène : 49 patients pour les anti-lymphocytes T , 47 patients pour les anti-IL6, 46 patients pour les anti-lymphocytes B, 27 pour les anti-TNF alpha et 16 patients pour les anti-JAK. Aucun patient n'a un anti-IL1. En 2019, seuls 65 patients n'ont pas de biothérapie.

Les **infections pulmonaires** à type de bronchites ou de pneumonies à germe banal sont fréquentes, de l'ordre du 43% dans notre étude. Par contre, les infections à germe atypique sont relativement rares puisqu'il n'y a que 12%. Aucune infection à pneumocystis jirovecii n'est retrouvée dans notre population. La prévalence des infections pulmonaires chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde varie d'une étude à l'autre. Certains suggèrent que l'incidence des infections est similaire à la population générale mais il y a une morbi-mortalité plus importante (études de Coyne, 2007 (41) et de Listing, 2013 (42)) Nous sommes agréablement surpris devant le faible nombre d'infections à germe opportuniste. Il y a donc une bonne sécurité avec les traitements actuels et en particulier les biothérapies.

6.CONCLUSION

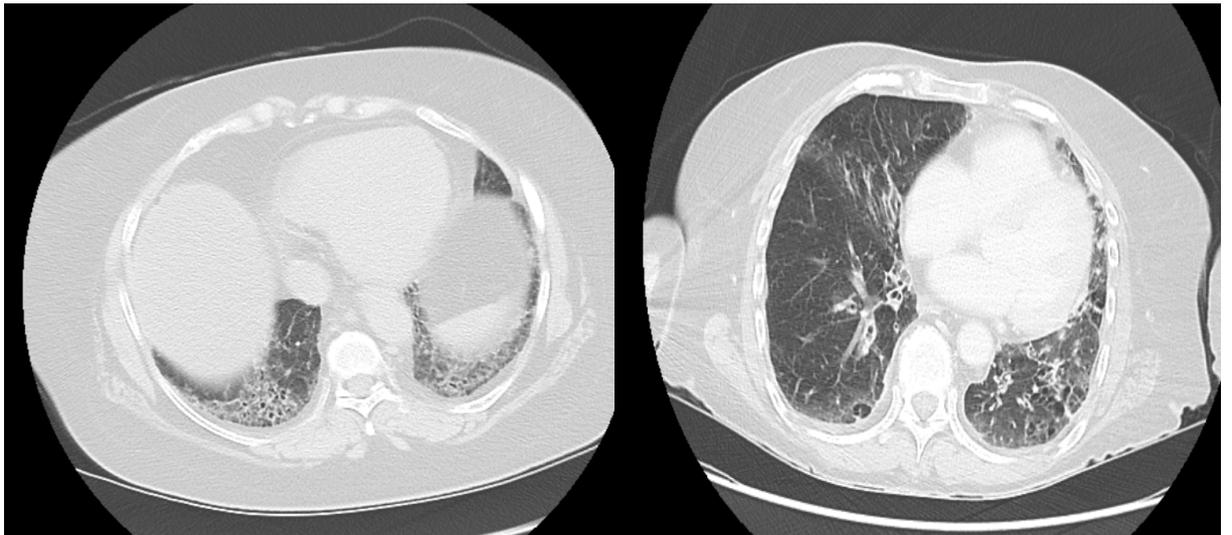
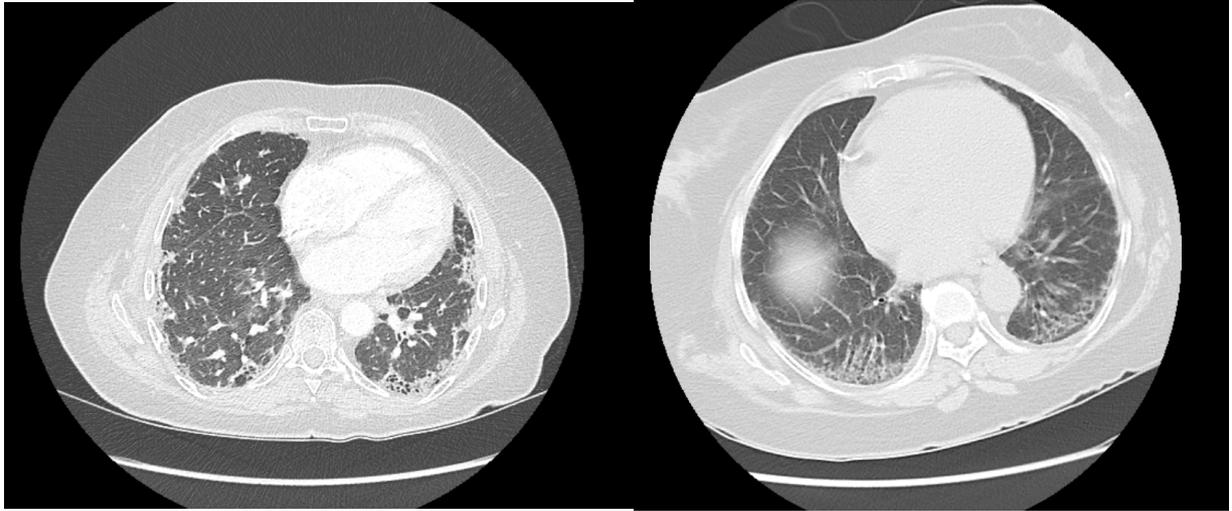
De la difficulté du dépistage ! La pathologie pulmonaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde survient généralement dans les 5 premières années de la maladie et peut même devancer la PR dans 20% des cas. Les symptômes respiratoires peuvent être masqués par les problèmes fonctionnels de ces patients ayant une inflammation articulaire et systémique. Il y a, par conséquent, des retards diagnostiques. Le scanner thoracique doit être régulier et systématique pour dépister le plus rapidement possible des complications pulmonaires et réduire la morbi-mortalité qu'elles occasionnent. Le syndrome d'apnées du sommeil est sous-dépisté, il faudrait le proposer au moins à tous les patients porteurs de comorbidités cardio-vasculaires et en fonction des symptômes que les patients décrivent.

