



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diagnostic et évolution des pneumopathies interstitielles diffuses au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Présentée et soutenue publiquement le 05 Juin 2015 à 18h

Au Pôle Formation

Par Aurélie COTTEREAU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur WALLAERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur FLIPO

Monsieur le Professeur SCHERPEREEL

Madame le Docteur WEMEAU-STERVINOU

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur WEMEAU-STERVINOU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ACPA	Anticorps anti-peptide citrullinés
antiTNF α	Anti tumor necrosis factor alpha
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRP	C-reactive protein
CVF	Capacité vitale forcée
DAD	Domage alvéolaire diffus
DAS 28	Disease Activity Score in 28 joints
DIP	Pneumopathie interstitielle desquamative
DLCO	Diffusion libre du monoxyde de carbone
EFR	Epreuves fonctionnelles respiratoires
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
FR	Facteur rhumatoïde
GAP	Gender Age Physiology
HAQ	Health assessment questionnaire
HR	Hazard ratio
HTP	Hypertension pulmonaire
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
LBA	Lavage bronchiolo-alvéolaire
LIP	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire
MRC	Medical Research Council
PIC	Pneumopathie interstitielle commune
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PO	Pneumopathie organisée
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
T6M	Test de marche de 6 minutes
TDM	Tomodensitométrie
VEMS	Volume expiré maximum seconde
VS	Vitesse de sédimentation

Table des matières

I. Table des matières

Résumé.....	1
Introduction.....	2
A. La polyarthrite rhumatoïde, définition, épidémiologie et traitements à visée rhumatologique.....	2
B. Les atteintes extra-articulaires	6
C. Les atteintes pulmonaires.....	6
D. Poumon et iatrogénie	11
Objectifs	13
Patients et méthodes	14
A. Population de l'étude	14
B. Facteurs de risque, diagnostic, évolution, mortalité	14
1. <i>Caractéristiques cliniques</i>	15
2. <i>Caractéristiques scannographiques</i>	16
3. <i>Caractéristiques fonctionnelles</i>	17
4. <i>Caractéristiques biologiques et histologiques</i>	17
5. <i>Evolution et survie</i>	18
C. Analyse statistique	18
Résultats	19
A. Caractéristiques démographiques	19
1. <i>Dans la population totale</i>	19
2. <i>Dans les sous-groupes PIC et PINS</i>	22
B. Evolution.....	23
1. <i>Dans la population totale</i>	23
<i>Evolution fonctionnelle</i>	24
<i>Evolution Scannographique</i>	25
<i>Survie</i>	25
2. <i>Dans les sous-groupes PIC et PINS</i>	26
C. Facteurs prédictifs de dégradation fonctionnelle et de survie	27
1. <i>Dans la population totale</i>	27
2. <i>Dans les sous-groupes PIC et PINS</i>	30
E. Traitement par Rituximab	31
1. <i>Description clinique des cas</i>	31
2. <i>Description fonctionnelle des cas</i>	33
Discussion.....	35
Conclusion	42
Références bibliographiques.....	43

RESUME

INTRODUCTION. La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique fréquente dont la morbidité est liée à la destruction articulaire engendrée par l'inflammation synoviale et dont la mortalité est causée majoritairement par les manifestations extra-articulaires. Parmi celles-ci, les lésions pulmonaires ont une prévalence de 15 à 50%. Ce travail a pour objectif d'étudier les caractéristiques des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) au cours de la PR, d'en analyser l'évolution et les facteurs pronostiques et d'évaluer l'impact des thérapeutiques rhumatologiques sur les lésions interstitielles.

METHODES. Une étude rétrospective multicentrique a été menée sur 49 patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) en lien avec la PR. Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux, analysant les informations cliniques, scannographiques, fonctionnelles et biologiques au diagnostic de PID et au cours de l'évolution. La survie et les facteurs qui lui sont associés ont également été analysés. L'évolution sous traitement par un anticorps monoclonal, le rituximab, a été analysée sur cinq cas.

RESULTATS. Dans notre population, les lésions étaient préférentiellement de type PIC (pneumopathie interstitielle commune). La médiane de survie était de 65 mois. Le pronostic était médiocre avec une survie à 10 ans de 44% et était conditionné par la survenue d'une dégradation fonctionnelle, définie comme une diminution d'au moins 10% de la CVF et/ou d'au moins 15% de la DLCO. Les autres facteurs associés à la mortalité étaient le sexe féminin et la dyspnée d'intensité élevée. L'étude des caractéristiques de 5 patients traités par rituximab au cours de la maladie rhumatologique n'a pas permis de définir un profil de réponse interstitielle au traitement.

CONCLUSION. Cette étude met en valeur la nécessité d'un suivi respiratoire rapproché des patients atteints de PID sur PR afin d'identifier les patients présentant une dégradation fonctionnelle, dont le pronostic est péjoratif. Une prise en charge spécifique de ces patients devrait alors être instaurée.

INTRODUCTION

A. La polyarthrite rhumatoïde, définition, épidémiologie et traitements à visée rhumatologique.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique, caractérisée par une inflammation du liquide synovial articulaire responsable d'une destruction articulaire symétrique menant souvent à une déformation articulaire. Les conséquences de la maladie peuvent être graves, tant sur le plan physique et fonctionnel que sur le plan psychologique et socio-professionnel. Elle affecte 1 % de la population adulte en Europe. En France, la prévalence est de 0,31% et son incidence est estimée à 300 000 cas. Son pic de prévalence est atteint entre la quatrième et la sixième décennie et le sex-ratio est de 5,66 femmes pour 1 homme (1). D'après le recensement des déclarations annuelles à la Sécurité Sociale au titre des Affections de Longue Durée (tableau n°30), il ne semble pas y avoir de modification de l'incidence de la PR en France sur les dernières décennies mais d'autres études européennes semblent noter une décroissance de l'incidence de celle-ci (2). L'espérance de vie des patients atteints de PR semble réduite de 5 à 10 ans et une surmortalité serait imputable à la PR (environ + 50% après 17 ans d'évolution chez les hommes, +30% après 27 ans d'évolution chez les femmes, (3)).

La physiopathologie de la PR est encore incomplètement élucidée. Chez les sujets génétiquement prédisposés (HLADR1 ou DR4), certaines stimulations antigéniques virales (Epstein Barr Virus, parvovirus, rétrovirus...) ou bactériennes (mycobactéries) pourraient être à l'origine d'une activation de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages...) et d'une réponse inflammatoire augmentée. La présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4 par les cellules présentatrices d'antigènes est responsable du déclenchement d'une cascade de réactions entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1, l'interleukine 6 ou encore le tumor necrosis factor α (TNF α) et d'enzymes protéolytiques responsables de la destruction articulaire. Cette réaction immunitaire exagérée a lieu au sein de la membrane synoviale, délimitant l'articulation. A l'état basal, celle-ci est pauvre en cellules. Lorsqu'elle est inflammatoire, elle s'épaissit et se charge en agrégats lymphoïdes composés de lymphocytes T et B et en macrophages. Elle devient riche en cytokines favorisant l'angiogénèse et la prolifération synoviale, entraînant ainsi le recrutement des cellules de l'inflammation, l'entretien d'une synovite chronique et la destruction articulaire.

Les manifestations initiales de la PR sont articulaires dans 70% des cas. Le diagnostic doit être évoqué devant une arthrite touchant au moins deux articulations et repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. L'American College of Rheumatology décrit en 1987 une série de critères cliniques et biologiques, révisés en 2010, permettant le diagnostic de PR au stade symptomatique de la maladie comme au stade plus précoce et pauci-symptomatique (4). Ces critères incluent des éléments cliniques (nombre et localisation des articulations inflammatoires, durée d'évolution de la symptomatologie), biologiques (facteur rhumatoïde FR, anticorps anti-peptides citrullinés ACPA et marqueurs biologiques d'inflammation comme la vitesse de sédimentation VS ou la c-reactive protein CRP) (figure 1). Une radiographie des articulations doit être réalisée, permettant parfois un diagnostic

précoce même en l'absence des autres critères. En effet, une érosion radiologique, si elle est typique, conduit au diagnostic de PR. Elle est définie comme une atteinte structurale de 3 des articulations suivantes : métacarpophalangiennes, métatarsophalangiennes, poignets ou interphalangiennes proximales.

Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations (grosses articulations non comptées)	2
4-10 petites articulations (grosses articulations non comptées)	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologie (0-3)	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR faiblement positif (1 à 3 × normale) ou ACPA faiblement positif (1 à 3 × normale)	2
FR fortement positif (> 3 × normale) ou ACPA fortement positif (> 3 × normale)	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammatoire (0-1)	
CRP normale et VS normale	0
CRP anormale ou VS anormale	1

Figure 1 : Critères diagnostiques de PR, adapté des recommandations de la Société Française de Rhumatologie et selon l'American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism, 2010 (4).

La sévérité de la maladie est évaluée à 3 niveaux :

- l'évolution des lésions structurales : érosions osseuses, indices biologiques (FR, ACPA et marqueurs inflammatoires)
- le handicap fonctionnel par les scores d'activité comme le *Disease Activity Score in 28 joints* (DAS28) et l'indice *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)
- les manifestations systémiques éventuelles

L'évolution de la maladie, en l'absence de traitement, aboutit plus ou moins rapidement à la destruction articulaire entraînant une impotence fonctionnelle variable. De nombreuses études montrent l'intérêt d'un traitement précoce de la maladie. L'instauration d'un traitement au cours de la « fenêtre d'opportunité » augmente la réponse au traitement et ralentit la progression de la maladie. La Société Française de Rhumatologie (5) préconise un traitement dès le diagnostic, basé en première intention sur le méthotrexate en monothérapie. Une corticothérapie systémique peut éventuellement être associée dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond. En cas de contre-indication au méthotrexate, celui-ci peut être substitué par du léflunomide ou sulfasalazine. En seconde intention ou en cas de facteurs de mauvais pronostic (atteinte structurale, activité clinique et/ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR et/ou ACPA), une biothérapie peut être associée :

- anti-TNF α (étanercept, adalimumab , golimumab, certolizumab-pégol)
- immunomodulateur de co-stimulation (abatacept)
- anticorps monoclonaux : anti CD20 (rituximab), inhibiteur de l'interleukine 6 (tocilizumab)

L'arrivée des biothérapies a modifié le pronostic rhumatologique des patients, permettant une amélioration clinique et pronostique, avec notamment une diminution des marqueurs inflammatoires et une amélioration des scores d'activité et de retentissement fonctionnel de la

maladie (6). Le rituximab semble avoir une activité anti-inflammatoire, inhibant la destruction structurale et permettrait une amélioration durable des scores de qualité de vie, seul ou en association avec les autres thérapeutiques classiques (7).

B. Les atteintes extra-articulaires

Les manifestations viscérales de la PR ne sont pas rares (50% des cas) et peuvent être synchrones ou non du diagnostic articulaire. Les atteintes peuvent être pulmonaires, cutanées (nodules rhumatoïdes), vasculaires (atteignant surtout les artérioles), neuro-musculaires (par irritation ou compression nerveuse, myalgies), hématologiques (anémie, syndrome de Felty, lymphocytose...), cardiaques (péricardite, insuffisance aortique), rénales (amylose, glomérulonéphrite), oculaires (sclérite, épisclérite), dermatologiques (syndrome des ongles jaunes, érythème vermillon). Le syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquemment associé à la PR bien que souvent pauci-symptomatique.

C. Les atteintes pulmonaires

Parmi les atteintes viscérales de la PR figurent les atteintes pulmonaires. La PR peut se manifester dans les différents compartiments de l'appareil respiratoire sous la dénomination commune de « poumon rhumatoïde » : atteinte des voies aériennes (bronchiolite, bronchectasies...), de la plèvre (pleurésie lymphocytaire, empyème aseptique, ...), du compartiment interstitiel ou du parenchyme pulmonaire (nodules). Les manifestations pulmonaires de la PR sont responsables de 10 à 30% de la mortalité des patients atteints de

PR et constituent donc, avec les atteintes cardio-vasculaires, les formes sévères de la maladie rhumatoïde (8,9).

La prévalence des atteintes interstitielles pulmonaires est estimée entre 19 et 58% des patients atteints de PR (10–12) et le pic de prévalence se situe entre 50 et 60 ans. Elles sont la cause d'une morbi-mortalité accrue chez les patients atteints de PR (8); dans la cohorte de Koduri *et al.*, 6% de la mortalité des 1460 patients inclus était imputable à l'atteinte interstitielle, avec une médiane de survie de trois ans (13). Le mauvais pronostic de ces atteintes est en partie dû à la difficulté d'un diagnostic précoce (33% de lésions asymptomatiques (12)) et d'un diagnostic étiologique. L'étude rétrospective d'Olson *et al.*, montre une mortalité croissante des sujets atteints de pathologie interstitielle sur PR alors que la mortalité de la PR seule est en déclin sur la période 1988-2004 (14). L'atteinte articulaire précède souvent l'atteinte respiratoire de plusieurs années. Cependant, au cours d'une étude prospective incluant 36 patients, 58% des cas ont présenté au stade précoce de la maladie articulaire (moins de 2 ans après le début de la maladie), une symptomatologie clinico-biologique et/ou radiologique compatible avec une atteinte interstitielle. Nombreuses sont les équipes qui se sont attachées à définir des facteurs de risque de survenue des atteintes interstitielles dans ce contexte. En plus d'être un facteur de sévérité, le tabagisme est l'un des facteurs de risque majeur de développement d'une PID (15), avec la présence d'un taux élevé de facteur rhumatoïde (16), d'ACPA (17,18), un polymorphisme génétique HLA-B40 ou HLA-B54. Le sexe féminin et la durée de la maladie rhumatoïde sont aussi des facteurs favorisant le développement d'une PID (12).

La dénomination de PID recouvre une pathologie variée tant dans sa présentation que dans son pronostic. La classification des PID idiopathiques peut être appliquée dans les formes de PID associées aux connectivites. La classification des PID idiopathiques a été

établie en 2000 puis révisée en 2012 (19). Plusieurs lésions ou « patterns » ont été définis sur les plans histologique (et scannographique) :

- la pneumopathie interstitielle commune (PIC)
- la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)
- la pneumopathie organisée (PO)
- le dommage alvéolaire diffus (DAD)
- la pneumopathie interstitielle desquamative (DIP)
- la bronchiolite respiratoire
- la pneumopathie interstitielle lymphocytaire (LIP)
- la fibro-élastose pleuro-pulmonaire

Pour chaque pattern histologique (ou radiologique) correspondent plusieurs entités cliniques : idiopathique ou secondaire. Ainsi, un aspect scannographique de PIC (ou des lésions histologiques de PIC) se retrouve à la fois dans la fibrose pulmonaire idiopathique et dans l'asbestose, dans certaines pneumopathies d'hypersensibilité ou dans certaines atteintes de la polyarthrite rhumatoïde. Un aspect de PINS peut se rencontrer dans la maladie idiopathique du même nom (PINS idiopathique) mais aussi dans certaines atteintes pulmonaires de connectivites, de pneumopathies médicamenteuses ou de pneumopathies d'hypersensibilité. C'est à l'issue d'un dialogue entre clinicien, radiologue et éventuellement anatomopathologiste que naît un diagnostic précis de PID. La reconnaissance des différents patterns est essentielle au diagnostic étiologique et à l'établissement d'un pronostic. Dans les formes idiopathiques par exemple, la distinction selon ces patterns mène à un spectre de pathogénicité large : de la pneumopathie interstitielle desquamative, réversible après sevrage tabagique à la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), maladie rapidement évolutive sans traitement efficace.

La définition de la PIC a été récemment revue par l'American Thoracic Society et l'European Respiratory Society (19). En tomодensitométrie, elle est caractérisée par la présence de réticulations, de kystes associés ou non en rayon de miel et éventuellement de bronchectasies de traction. La topographie est sous-pleurale, à prédominance basale. Leur association permet alors la classification en PIC certaine, possible ou non compatible. Lorsque le diagnostic ne peut être établi par scanner thoracique, la biopsie pulmonaire permet la recherche des foyers fibroblastiques caractéristiques de la maladie, composés de myofibroblastes et d'une matrice myxoïde, disposés parallèlement à l'épithélium alvéolaire, lui-même métaplasique ou constitué de pneumocytes de types II hyperplasiques. Ces foyers fibroblastiques sont capables d'une production de collagène accrue responsable d'une fibrose parfois mutilante, c'est le rayon de miel. La distribution est hétérogène et l'évolution se fait vers la fibrose débutant en périphérie des lobules et le long de la plèvre viscérale. Sur un même territoire cohabitent des lésions d'âges différents. L'hétérogénéité des lésions dans le temps et dans l'espace, est l'une des caractéristiques principales de PIC. L'analyse anatomo-pathologique fine permet parfois de distinguer la PIC idiopathique de la fibrose pulmonaire idiopathique de la PIC secondaire, notamment au cours de la polyarthrite rhumatoïde. En effet, au cours de celle-ci, il existerait une composante inflammatoire plus intense et parfois des follicules lymphoïdes (20). La sensibilité scannographique (90 à 100%, (21)) permet souvent de sursoir à la biopsie pulmonaire chirurgicale dont la morbi-mortalité en fait un geste diagnostique de seconde intention.

La PINS est un autre pattern majeur de PID. Elle est définie sur le scanner par une lésion prédominante, le verre dépoli. Y sont associés d'autres lésions sémiologiques, épaississements péri-broncho-vasculaires, opacités en bandes, réticulations... La caractéristique histologique majeure est la présence homogène de lésions inflammatoires, sans rayon de miel.

Dans les formes idiopathiques, la distinction de ces deux patterns de PID est essentielle d'un point de vue pronostic et thérapeutique. La fibrose pulmonaire idiopathique est de pronostic très sombre avec une médiane de survie entre 3 et 5 ans (22,23) Son traitement repose sur des molécules antifibrotiques (Pirfénidone (24,25), Nintédanib (26)). Les traitements anti-inflammatoires ou immunomodulateurs jusqu'à présent essayés se sont avérés inefficaces (27,28): corticoïdes (29,30), cyclophosphamide (31), azathioprine (32), anti TNF (33), interféron gamma 1b (34)... La PINS idiopathique est de meilleur pronostic. Flaherty *et al.* ont décrit une survie très nettement diminuée dans les FPI par rapport aux PINS idiopathiques (HR=3.5, 95% CI 1.59 to 7.71, log rank $p=0.001$, figure 2). La survie à 5 ans des PINS idiopathiques est estimée à plus de 80% (35). Il existe cependant des formes plus graves, répondant moins bien au traitement et dont l'évolution est plus proche de celle de la FPI (36) .

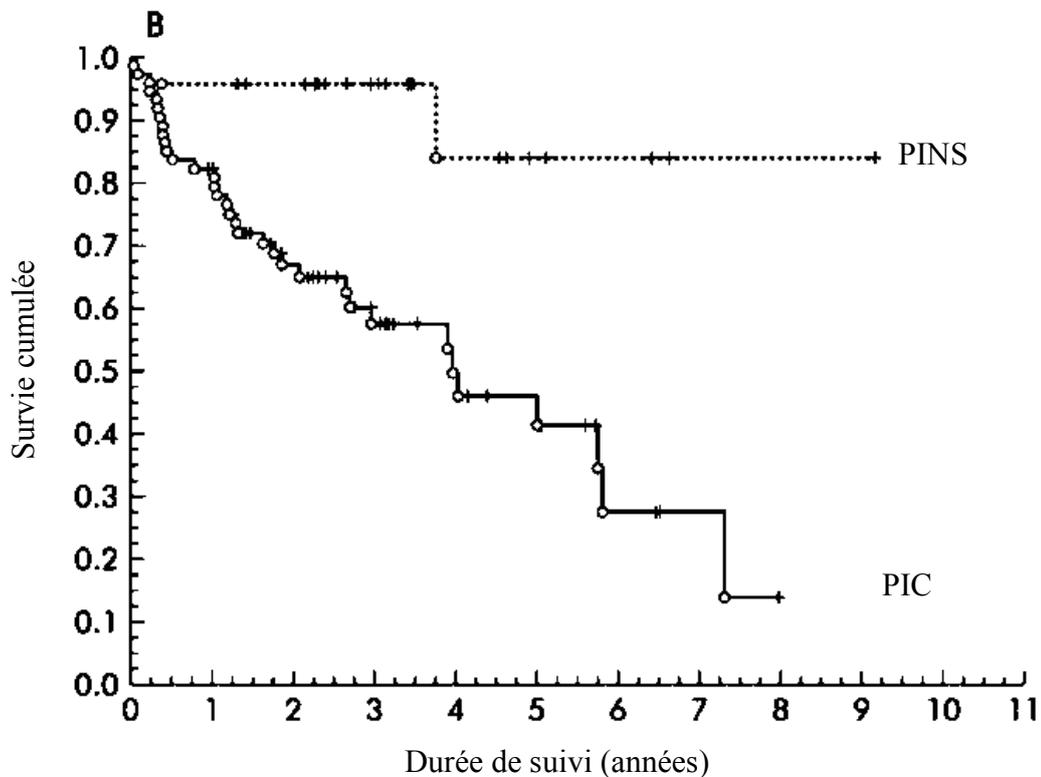


Figure 2 : Survie des PIC et PINS idiopathiques, adapté de Flaherty *et al.* (37), 2003

Les formes secondaires de PID semblent de meilleur pronostic que les formes idiopathiques. Song *et al.*, ont décrit une population de 84 patients atteints de connectivites avec une PIC prouvée histologiquement, dont la médiane de survie est significativement supérieure à une population de fibrose pulmonaire idiopathique (52 contre 41 mois, $p=0,015$) (38). De même, dans l'étude de Rajasekaran, la survie est meilleure dans les formes secondaires de PID que dans la FPI (39). Cependant, cette constatation est remise en cause par l'étude cas-témoin de Hamblin ne trouvant pas de différence significative de survie entre les formes secondaires et les formes primitives de PIC, comme si, le type de lésion était plus déterminante pour le pronostic que l'étiologie (40).