Il faut redoubler d'effort pour les vaccinations anti-grippale et anti-pneumococcique. Les patients de notre cohorte sont sous-vaccinés ! Il est difficile de nos jours de convaincre les patients de l'innocuité et du bénéfice des vaccins, cependant il faut s'y atteler pour diminuer les infections à germe banal. Les infections sont encore trop nombreuses (présentent chez 43% de nos patients).

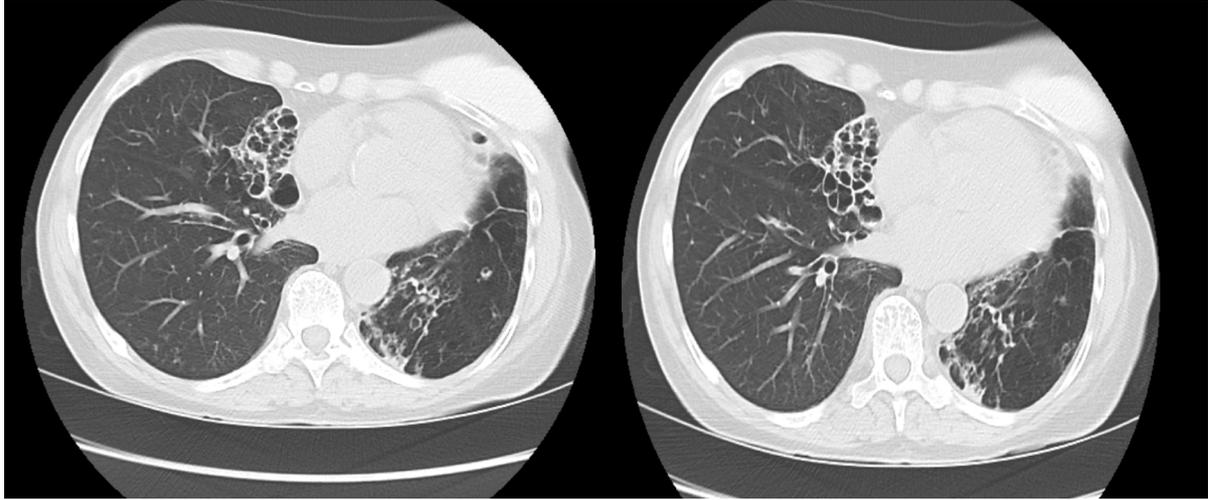
Quant à nous, pneumologues, nous devons chercher une étiologie devant des tableaux respiratoires atypiques, non ou partiellement compris. La recherche de signes extra-pulmonaires n'est pas systématique en dehors des pathologies interstitielles diffuses. Devant une pathologie bronchique, ou pleurale, nous devons rechercher des signes cliniques et biologiques en faveur d'une polyarthrite rhumatoïde.