Parmi les connectivites, la PID associée à la PR semble de moins bon pronostic que les PID des autres connectivites. Ceci peut en partie être expliqué par le fait que les PID associées aux connectivites sont préférentiellement de type PINS, dont le pronostic est plus favorable avec une meilleure réponse au traitement cortisonique et immunosuppresseur. Cependant, Moua et son équipe ont montré une survie inférieure dans les PIC secondaires à la PR comparativement aux PIC secondaires à d'autres connectivites (sclérodermie systémique, dermatopolymyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren, connectivites indifférenciées), suggérant un effet péjoratif propre (41).

D. Poumon et iatrogénie

La distinction n'est pas aisée entre atteinte d'origine rhumatoïde et atteinte iatrogène par les traitements rhumatoïdes fréquemment utilisés. En effet, la plupart des molécules utilisées

dans le traitement de la PR peuvent être associées à une toxicité, notamment pulmonaire. En cas d'apparition d'une PID, la distinction entre pneumopathie médicamenteuse ou propre à la PR est difficile mais nécessaire. Le méthotrexate, par exemple, est le traitement de première intention de la maladie rhumatoïde. Analogue de l'acide folique, il peut être responsable de pneumopathies interstitielles aiguës ou subaiguës, parfois fatales (42,43). La préexistence d'une pneumopathie interstitielle comme facteur favorisant, est très controversée. De même, les autres traitements de la PR ont été incriminés dans le déclenchement ou l'aggravation de maladies pulmonaires interstitielles et leur implication doit systématiquement être recherchée en cas d'évolution défavorable. Le site internet « Pneumotox.com », en répertoriant l'ensemble des molécules rapportées comme pneumotoxiques et le type d'atteinte décrite est d'une aide précieuse (44). Les traitements de la maladie rhumatoïde peuvent également être la cause d'infections pulmonaires opportunistes, et particulièrement les antiTNF α , par l'immunodépression cellulaire induite, accroissant le risque de tuberculose ; et le méthotrexate augmentant notamment le risque de pneumocystose. Une enquête clinico-biologique méticuleuse s'avère donc nécessaire pour ne pas se méprendre entre un processus infectieux et une pneumopathie interstitielle rhumatoïde.

OBJECTIFS

Au cours de cette étude observationnelle, nous nous sommes intéressés aux patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse sur un terrain de polyarthrite rhumatoïde.

Nos objectifs étaient de déterminer les caractéristiques cliniques, scannographiques et fonctionnelles de ces patients au diagnostic, d'analyser l'évolution et d'évaluer le pronostic à court et long terme. Enfin, nous avons étudié l'impact des thérapeutiques par anticorps monoclonaux sur la pathologie interstitielle.

PATIENTS ET METHODES

A. Population de l'étude

Cette étude rétrospective a été menée sur la base des dossiers médicaux et des courriers des sujets inclus. Les sujets ont été recrutés par le biais des pneumologues libéraux de la région Nord-Pas-de-Calais et des pneumologues hospitaliers des centres hospitalo-universitaires de Lille, de la Pitié Salpêtrière à Paris, et de Bruxelles, ainsi que des centres hospitaliers de Tourcoing, Roubaix, Valenciennes, Béthune, Saint-Philibert, et de Boulogne-sur-Mer.

Les sujets atteints de PR présentant une atteinte interstitielle pulmonaire ont été recrutés et les données de leurs dossiers médicaux analysées.

Le recueil des données a été réalisé avec l'accord du Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle (CEPRO 2012 009) de la Société Française de Pneumologie permettant l'analyse rétrospective des données de maladies pulmonaires rares.

B. Facteurs de risque, diagnostic, évolution, mortalité

Les données ont été recueillies par consultation rétrospective des dossiers médicaux. Elles concernaient d'une part le terrain (antécédents familiaux de maladie auto-immune, antécédents personnels notamment de syndrome de Gougerot-Sjögren et de pathologie

pulmonaire) et d'autre part les facteurs de risque potentiels (sexe, tabac, sérologies rhumatoïdes, anticorps anti-peptides citrullinés, durée de la maladie rhumatoïde).

Les données cliniques, scannographiques, fonctionnelles et biologiques ont été recueillies lors du premier bilan pneumologique considéré comme T0.

L'évolution a été jugée sur les mêmes données et sur la mortalité, recueillies six mois, un an, deux ans, cinq ans et dix ans après le premier bilan.

1. Caractéristiques cliniques

Le profil clinique des sujets incluait l'historique de traitement de la polyarthrite rhumatoïde et les signes fonctionnels respiratoires :

- la dyspnée et son intensité selon la classification Medical Research Council (MRC),
 - Stade 1 : légère : la dyspnée apparaît à la marche rapide en terrain plat ou en côte légère
 - Stade 2 : modérée : la dyspnée apparaît à la marche à plat plus rapidement que pour quelqu'un du même âge
 - Stade 3 : sévère : le périmètre de marche est inférieur à 100 mètres obligeant le patient à s'arrêter après quelques minutes de marche
 - Stade 4 : très sévère : la dyspnée apparaît au repos ou pour les efforts d'habillage, ne contraignant le patient à rester à son domicile
- la toux,
- la douleur thoracique,
- l'hémoptysie,
- et les données de l'auscultation pulmonaire.

2. Caractéristiques scannographiques

Chaque sujet avait bénéficié lors du premier bilan pneumologique d'un scanner thoracique avec ou sans injection de produit de contraste, en coupe fines, en fenêtres parenchymateuse et médiastinale. L'interprétation des tomodensitométries (TDM) a été réalisée par deux lecteurs différents, pneumologues, sur quatre niveaux de coupe :

- niveau 1 : l'origine des gros vaisseaux thoraciques
- niveau 2 : la carène
- niveau 3 : intermédiaire entre le niveau 2 et le niveau 4
- niveau 4 : à l'apparition de la coupole diaphragmatique droite

Sur chaque niveau de coupe était évaluée l'extension de la pneumopathie interstitielle diffuse (en pourcentage de parenchyme pulmonaire), la lésion élémentaire prédominante, les lésions sémiologiques présentes et leur topographie. Un score a été établi pour d'évaluation tomodensitométrique. Il comportait 2 volets.

Le volet 1 définissait le « score lésionnel » évalué sur l'ensemble des 4 coupes et noté sur 4 points :

- 1 : quelques réticulations
- 2 : réticulations, kystes, verre dépoli
- 3 : bronchectasies de traction
- 4 : rayon de miel

Le volet 2 établissait un « score d'extension » sur 16 points en additionnant les points des 4 niveaux de coupe selon le score suivant :

1 : < 25%

2 : 25 -49 %

3 : 50-74%

4 : \geq 75%

L'existence d'un gradient de lésions baso-apical a été noté. S'il était possible, les patterns de PIC et de PINS ont été reconnus.

3. Caractéristiques fonctionnelles

Chaque sujet avait bénéficié lors du premier bilan pneumologique d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) de repos comportant une spirométrie (volume expiratoire maximal seconde VEMS, capacité vitale forcée CVF et rapport de Tiffeneau), une pléthysmographie avec capacité pulmonaire totale (CPT) et capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, étudiée en apnée), en valeurs absolues et en pourcentages de la théorique (obtenus à partir des standards établis en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie) (43). Les caractéristiques du test de marche de 6 minutes (T6M) étaient recueillies.

4. Caractéristiques biologiques et histologiques

Les données du lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) et le compte-rendu d'anatomo-pathologie a été étudié concernant les biopsies pulmonaires chirurgicales.

5. Evolution et survie

La dégradation respiratoire a été définie par le déclin d'au moins 10% de la CVF et/ou d'au moins 15% de la DLCO.

Une aggravation tomodensitométrique était considérée comme significative si le score lésionnel était augmenté d'un point et / ou si le score d'extension était augmenté d'au moins un point sur au moins 2 coupes dans le volet extension. Une amélioration tomodensitométrique significative était définie par une diminution d'un point du score lésionnel et/ou d'un point au moins sur 2 coupes du score d'extension.

La durée de suivi a été censurée à 120 mois, correspondant à la durée, en mois, écoulée entre le premier bilan pneumologique et la date des dernières nouvelles.

C. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Graph Pad (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA).

Les variables qualitatives ont été décrites en nombre et en fréquence (%). Les variables quantitatives ont été exprimées en nombre, moyenne, écart-type, médiane et valeurs extrêmes.

Les variables quantitatives ont été comparées par le test *t* de Student. Les courbes de survie ont été réalisées suivant la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des courbes de survie a été réalisée par le test de Log rank. Les données censurées correspondaient aux exclus vivants et aux perdus de vue. Les résultats ont été exprimés en risque relatif ou hazard ratio (HR) avec intervalle de confiance à 95% (IC95%)

Les valeurs ont été considérées comme significatives lorsque *p* était inférieur à 0,05.

RESULTATS

A. Caractéristiques démographiques

1. Dans la population totale

Le recueil de données rétrospectif multicentrique (figure 3) a permis de sélectionner entre 1995 et 2015, 76 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant une pathologie thoracique en lien avec la maladie arthritique. Parmi ces patients, 27 patients ont été exclus car ne présentant pas de pathologie interstitielle pulmonaire ou lorsque les données fonctionnelles respiratoires ou scannographiques au diagnostic n'étaient pas disponibles.

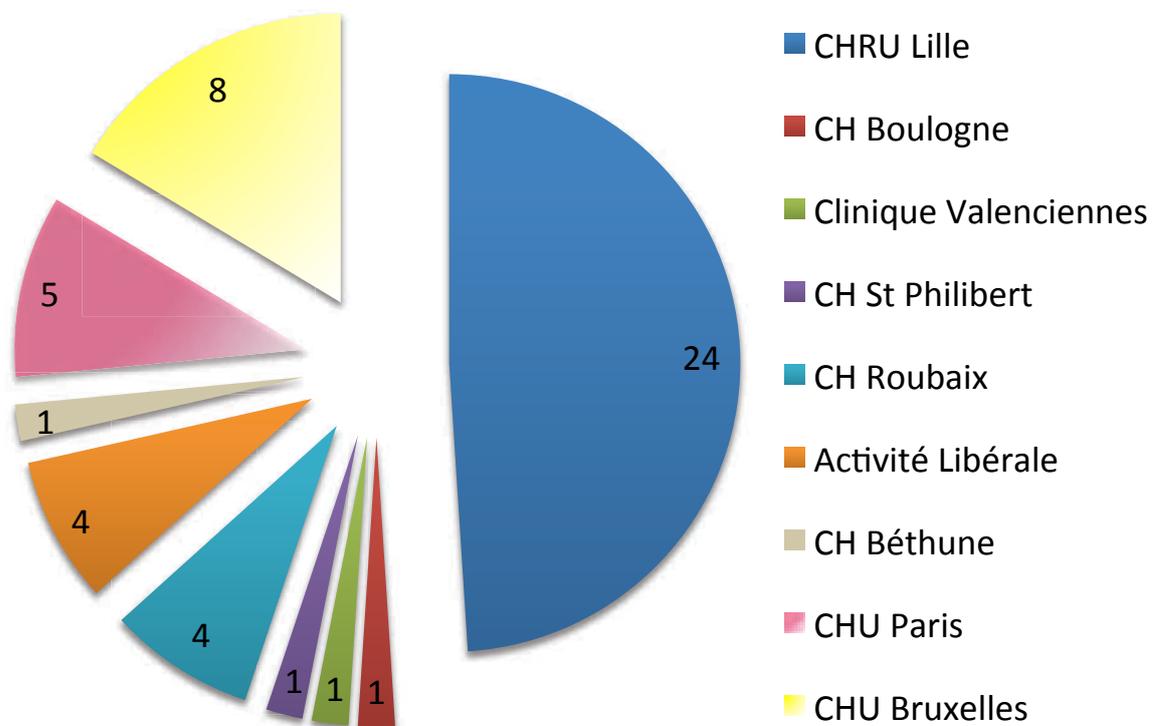


Figure 3 : Origine géographique des patients présentant une PID

La population étudiée comprenait 49 patients (tableau 1) dont 29 femmes (59,2%). La moyenne d'âge était de $58,8 \pm 2,9$ ans. Le délai moyen entre le diagnostic de l'atteinte pulmonaire interstitielle et le diagnostic de PR (délai moyen PID/PR) était de $91 \pm 15,9$ mois. Cinq patients avaient présenté une atteinte pulmonaire précédant l'atteinte rhumatologique. Pour 3 cas, le diagnostic pulmonaire était synchrone du diagnostic rhumatologique. Tous les patients avaient été adressés en Pneumologie pour une symptomatologie thoracique, clinique (n = 45 ; 91,8%) ou scannographique (n = 4 ; 8,2%). Aucun d'entre eux n'avait bénéficié d'un diagnostic pulmonaire après un dépistage systématique.

La majorité des patients (n = 35, 71,4%) présentait une dyspnée. 75,8% des patients dyspnéiques présentaient une dyspnée de stade inférieur à 3 de la classification MRC. L'auscultation était souvent marquée par des crépitations pulmonaires (n = 32 ; 65,3%).

La médiane du score d'atteinte lésionnelle tomodensitométrique était de 3/4 points et la médiane du score d'extension tomodensitométrique était de 4/16 points. Dans 51% des cas, la lésion prédominante était la réticulation, dans 20 % des cas le verre dépoli prédominait. Un gradient apico-basal des lésions était présent dans 71% des cas.

Le LBA était hyper-cellulaire sans anomalie de la formule dans 21,2% des cas, neutrophilique dans 33,3% des cas, lymphocytaire dans 29,6% des cas. La formule était composée d'une alvéolite mixte lymphocytaire et neutrophilique dans 11,11% des cas.

Cinq patients (10,2 %) avaient bénéficié d'une biopsie chirurgicale, permettant le diagnostic de PIC chez 3 patients et de nodule rhumatoïde chez les 2 autres patients.

Onze patients avaient réalisé une échographie cardiaque au diagnostic suspectant 4 cas d'hypertension pulmonaire (HTP). Deux cas d'HTP ont été confirmés par cathétérisme cardiaque droit.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients présentant une PID (n=49)

	n	%
<i>Démographiques</i>		
Sexe, masculin (n, %)	20	40,8
Age au diagnostic de PR (années)	56,2 ± 1,9	
Age au diagnostic de PID (années)	58,9 ± 2,9	
Délai moyen PID / PR (mois)	91 ± 15,9	
<i>Antécédents (n, %)</i>		
Syndrome de Gougerot-Sjögren	5	10,2
Tabagisme	21	42,9
Sevré (n, %)	9	24,5
Intensité (paquets-années)	24 ± 4	
<i>Traitements (n, %)</i>		
Méthotrexate	33	67,4
Immunosuppresseur		
Imurel	7	14,3
Léflunomide	16	32,6
AntiTNF α	17	34,7
AC Monoclonal		
Tocilizumab	8	14,3
Rituximab	7	14,3
<i>Clinique (n, %)</i>		
Dyspnée	35	71,4
Stade MRC	2	
Toux	18	36,7
Hémoptysie	2	4,1
Douleur thoracique	2	4,1
Crépitations	32	65,3
Asymptomatique	4	8,2
<i>EFR</i>		
DLCO (% de la théorique)	54,4 ± 3,1	
CVF (% de la théorique)	86,7 ± 3,3	
CPT (% de la théorique)	84,6 ± 2,5	
<i>TDM (n,%)</i>		
Réticulations	32	65,3
Bronchectasies	26	53,1
Verre dépoli	17	34,7
Condensations	10	20,4
Micronodules	2	4,1
Nodules	4	8,2
Kystes	19	38,8
Rayon de miel	12	24,5

Tableau 1 : Caractéristiques des patients présentant une PID : cliniques, démographiques, fonctionnelles et scannographiques. N =49.

2. Dans les sous-groupes PIC et PINS

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes PIC et PINS concernant l'âge au diagnostic de PID, l'âge au diagnostic de PR ou concernant les traitements reçus. La proportion d'hommes était plus élevée dans le groupe PIC que dans le groupe PINS (tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients en fonction des sous-groupes PIC et PINS

	PIC (n=23)	PINS (n=13)	p
<i>Démographiques</i>			
Sexe, masculin (n, %)	14(60,9)	3 (23,1)	0,04
Age au diagnostic de PR (années)	61,3±1,9	56,4±4,2	0,77
Age au diagnostic de PID (années)	66,3±1,8	58,8±5,3	0,23
Délai moyen PID / PR (mois)	65,9 ±16,3	101,5±38,5	0,46
<i>Antécédents (n, %)</i>			
Syndrome de Gougerot-Sjögren	3 (13)	1(7,7)	0,63
Tabagisme	10(43,5)	3(23,1)	0,56
<i>Traitement (n, %)</i>			
Méthotrexate	14(60,9)	9(65,23)	0,92
Immunosuppresseur			
Imurel	5(21,7)	2(15,4)	0,69
Léflunomide	8(34,8)	1(7,7)	0,71
AntiTNF α	5(21,7)	5(38,5)	0,44
AC Monoclonal			
Tocilizumab	4(17,4)	2(15,4)	0,94
Rituximab	4(17,4)	2(15,4)	0,94
<i>EFR</i>			
DLCO (% de la théorique)	50,8±3,9	63,2±6,2	0,13
CVF (% de la théorique)	86±4,8	87,9±8,5	0,99
CPT (% de la théorique)	85,9±3,1	79,1±5,3	0,31
<i>TDM</i>			
Score lésionnel (médiane)	3	3	0,38
Score d'extension (médiane)	6	4	0,37

Tableau 2: Caractéristiques cliniques, démographiques, fonctionnelles et scannographiques des patients en fonction du pattern scannographique: PIC (n=23) et PINS (n = 13).

Il semblait exister une atteinte fonctionnelle plus sévère au diagnostic dans le groupe PIC que dans le groupe PINS mais qui n'était pas significative ($p=0,13$, figure 4).

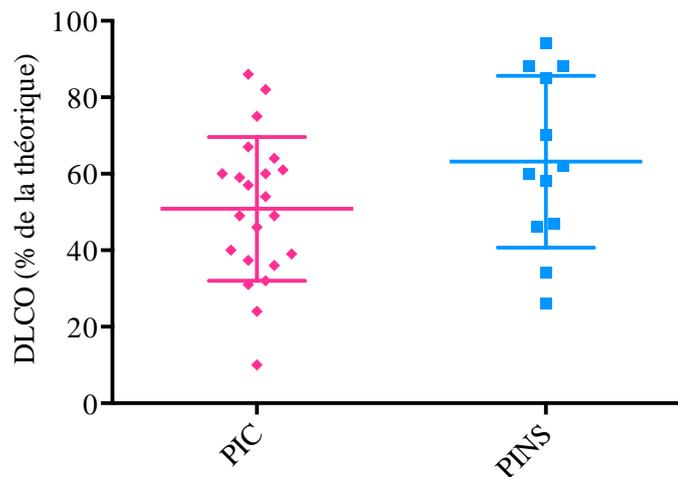


Figure 4: Sévérité de l'atteinte de la DLCO (en % de la théorique) en fonction du pattern scannographique : PIC (n = 23) et PINS (n = 13).

B. Evolution

1. Dans la population totale

La durée moyenne de suivi était de 39 mois. Douze patients sont décédés au cours du suivi, dont deux patients lors d'une exacerbation identifiée de leur PID. Les causes de décès des 10 autres patients ne sont pas clairement identifiées dans les dossiers examinés.

Evolution fonctionnelle

Au cours du suivi, sur l'ensemble de la population PID, il n'a pas été noté de dégradation fonctionnelle significative (figure 5).

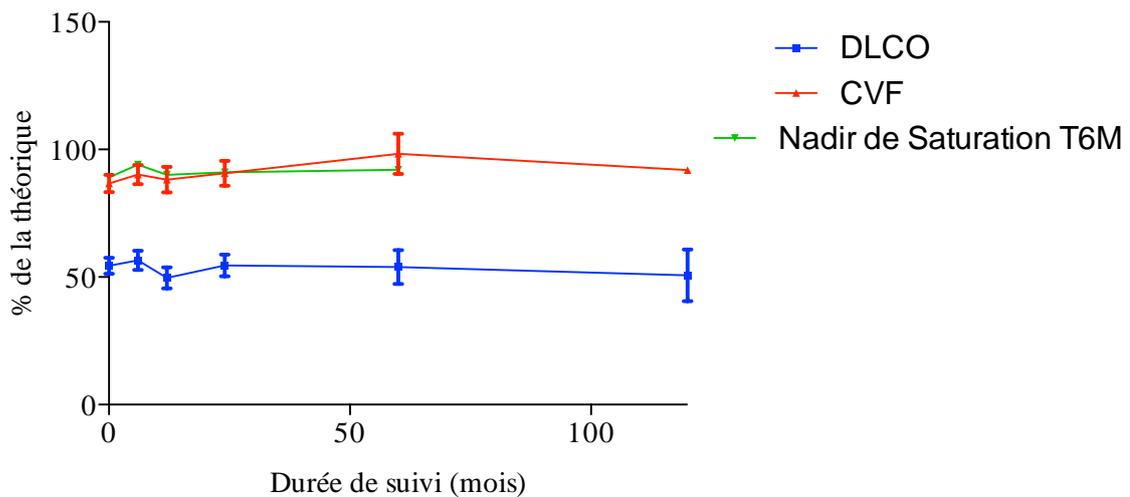


Figure 5 : Evolution des paramètres fonctionnels (DLCO, CVF et nadir de saturation au test de marche de 6 minutes) au cours du suivi, dans la population totale.

A l'échelle individuelle, la dégradation respiratoire a été définie par le déclin d'au moins 10% de la CVF et/ou d'au moins 15% de la DLCO. L'analyse individuelle des cas a révélé une dégradation fonctionnelle chez 23 patients. Les 26 autres patients n'ont pas présenté de dégradation fonctionnelle.

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients présentant une dégradation fonctionnelle et ceux restant stables concernant : le sexe ($p = 0,17$), l'âge au diagnostic de PID ($p = 0,16$), l'âge au diagnostic de PR ($p = 0,45$), la DLCO au diagnostic ($p = 0,47$) ni la CVF au diagnostic ($p = 0,90$).