Une collaboration pneumologues-rhumatologues serait formidable ! Nous pourrions améliorer nos pratiques et les prises en charge de nos patients. C'est pourquoi il faudrait songer à l'organisation de staffs pluriannuels, semestriels par exemple pour débiter!

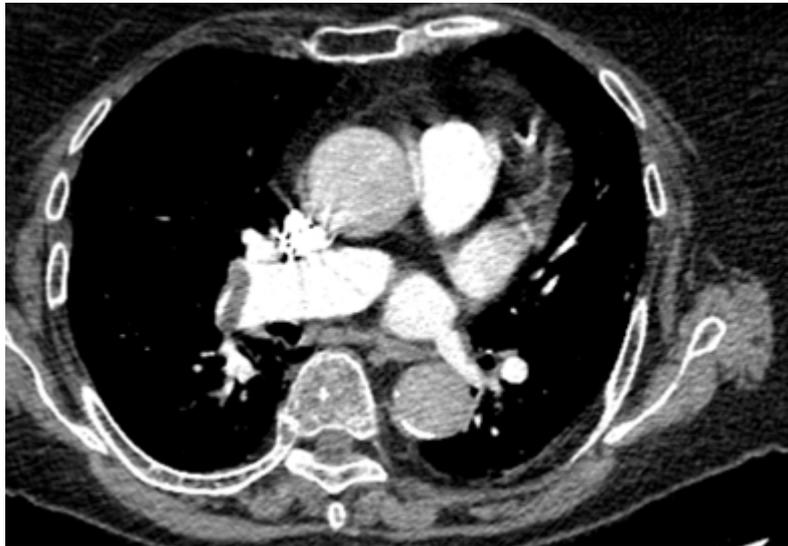
7. ANNEXES



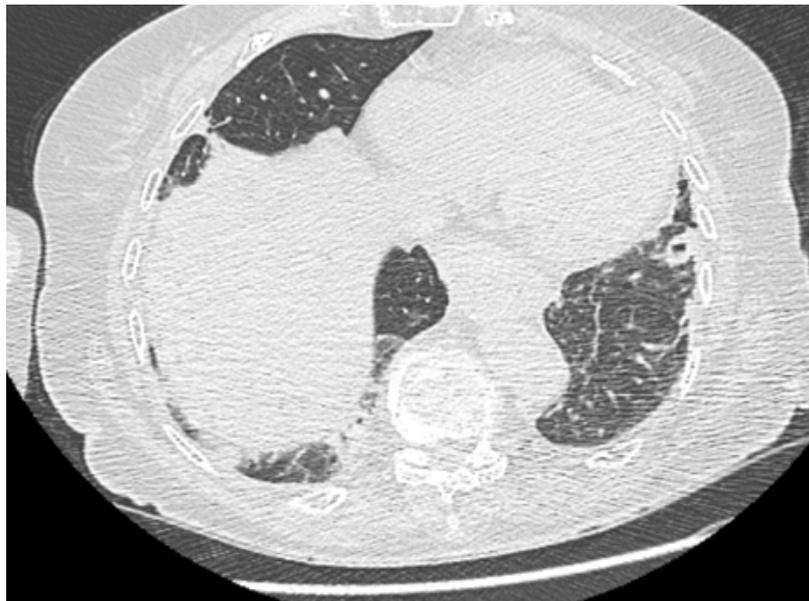
Pneumopathies interstitielles diffuses



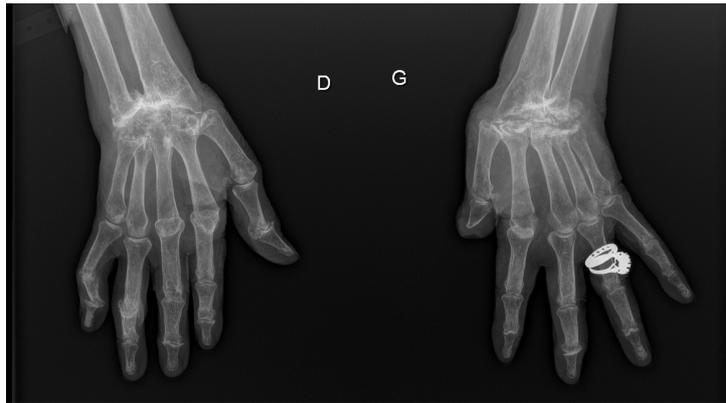
Dilatations de bronches



Embolie pulmonaire



Nodules rhumatoïdes



Atteintes des mains et des pieds

8. BIBLIOGRAPHIE

1. Collège des enseignants de rhumatologie, référentiel du 2ème cycle
2. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells, Makrygiannakis et al, Ann Rheum Dis 2008
3. H. Lioté, Manifestations respiratoires sépecificques de la polyarthrite rhumatoïde, « le poumon rhumatoïde », Revue des Maladies Respiratoires, 2008 ; 25:973-88
4. Atteintes respiratoires de la polyarthrite rhumatoïde, Blin, La lettre du pneumologue, Nov-déc. 2020
5. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis, England et Mikuls, mai 2020, uptodate
6. Pathogenesis of rheumatoid arthritis, Firestein et Guma, mai 2020, uptodate
7. HLA and other susceptibility genes in rheumatoid arthritis, Viatte, mai 2020 uptodate
8. Smoking Increases Rheumatoid Arthritis Susceptibility in Individuals Carrying the HLA-DRB1 Shared Epitope, Regardless of Rheumatoid Factor or Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody Status, Bang, Février 2020, Arthritis and Rheumatology
9. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis, Weyand et al Ann Intern Med.1992
10. Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301 : a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations, van der Woode et al, Arthritis Rheum 2010
11. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis : smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination, Klareskog et al, Arthritis Rheum 2006
12. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis : a systematic review and dose-response meta-analysis, Qin et al Arthritis Res Ther 2015
13. The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity, Scher et al, microbiome BMC, 2016
14. Thèse Foulquier : Genèse des cibles des autoanticorps anti-protéines citrullinées dans le tissu synovial rhumatoïde : peptidyl-arginine désiminases et fibrine citrullinée, 2007
15. Clinical, epidemiological, and histopathological features of respiratory involvement in Rheumatoid Arthritis 2017, Alumno et al.