Evolution Scannographique

L'analyse de l'évolution des PID d'un point de vue scannographique (n=32) a révélé une stabilité dans 56,25% des cas (n=18), une amélioration dans 3,12% des cas (n=1) et une aggravation dans 12 cas (37,5%). Parmi ceux-ci, on notait une majoration de l'extension des lésions dans 21,9% des cas (n=7), une aggravation lésionnelle vers un processus fibrosant dans 9,4% des cas (n=3) et une aggravation mixte de l'extension et des lésions dans 6,3% des cas (n=2). Dans 1 cas, une amélioration de l'extension de la PID a été associée à une aggravation des lésions fibrosantes.

Survie

La survie des PID était respectivement de 95 % à 6 mois et à 1 an, 91 % à 2 ans, 69 % à 5 ans, 44 % à 10 ans (figure 6). La médiane de survie était de 65 mois.

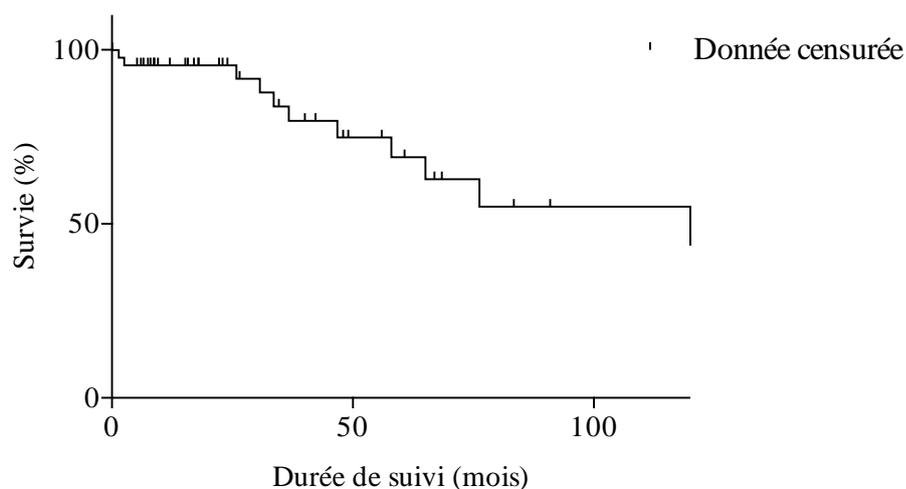


Figure 6 : Survie des patients présentant une PID (n = 49)

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients vivants à la fin du suivi et les patients décédant au cours du suivi, concernant : l'âge au diagnostic de PID ($p = 0,45$), l'âge au diagnostic de PR ($p = 0,78$) , la DLCO au diagnostic ($p = 0,11$) ni la CVF au diagnostic ($p = 0,35$).

2. Dans les sous-groupes PIC et PINS

Bien qu'il n'ait pas été noté de différence significative concernant la survie entre les groupes PIC et PINS (HR 4,292 IC95% [0,75-24,64], $p=0,102$, figure 7), il semblait exister une tendance à la surmortalité dans le sous-groupe PIC par rapport au sous-groupe PINS. Il n'y avait pas de différence significative concernant la dégradation fonctionnelle ($p = 0,48$).

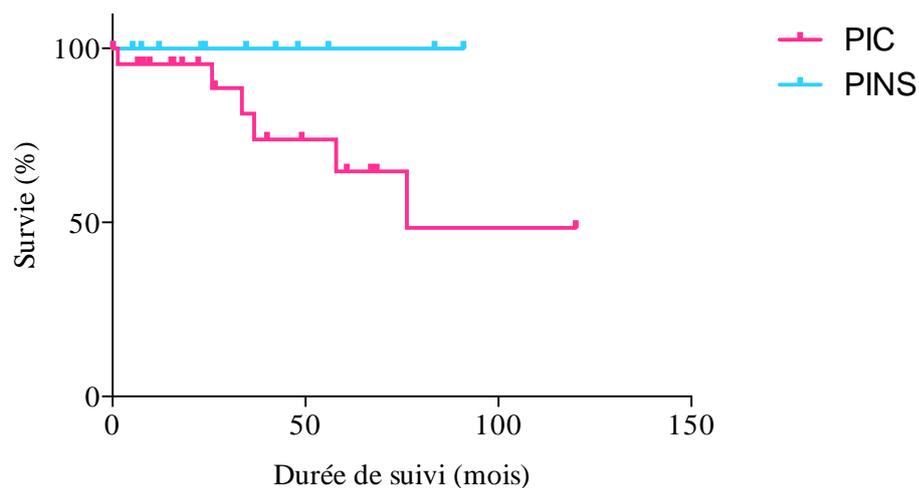


Figure 7: Survie en fonction du pattern scannographique, PIC (n = 23) et PINS (n=13)

C. Facteurs prédictifs de dégradation fonctionnelle et de survie

1. Dans la population totale

Dégradation fonctionnelle

Le sexe, l'âge et le délai d'apparition de la PID ne modifiaient pas le risque de dégradation fonctionnelle.

Il n'y avait pas d'association significative entre la dégradation fonctionnelle et la présence de rayon de miel au diagnostic (HR 1,43 IC95% [0,63-3,38]).

Une atteinte fonctionnelle sévère au diagnostic (DLCO < 40% ou nadir de saturation < 88% au T6M) n'était pas associée de façon significative à un sur-risque de dégradation fonctionnelle.

Survie

Il n'y avait pas de corrélation entre l'âge et la survie des PID. La survie n'était pas modifiée par le délai d'apparition de la PID. Le sexe féminin était associé à une surmortalité (HR 7,8 IC95% [1,3-13,8], $p = 0,019$, figure 8).

La description d'une dyspnée au moment du diagnostic n'était pas associée à une modification de la survie. En revanche, la mortalité était aggravée lorsque l'intensité de la dyspnée est supérieure ou égale à 3 selon la classification MRC (figure 9).

Il n'y avait pas d'association significative entre la mortalité et la présence de rayon de miel au diagnostic (HR 1,0 IC95% [0,3-3,5]).

La sévérité de l'atteinte fonctionnelle au diagnostic (DLCO < 40% et/ou nadir de saturation au T6M < 88% au diagnostic) n'était pas un facteur de mortalité. En revanche, la survie était diminuée lorsque survenait une dégradation fonctionnelle au cours du suivi, définie par une diminution de 15% de la DLCO ou de 10 % de la CVF (HR 4,9 IC95% [1,4-17,2], $p = 0,01$) (figure 10). Il n'y avait pas de modification significative concernant la survie selon l'altération de la distance de marche au T6M.

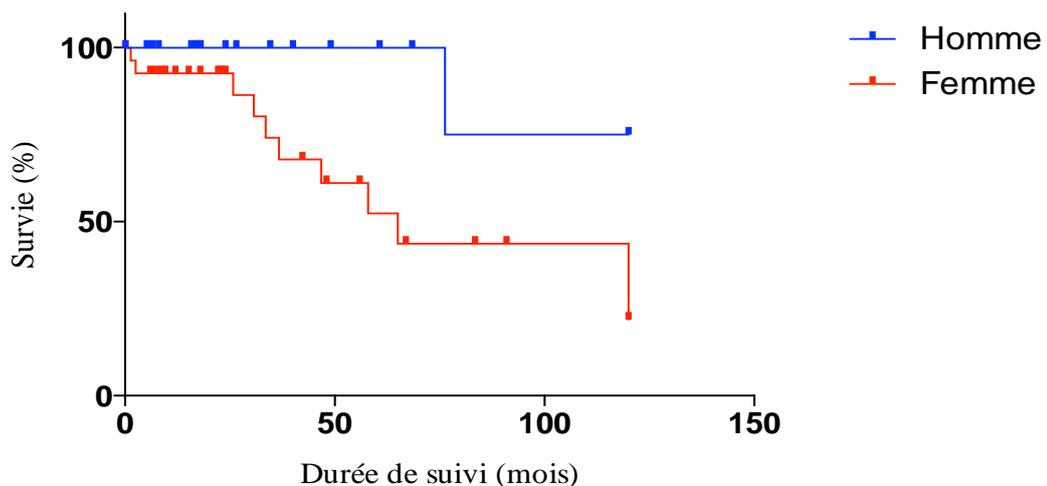


Figure 8 : Survie des patients présentant une PID selon le sexe (n=49)

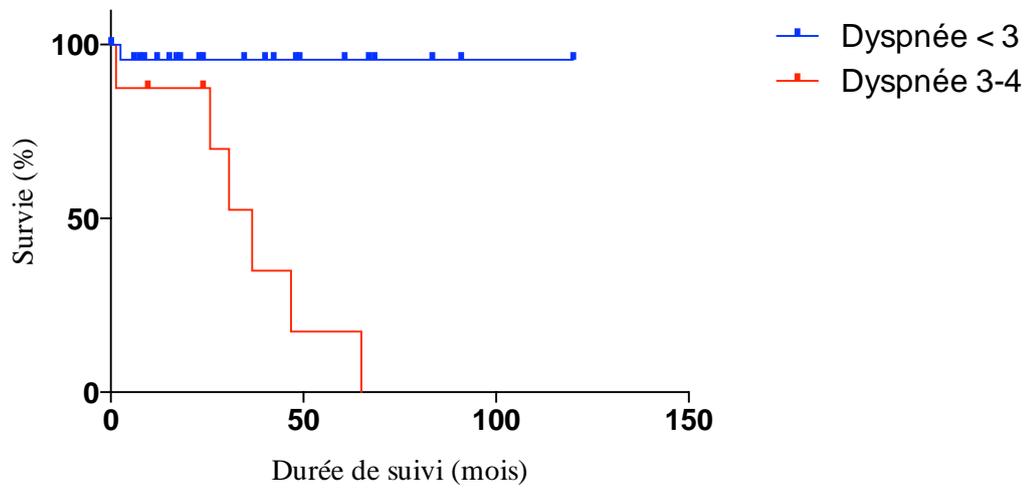


Figure 9 : Evolution de la survie en fonction de l'intensité de la dyspnée (selon la classification MRC modifiée) chez les patients présentant une PID.

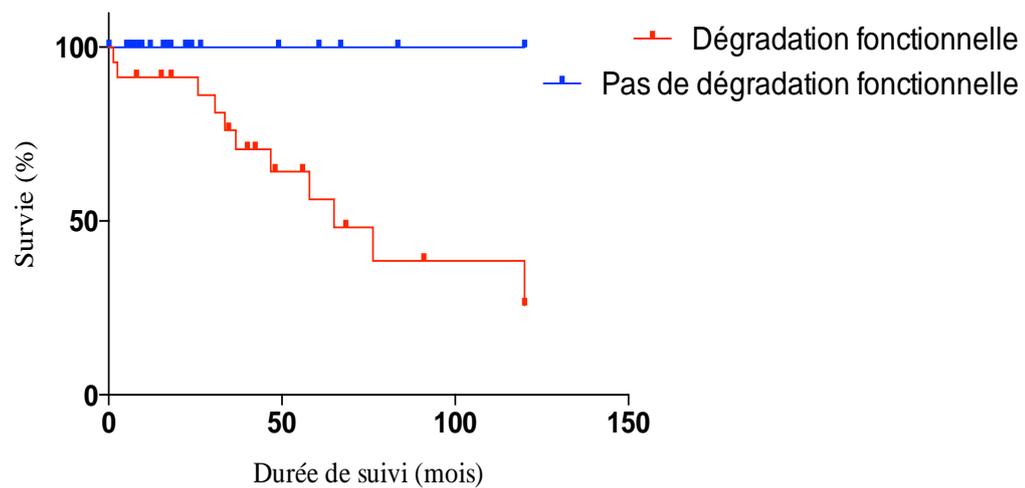


Figure 10 : Survie dans le groupe PID selon l'évolution fonctionnelle (n=49) : Patients présentant une dégradation fonctionnelle (n=23), patients ne présentant pas de dégradation fonctionnelle (n=26).