16. Patterns og interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis, Jorge, Rheumatology 2017
17. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis, Lake, Juillet 2020, uptodate
18. Imagerie des PID des connectivites, connexionPID, Boehringer Ingelheim

19. Overview of lung disease associated with rheumatoid arthritis, Lake, février 2020, uptodate
20. Airway obstruction and rheumatoid arthritis, Vergnenègre et al, Eur Respir J 1997
21. Polyarthrite rhumatoïde, méthotrexate et fibrose pulmonaire : quelles évidences ? Schaller et al, Rev Med Suisse 2010
22. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population, Mercer et al, Rheumatology (Oxford) 2013
23. Atteinte pulmonaire et polyarthrite rhumatoïde, Borges et al, Rev Med Suisse, 2009
24. Corrélations entre la tomodensitométrie thoracique de haute résolution et les données clinicofonctionnelles au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de Saoussen Hassen Zrour et al publiée dans la Revue du Rhumatisme en 2005
25. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests, Dawson et al, Thorax 2001
26. Lung changes in rheumatoid arthritis : CT findings, Rémy-Jardin et al, Radiology 1994
27. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis, Cortet et al, Ann Rheum Dis 1997
28. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis, Gabbay et al, Am J Respir Crit Care Med 1997
29. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis, Salaffi et al, Medicine, sept 2019
30. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Anthony J. Esposito et al, Clin Chest Med, 2019 September
31. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis, Kim et al, Rheumatol Int 2017
32. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease, Jacob et al, Eur Respir J, 2019
33. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia : idiopathic versus collagen vascular disease related subtypes, Park et al, Am J Respir Crit Care Med 2007
34. Increased frequency of cystic fibrosis deltaF508 mutation in bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis, Puechal et al, Eur Respir J, 1999
35. Coexistence of bronchiectasis and rheumatoid arthritis : revisited, Wilczynska et al, Respir Care 2013
36. Airways involvement in rheumatoid arthritis : clinical, functional, and HRCT findings, Perez, Am J Respir Crit Care Med 1998
37. International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. American Thoracic Society/European Respiratory Society, Am J Respir Crit Care Med 2002

38. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis, Walker, Medicine, 1968
39. Lung biopsy in rheumatoid arthritis, Yousem, Am Rev Respir Dis, 1985
40. Obstructive sleep apnea with adult acquired microgathia from rheumatoid arthritis, Am Rev Respir Dis, 1983
41. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis, Coyne, J Rheumatol 2007
42. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis with its comorbidity and treatment, Listing, Rheumatology (Oxford) 2013
43. Réussite à la LCA, 2ème édition, Théo Pezel, 2016
44. MUC5B promoter variant rs35705950 and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease survival and progression, Juge et al, Juillet 2021, Semin Arthritis Rheum
45. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis, Dawson, Am Rheum Dis 2002
46. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis , Gochuico et al, Arch Int Med, 2008
47. Abatacept pour les patients atteints de pneumopathies interstitielle diffuse associée à une polyarthrite rhumatoïde : une étude nationale multicentrique de 263 patients, Carlos Fernandez-Diaz et al, EULAR 2020
48. Kremer et al, Arthritis Rheum 1997
49. Non anti-TNF biologic agents are associated with less marked progression of interstitial lung disease secondary to rheumatoid arthritis, Mena- Vazquez, EULAR 2020

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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Atteintes respiratoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde : état des lieux au CHU de Limoges, étude rétrospective, monocentrique

Introduction : La polyarthrite rhumatoïde est une maladie fréquente. L'atteinte pulmonaire est la 1^{ère} atteinte extra-articulaire et est la 2^{ème} cause de mortalité au cours de polyarthrite rhumatoïde. Il n'y a pas de recommandations quant au dépistage de ces complications pulmonaires malgré l'identification de facteurs de risque.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique sur le CHU de Limoges sur l'année 2019. 230 patients sont inclus. L'objectif principal est de déterminer le pourcentage d'atteintes respiratoires chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde. L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs de risque de développement d'une pathologie respiratoire. Le critère de jugement principal est un critère composite: Pathologie respiratoire et/ ou TDM pathologique et/ou EFR pathologique et/ou infection pulmonaire et/ou quantiféron positif .

Résultat : Nous avons 197 patients ayant une atteinte respiratoire selon notre critère composite, soit 85,7% des patients. L'analyse univariée met en évidence le scanner thoracique, les EFR, les corticoïdes et tabac. Dans l'analyse multivariée, nous avons le scanner thoracique qui multiplie le risque d'atteinte respiratoire par 6.

Discussion : Intérêt du scanner thoracique régulier, systématique.

Conclusion : Améliorer la collaboration pneumologues-rhumatologues pour dépister le plus rapidement possible les complications pulmonaires et améliorer le pronostic de ces patients.

Mots-clés : poumons, polyarthrite rhumatoïde, scanner thoracique

Respiratory damage during rheumatoid arthritis: state of play at Limoges University Hospital, retrospective, monocentric study

Introduction : Rheumatoid arthritis is a common disease. Pulmonary involvement is the 1st extra-articular involvement and is the 2nd cause of death during rheumatoid arthritis. There are no guidelines for these pulmonary complications despite the identification of risk factors.

Material and Method: This is a retrospective, monocentric study on the Limoges University Hospital over the year 2019. 230 patients are included. The main objective is to determine the percentage of respiratory damage in patients with rheumatoid arthritis. The secondary objective is to identify risk factors for the development of respiratory pathology. The primary outcome is a composite endpoint: Respiratory pathology and/or pathological CT and/or pathological EFR and/or lung infection and/or positive quantifier.

Results: We have 197 patients with respiratory impairment according to our composite criterion, or 85.7% of patients. The univariate analysis highlights the chest scanner, EFRs, corticosteroids and tobacco. In the multivariate analysis, we have the chest scanner that multiplies the risk of respiratory damage by 6.

Discussion: Interest of regular, systematic chest CT scan.

Conclusion: Improve the collaboration of pulmonologists and rheumatologists to detect pulmonary complications as quickly as possible and improve the prognosis of these patients.

Keywords: lungs, rheumatoid arthritis, chest CT scan