2. Dans les sous-groupes PIC et PINS

Dégradation fonctionnelle

Dans le sous-groupe PIC, seule l'intensité de la dyspnée modifiait le risque de dégradation fonctionnelle (HR 3,7 IC95% [1,4-76,7], $p = 0,016$).

Dans le sous-groupe PINS, une DLCO altérée et la description d'une dyspnée semblaient être associées à un risque plus élevé de dégradation fonctionnelle (respectivement HR 4,4 IC95% [0,5-40,5], $p = 0,19$ et HR 4,2 IC95% [0,8-1823], $p = 0,10$).

Survie

L'étude des facteurs associés à la mortalité et à la dégradation fonctionnelle ont été évalués dans le sous-groupe PIC. Elle a révélé une association de la mortalité avec le sexe féminin et avec une dyspnée intense, de stade MRC 3 ou 4 (respectivement HR 7,04 IC95% [1,3-37,2], $p = 0,016$ et HR 113,9 IC95% [7,0-1845], $p = 0,0009$). Le tabagisme, le délai d'apparition de la PID et la présence de rayon de miel au scanner ne modifiaient pas la survie. La sévérité de l'atteinte fonctionnelle au diagnostic (DLCO < 40% ou nadir de saturation < 88% au T6M) n'était pas associée à une surmortalité (respectivement HR 1,5 IC95% [0,27-8,9] et HR 4,957 IC95% [0,7-26,5]). La dégradation fonctionnelle au cours du suivi n'était pas associée à une mortalité plus élevée (HR 4,7 IC95% [0,9-25,8]).

Dans le sous-groupe PINS, aucun facteur n'a été associé à la survie de façon significative.

E. Traitement par Rituximab

L'évolution des patients sous Rituximab a été observée de façon spécifique. Cinq patients ont été traités par rituximab au cours de leur maladie. Quatre patients ont été traités par rituximab sur des arguments essentiellement rhumatologiques (patient n°1, 3, 4 et 5), un seul dans un objectif respiratoire (patient n°2). Ils avaient tous bénéficié d'un traitement par méthotrexate et léflunomide de façon concomitante ou antérieure. T0 correspondait à l'évaluation du patient juste avant la première injection de rituximab.

1. Description clinique des cas

Le patient n°1 était un homme de 53 ans, dont la PR avait été diagnostiquée 31 mois après le diagnostic de PID. La PID était une PIC. Le patient présentait à T0 une dyspnée d'effort, survenant à la montée de 2 étages. Le score DAS à T0 était calculé à 6,60. Après 6 mois de traitement associant rituximab et méthotrexate (pendant 15 jours) ou léflunomide (pendant les 5,5 mois suivants), le patient dérivait une aggravation de son état respiratoire et articulaire avec une altération de l'état général. Le DAS 28 calculé alors était à 5,8.

Le patient n°2 était un homme de 50 ans. La PR et la PID étaient synchrones. La PID était une PIC. Il présentait à T0 une dyspnée de stade MRC1 et une polyarthralgie. Le score DAS 28 n'était pas connu. Il a bénéficié initialement de l'association d'une corticothérapie systémique au cyclophosphamide, remplacé par du méthotrexate devant l'aggravation articulaire. Un an après le diagnostic de PID, un traitement par rituximab à visée pneumologique a été instauré. Les premiers mois de traitement ont permis une amélioration de l'état articulaire du patient

mais une recrudescence des douleurs rhumatologiques était ensuite survenue. Les symptômes respiratoires se sont quant à eux améliorés tout au long du traitement et à la date des dernières nouvelles, le patient bénéficiait encore de perfusions de Rituximab, auquel sera probablement associé prochainement du léflunomide à visée rhumatologique.

Le patient n°3 était une femme de 83 ans chez qui la PR avait été diagnostiquée 9 années auparavant. La PID était une PIC. Elle a bénéficié du rituximab à visée articulaire après une première ligne thérapeutique par méthotrexate seul. A T0, la dyspnée était présente pour des efforts de marche lente, accompagnée d'une toux et de douleurs thoraciques. Le rituximab a été jugé efficace d'un point de vue articulaire et l'état respiratoire est resté stable tout au long du traitement par rituximab.

Concernant le patient n°4, c'était un homme de 51 ans chez qui la PR a été diagnostiquée 25 années auparavant. La PID était une PINS. L'indication du rituximab était articulaire, devant la persistance d'une PR active et cortico-dépendante à 20 mg par jour d'équivalent prednisone malgré de nombreuses lignes thérapeutiques. La PID a été découverte dans un contexte de bronchites à répétition. Il présentait à T0 un score DAS 28 à 2,61, sans dyspnée ni toux. Il a décrit l'apparition très progressive d'une dyspnée de stade MRC1, 6 mois après le début du traitement par rituximab. L'amélioration articulaire a été franche (DAS 28 à 1,82 à 8 mois de traitement), permettant une épargne cortisonique et une décroissance jusqu'à 11mg par jour de cortisone.

Et enfin le patient n°5, était un homme de 63 ans chez qui la PR diagnostiquée 9 années auparavant. La PID était une PIC. Le rituximab avait été indiqué sur le plan rhumatologique par une recrudescence des arthralgies sous tocilizumab. A T0, le patient présentait des douleurs articulaires malgré une corticothérapie à 25 mg par jour d'équivalent prednisone. La

symptomatologie était marquée par une dyspnée au moindre effort. Le score DAS 28 était à 5,35. Sous rituximab, il décrivait une efficacité articulaire, avec un score DAS 28 à 3,58 et une épargne cortisonique (15mg d'équivalent prednisone) en fin de traitement. L'état respiratoire clinique semblait stable, avec la persistance d'une dyspnée au moindre effort.

2. Description fonctionnelle des cas

D'un point de vue fonctionnel, sous rituximab, la tendance semblait être défavorable avec une dégradation fonctionnelle observée chez 3 des 5 patients, au cours des 6 premiers mois de traitement. Un des patients présentait une stabilité fonctionnelle et un patient semblait s'améliorer sous traitement (Figure 11a et 11b). Dans 3 cas seulement, nous disposons des données fonctionnelles antérieures au traitement. Dans un cas parmi ceux-ci, le déclin des paramètres fonctionnels semblait se ralentir. Les deux autres cas ne voyaient pas de modification leurs courbes d'évolution fonctionnelles.

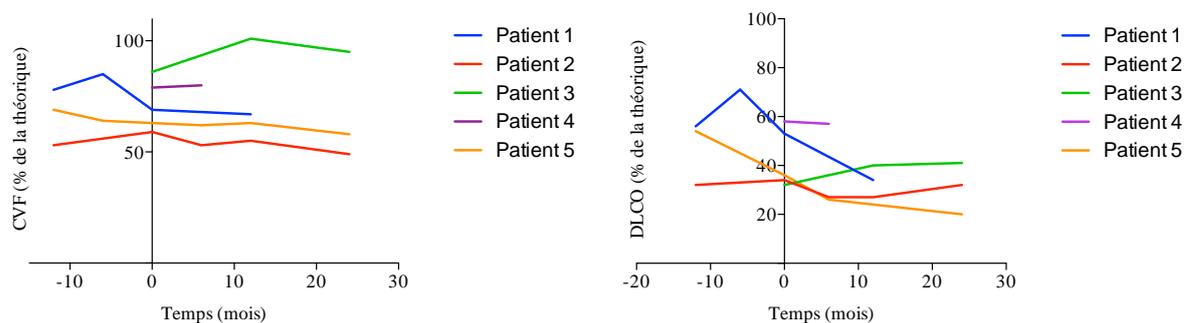


Figure 11a : Evolution fonctionnelle des patients sous rituximab, étude de la DLCO (capacité de transfert du monoxyde de carbone) et de la CVF (capacité vitale forcée) en pourcentages de la théorique, (n=5)

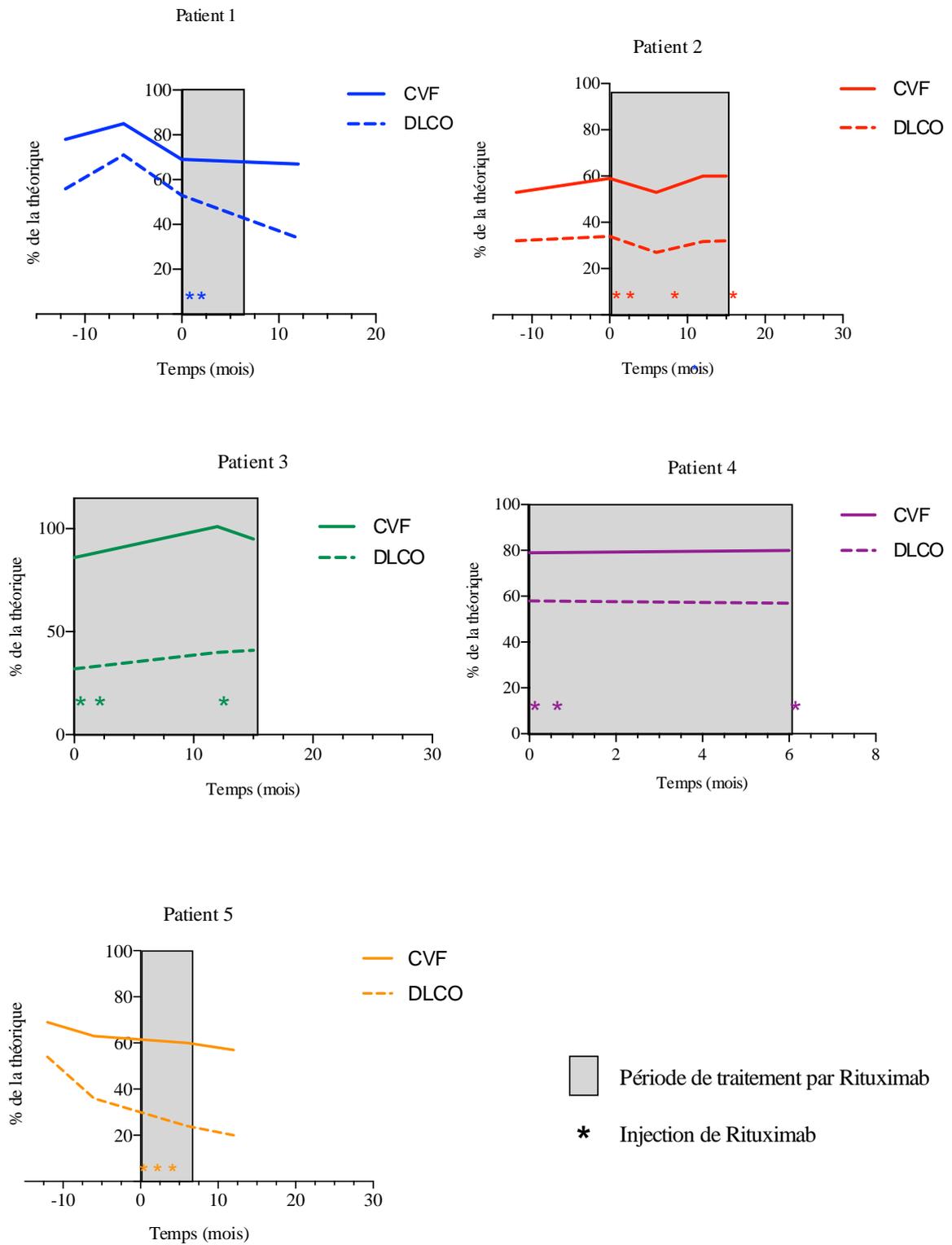


Figure 11b : Evolution fonctionnelle sous rituximab de chaque patient, étude de la DLCO (capacité de transfert du monoxyde de carbone) et de la CVF (capacité vitale forcée) en pourcentages de la théorique. T0 : Première injection de Rituximab.

DISCUSSION

Le diagnostic, la surveillance et le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses liées à la polyarthrite rhumatoïdes sont aujourd'hui peu codifiés. Notre étude a observé 49 patients atteints de PID dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde. Nos principaux résultats montrent :

1/ une proportion élevée de PIC dans cette pathologie

2/ un pronostic médiocre (56% de décès à 10 ans)

3/ le sexe féminin, l'intensité de la dyspnée et surtout la dégradation fonctionnelle sont associés à une surmortalité

Les deux patterns principaux retrouvés dans notre étude sont les deux patterns classiquement décrits dans les atteintes interstitielles de PID sur polyarthrite rhumatoïde : la pneumopathie interstitielle commune (PIC), et la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) (45–47). D'autres formes de PID sont parfois observées dans la PR : DIP (48) , pneumopathie organisée (45,48,49), LIP lors de la PR associée au syndrome de Gougerot-Sjögren (50,51) ... Ce sont des formes plus rares, que nous n'avons pas retrouvées dans notre population. La distinction des patterns principaux de PID a été réalisée par la caractérisation scannographique des sous-groupes, d'après la classification des PID primitives. En effet, seuls 3 cas avaient bénéficié d'un diagnostic histologique évoquant des lésions de PIC. Cet élément

est une des limites de notre étude puisque l'on sait que le diagnostic scannographique est moins précis qu'un diagnostic histologique. Cependant, la double lecture des scanners par deux intervenants indépendants a sans doute permis de limiter cet écueil.

Dans notre étude, la PIC était la lésion prédominante, représentant 47% des atteintes. Cette information est concordante avec les données de la littérature (45,46). Il s'agit d'une différence fondamentale entre la PR et les autres connectivites et qui explique sans doute les difficultés de prise en charge des PID des PR alors que dans les autres connectivites, celle-ci est un peu mieux codifiée.

Si la différence entre PIC et PINS nous semble essentielle sur un plan théorique, nous n'avons pas retrouvé de différence nette dans notre étude entre ces deux profils. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de survie entre les patterns PIC et PINS, bien qu'une tendance semble se dessiner, avec un pronostic meilleur dans les formes PINS, et ce, sans distinction en fonction du traitement rhumatologique utilisé. Ce résultat est discordant avec les données publiées. Dans la PR, Tsuchiya *et al.* ont décrit une survie à 5 ans de 36,6% dans le groupe PIC contre 93,8% dans le groupe PINS (52). Kim et son équipe ont décrit un pronostic aggravé par la PIC par rapport aux autres formes d'atteinte interstitielles pulmonaires dans la PR avec une médiane de survie de 3,3 ans contre 6,6 ans ($p = 0,04$; (53)). La survie serait alors proche de celle de la FPI. Nakamura *et al.* ont également décrit, sur une série de 15 cas de PIC prouvées histologiquement, un pronostic défavorable comparativement aux autres formes de PID liées à la PR (26). La différence de sex-ratio pourrait être l'un des facteurs expliquant l'écart obtenu avec les données de la littérature, le sexe masculin étant plus présent dans le groupe PIC. Un effectif plus important serait nécessaire pour confirmer cette tendance.

Dans la population globale de notre étude, la durée médiane de survie était de 5,4 ans. Ceci est concordant avec la survie observée par Kim *et al.*, estimée à 5 ans (53). Une autre étude évalue la survie à 2,6 ans après le diagnostic de PID sur PR (54). Il faut noter que de nombreuses études évaluant la mortalité chez ces patients a été réalisée avant ou en tous cas au début de l'ère des nouvelles biothérapies et il n'est pas exclu que celles-ci participent à l'amélioration de la survie globale de ces patients. Malgré cela, les PID des PR dans notre cohorte sont associée dans un pronostic médiocre à moyen et long terme, avec une survie inférieure à 50% à 10 ans. Ce résultat est discordant avec celui de l'évolution de la CVF et de la DLCO dans la population globale, qui montre une stabilité. Cette stabilité cache en fait une grande hétérogénéité puisque, si 53% de patients restent stables au cours du suivi, 47% de patients vont présenter une dégradation fonctionnelle définie par le déclin d'au moins 10% de la CVF et/ou d'au moins 15% de la DLCO, ce qui correspond aux critères habituellement utilisés dans la surveillance des PID fibrosantes (27). Au diagnostic, les patients qui vont se dégrader ne sont pas différents de ceux qui vont rester stables, rendant leur identification impossible.

Dans notre étude, la dyspnée d'intensité élevée, le sexe féminin , et surtout l'apparition d'une dégradation fonctionnelle étaient associés à un accroissement de la mortalité.

Dans notre population, une dyspnée intense au diagnostic (de stades 3 ou 4 de la classification MRC modifiée) est associée à une mortalité élevée. Le diagnostic de PID à ce stade est un élément péjoratif. Cet élément suggère l'importance d'un diagnostic plus précoce. Dans notre étude, aucun diagnostic de PID n'avait été réalisé à l'issu d'un dépistage individuel, fonctionnel ou radiologique. Une large majorité de patients décrivait une dyspnée au

diagnostic. Celle-ci était d'intensité modérée, limitant la marche rapide sur terrain plat. L'utilisation de la dyspnée comme symptôme de dépistage de l'atteinte interstitielle semble peu pertinent. C'est un critère souvent trop tardif pour évoquer la maladie respiratoire chez ces patients dont le périmètre de marche est limité par leur handicap articulaire.

Le sexe féminin était associé à une surmortalité. Ces résultats sont discordants avec les données actuelles de la littérature qui décrivent le sexe masculin comme un facteur de risque de mortalité (13,53,55). Le sexe est ainsi un élément du score diagnostique GAP (Gender Age Physiology), établi pour la FPI. Ce score simple et reproductible a été établi par l'équipe de Ley *et al.* en 2012 (22). Il est basé sur l'âge, le sexe et les paramètres fonctionnels (DLCO et CVF) et permet d'estimer le risque de décès à 1, 2 et 3 ans des patients atteints de FPI. Reyson a étudié ce score dans les autres PID (23) et notamment les formes secondaires aux connectivites (n=326). Le score GAP semble être en mesure d'estimer le risque de mortalité dans un panel large de PID incluant les formes secondaires aux connectivites.

Dans le score GAP, la sévérité fonctionnelle au diagnostic, évaluée par la CVF et la DLCO est donc un élément pronostic majeur indépendamment de l'évolutivité du patient. Il s'agit là d'une différence majeure avec les résultats de notre étude. En effet, la sévérité fonctionnelle au diagnostic n'apparaissait pas comme un facteur déterminant de la survie. Il n'y avait pas de différence de sévérité fonctionnelle entre les patients vivants et les patients décédés au cours du suivi. Dans notre population, le trouble ventilatoire restrictif n'était que peu retrouvé. L'atteinte de la DLCO était modérée au diagnostic, évaluée en moyenne à 54 % de la théorique. L'altération de la DLCO pourrait être expliquée par d'autres facteurs que la sévérité de la PID. Par exemple, on sait que la maladie arthritique comporte parfois des atteintes à type de vascularite. Celles-ci peuvent être à l'origine d'une diminution de la DLCO

par l'altération inflammatoire du compartiment vasculaire. Parmi les 49 patients inclus, aucun d'entre eux ne présentait, au diagnostic ou lors du suivi, de manifestations évocatrices de vascularite rhumatoïde (ulcérations cutanées, purpura, neuropathie périphérique...) mais l'hypothèse d'une atteinte vasculaire inflammatoire ne peut être exclue. Par ailleurs, Wolfe *et al.* ont décrit une anémie chez 31,5% des patients atteints de PR (56). Or l'anémie est un facteur de diminution de la DLCO et pourrait alors sous estimer la valeur de la DLCO dans notre cohorte. Nous ne disposons malheureusement pas du chiffre d'hémoglobine dans notre étude.

L'absence de dégradation fonctionnelle était associée à une survie de 100%. En d'autres termes, seuls les patients qui se dégradent décèdent au cours du suivi. Ce résultat nécessiterait d'être confirmé par une étude avec un effectif plus important. L'identification de cette population particulière serait ainsi essentielle. L'étude de l'évolution des paramètres fonctionnels montrait une globale stabilité de la DLCO et de la CVF au cours du suivi et conforte l'hypothèse que l'évolutivité des paramètres fonctionnels conditionne le pronostic de la maladie.

Ceci nous amène à réfléchir à l'instant optimal pour l'instauration d'une thérapeutique spécifique de la PID sur PR. S'il était confirmé que la sévérité initiale de l'atteinte interstitielle n'est pas prédictive de la mortalité des PID dans la PR, la stratégie thérapeutique serait alors différente de celle des connectivites et des PID idiopathiques, au cours desquelles l'argumentaire thérapeutique est en partie basé sur la sévérité fonctionnelle au diagnostic (19,57). L'apparition d'une dégradation fonctionnelle chez les patients atteints de PID sur PR devrait alors être l'élément décisif pour débiter un traitement spécifique.

Les modalités de la prise en charge thérapeutique des PID en lien avec la PR n'est pas bien codifiée. Les thérapeutiques médicamenteuses actuelles sont essentiellement basées sur une analogie avec leurs formes liées aux autres connectivites mais aucune n'a fait la preuve d'une efficacité vraie.

Les biothérapies et plus particulièrement les thérapies ciblées (anti-IL6 et antiCD20) sont encore peu utilisées dans la prise en charge spécifique des PID dans ce contexte. Cependant, leur utilisation, de plus en plus répandue dans leurs indications rhumatologiques, pourrait nous permettre d'en étudier les effets pulmonaires.

Le caractère rétrospectif de notre étude était un frein majeur à une analyse fine de l'effet de ces thérapeutiques. Il était en effet rare de disposer des données cliniques, scannographiques et fonctionnelles complètes avant l'instauration du traitement par rituximab et l'évolution sous traitement ciblé était alors difficile à analyser. Par ailleurs, nous ne disposions pas toujours de l'évolutivité de la maladie pulmonaire avant l'instauration du traitement par rituximab et il est alors difficile d'évaluer l'effet du traitement sur l'évolution naturelle de la maladie. L'étude centrée sur les 5 patients traités par rituximab n'a pas permis de mettre en évidence d'effet bénéfique de la molécule. Les données fonctionnelles étaient plus en défaveur de l'utilisation du rituximab, montrant une tendance à la dégradation fonctionnelle sous traitement. La littérature est actuellement peu fournie concernant l'effet pulmonaire du rituximab dans les situations de PID secondaires aux connectivites. Si le rituximab semble efficace dans les cas de PID sur sclérodémie systémique, il peut aussi être néfaste, avec la description de plusieurs cas de toxicité du médicament, dans les cas de PR ou de lupus érythémateux systémique et de myosite (58,59). Une étude récente rétrospective a évalué l'évolution de PID d'étiologies différentes sous rituximab (60). Trente trois patients présentaient une PID secondaire à une connectivite, avec une atteinte fonctionnelle sévère. Ils

ont reçu deux injections de Rituximab à deux semaines d'intervalle. Six à douze mois après le traitement, ont été observé une amélioration de la CVF (+8,9%) et une stabilisation de la DLCO alors que l'évolution antérieure de la maladie montrait un déclin prononcé des deux paramètres. Si ces constatations étaient confirmées, le rituximab pourrait alors s'inscrire comme un traitement de sauvetage dans les cas de PID sévères évolutives, secondaires aux connectivites, échappant aux traitements plus classiques. Le cas particulier de la PR n'était pas étudié dans cette étude. Des travaux prospectifs seraient nécessaires pour identifier les meilleurs candidats à ce type de traitement.

Dans notre étude, nous n'avons pas identifié de PID formellement en relation avec une origine médicamenteuse. Les PID iatrogènes ne sont pas rares et il est parfois difficile de les distinguer de l'évolution naturelle de la maladie sous-jacente. Les traitements rhumatoïdes classiques comme le méthotrexate, ont été largement incriminés dans l'apparition et l'aggravation des PID. Actuellement, ces considérations sont remises en cause, et le bénéfice de ces traitements reste en faveur de leur utilisation malgré l'existence d'une PID sous-jacente. Les nombreux cas décrits de PID iatrogènes doivent cependant mener à un suivi attentif et rapproché de ces patients. Bien que le recul sur celles-ci soit moindre, les biothérapies et plus particulièrement les nouvelles biothérapies (autres que les antiTNF α), peuvent aussi être responsables de PID aiguës ou chroniques et leur utilisation requiert alors une surveillance étroite de l'état pulmonaire.

CONCLUSION

Notre étude décrit une survie altérée dans les cas de pneumopathie interstitielle diffuse dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde et notamment dans les cas de PIC. Ces données encouragent au dépistage respiratoire systématique chez ces patients. Ce travail suggère aussi que si certains patients restent stables, d'autres vont se dégrader. La dégradation fonctionnelle signe un pronostic péjoratif dans les PID sur PR. Au-delà d'un simple dépistage, une surveillance des patients permettrait ainsi d'identifier les patients à risque et nécessitant alors une prise en charge thérapeutique spécifique.

Si celle-ci n'est pas encore bien codifiée, l'émergence des nouvelles biothérapies laisse espérer une prise en charge efficace des maladies interstitielles des connectivites et notamment de la polyarthrite rhumatoïde. L'efficacité du traitement par rituximab sur ces PID n'est pas établie et compte tenu des cas rapportés de iatrogénie, les études prospectives nécessiteraient probablement un préambule observationnel de l'influence du rituximab. Des études d'évaluation pulmonaire systématique pourraient être envisagées à plus grande échelle, afin d'étudier chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'effet des nouvelles biothérapies comme le rituximab. Un protocole observationnel comportant une consultation clinique, une évaluation scannographique et fonctionnelle, pourrait être proposé à tous les patients pour lesquels un traitement par rituximab à visée rhumatologique est envisagé. Un suivi régulier des différents paramètres serait programmé pendant toute la durée du traitement et après l'arrêt de celui-ci afin d'en estimer les bénéfices et/ou inconvénients à court et long terme sur la fonction respiratoire et d'en déterminer les modalités pratiques optimales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005 Oct;64(10):1427–30.
2. Kahn M-F. Can we estimate the incidence, prevalence, and outcomes of rheumatoid arthritis in France? *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2004 Mar;71(2):95–7.
3. Guedes C, Dumont-Fischer D, Leichter-Nakache S, Boissier MC. Mortality in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999 Oct;66(10):492–8.
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81.
5. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2014 Jul;81(4):287–97.
6. Callhoff J, Weiß A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013 Dec;52(12):2127–35.
7. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar 6;70(6):909–20.
8. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology*. 2007 Feb 1;46(2):350–7.
9. Kelly C, Hamilton J. What kills patients with rheumatoid arthritis? *Rheumatology*. 2007 Feb 1;46(2):183–4.
10. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001 Aug;56(8):622–7.
11. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):528–35.

12. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu H-P, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 2008 Jan 28;168(2):159–66.
13. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatol Oxf Engl.* 2010 Aug;49(8):1483–9.
14. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 1;183(3):372–8.
15. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996 Oct;39(10):1711–9.
16. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov;65(11):1533–4.
17. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, Mikuls TR, Dellaripa PF, Oddis CV, et al. Identification of citrullinated hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2013 Apr;65(4):869–79.
18. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):979–82.
19. Wells AU. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) - practical implications. *Respir Res.* 2013;14(Suppl 1):S2.
20. Rabeyrin M, Lantuéjoul S. [Histopathology of idiopathic diffuse interstitial lung diseases]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2010 Jan;39(1):61–72.
21. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jul 15;164(2):193–6.
22. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012 May 15;156(10):684–91.
23. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest.* 2014 Apr;145(4):723–8.
24. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011 May 21;377(9779):1760–9.

25. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2083–92.
26. Richeldi L, du Bois RM, Ragu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071–82.
27. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranel J, Dalphin JC, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir*. 2013 Dec;30(10):879–902.
28. Jones MG, Fletcher S, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: recent trials and current drug therapy. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2013;86(5):353–63.
29. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med*. 2001 Mar;110(4):278–82.
30. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP, Gross BH, Cascade PN, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1063–72.
31. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2169–74.
32. Ragu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Aug;144(2):291–6.
33. Ragu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Nov 1;178(9):948–55.
34. King TE, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):222–8.
35. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1338–47.
36. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol*. 2000 Jan;24(1):19–33.

37. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*. 2003 Feb;58(2):143–8.
38. Song JW, Do K-H, Kim M-Y, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2009 Jul;136(1):23–30.
39. Rajasekaran A, Shovlin D, Saravanan V, Lord P, Kelly C. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over 5 years. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1250–3.
40. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med*. 2011;2011:872120.
41. Moua T, Martinez ACZ, Baqir M, Vassallo R, Limper AH, Ryu JH. Predictors of diagnosis and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-related usual interstitial pneumonia. *Respir Res*. 2014 Dec 4;15(1):154.
42. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004 Feb 1;43(2):143–7.
43. Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol*. 1987 Dec;14(6):1164–71.
44. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2004 Aug;71(4):301–26.
45. Lee H-K, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho J-Y, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2019–27.
46. Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Fujita J, Yamadori I, Bandoh S, Ishida T, et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005 Dec;26(2):121–5.
47. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep*. 2012 Sep 21;1:224–32.
48. Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, Kono M, Hozumi H, Hashimoto D, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med*. 2012 Aug;106(8):1164–9.
49. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):81–91.
50. Dalvi V, Gonzalez EB, Lovett L. Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) in Sjögren's syndrome: a case report and a review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2007 Aug;26(8):1339–43.

51. Hatron P-Y, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2011 Jan;40(1 Pt 2):e49–64.
52. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relation to outcome. *Eur Respir J*. 2010 Jan 1;erj00192–2010.
53. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010 Jun;35(6):1322–8.
54. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1583–91.
55. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun 1;61(6):517–21.
56. Wolfe F, Michaud K. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1516–22.
57. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1248–54.
58. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Jun;14(3):264–74.
59. Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Nov;24(6):635–41.
60. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology*. 2014 Apr 1;19(3):353–9.

AUTEUR : Nom : COTTEREAU

Prénom : Aurélie

Date de Soutenance : 05 Juin 2015

Titre de la Thèse : Diagnostic et évolution des pneumopathies interstitielles diffuses au cours de la polyarthrite rhumatoïde

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Pneumologie

DES + spécialité : Pneumologie

Mots-clés : pneumopathie interstitielle diffuse, polyarthrite rhumatoïde, pneumopathie interstitielle commune, rituximab, survie, dégradation fonctionnelle.

INTRODUCTION. La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie chronique fréquente dont la morbidité est liée à la destruction articulaire engendrée par l'inflammation synoviale et dont la mortalité est causée majoritairement par les manifestations extra-articulaires. Parmi celles-ci, les lésions pulmonaires ont une prévalence de 15 à 50%. Ce travail a pour objectif d'étudier les caractéristiques des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) au cours de la PR, d'en analyser l'évolution et les facteurs pronostiques et d'évaluer l'impact des thérapeutiques rhumatologiques sur les lésions interstitielles.

METHODES. Une étude rétrospective multicentrique a été menée sur 49 patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) en lien avec la PR. Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux, analysant les informations cliniques, scannographiques, fonctionnelles et biologiques au diagnostic de PID et au cours de l'évolution. La survie et les facteurs qui lui sont associés ont également été analysés. L'évolution sous traitement par un anticorps monoclonal, le rituximab, a été analysée sur cinq cas.

RESULTATS. Dans notre population, les lésions étaient préférentiellement de type PIC (pneumopathie interstitielle commune). La médiane de survie était de 65 mois. Le pronostic était médiocre avec une survie à 10 ans de 44% et était conditionné par la survenue d'une dégradation fonctionnelle, définie comme une diminution d'au moins 10% de la CVF et/ou d'au moins 15% de la DLCO. Les autres facteurs associés à la mortalité étaient le sexe féminin et la dyspnée d'intensité élevée. L'étude des caractéristiques de 5 patients traités par rituximab au cours de la maladie rhumatologique n'a pas permis de définir un profil de réponse interstitielle au traitement.

CONCLUSION. Cette étude met en valeur la nécessité d'un suivi respiratoire rapproché des patients atteints de PID sur PR afin d'identifier les patients présentant une dégradation fonctionnelle, dont le pronostic est péjoratif. Une prise en charge spécifique de ces patients devrait alors être instaurée.

Composition du Jury :

Président : Pr B.WALLAERT

Assesseurs : Pr R.M. FLIPO, Pr A.SCHERPEREEL, Dr L. WEMEAU-STERVINOU