

LA PATHOLOGIE PULMONAIRE ASSOCIÉE À LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

DENIS A (1), FRIX A-N (1), NGUYEN DANG D (1), MALAISE O (2), DEFOURNY C (3), LOVINFOSE P (4), CORHAY J-L (1), GESTER F (1), LOUIS R (1), RIBBENS C (2), GUIOT J (1)

RÉSUMÉ : La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie systémique inflammatoire chronique. Les manifestations pulmonaires représentent l'atteinte extra-articulaire la plus fréquente et peuvent affecter tous les composants du système respiratoire : le parenchyme, la plèvre, les vaisseaux et les voies aériennes, complications décrites brièvement dans cet article. La pneumopathie interstitielle diffuse en est la plus commune et associée à une morbi-mortalité importante. Son dépistage et son suivi reposent sur les épreuves fonctionnelles et l'imagerie thoracique. Des traitements spécifiques sont initiés afin de limiter au mieux l'évolution pulmonaire, mais peuvent eux-mêmes être associés à des manifestations respiratoires, soit directement, soit en favorisant des complications infectieuses.

MOTS-CLÉS : Polyarthrite rhumatoïde - Pneumopathie interstitielle diffuse - Épreuves fonctionnelles respiratoires

LUNG DISEASE ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

SUMMARY : Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory systemic disease. Pulmonary manifestations are the most common extra-articular involvements and can impact all components of the respiratory system: parenchyma, pleura, vessels and airways, all complications that are briefly described in this article. Interstitial lung disease is the most common of these and is associated with significant morbidity and mortality. Its detection and monitoring are based on spirometry and thoracic imaging. Specific treatments are initiated in order to reduce the risk of disease flare up but may themselves in case of toxicity be associated with respiratory manifestations, either directly or by promoting infectious complications.

KEYWORDS : Rheumatoid arthritis - Interstitial lung disease - Pulmonary function test

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une atteinte progressive, symétrique et érosive des petites articulations. Il s'agit de la pathologie auto-immune articulaire la plus fréquente, atteignant 1 % de la population générale. Diverses complications extra-articulaires peuvent survenir, dont les pulmonaires sont les plus fréquentes avec une prévalence pouvant aller jusqu'à 60 % (1, 2).

Il semblerait que la rupture de tolérance immunitaire à la base de la PR ait lieu au sein du poumon. Le tabagisme accroît l'expression d'une enzyme responsable de citrullination (modification post-transcriptionnelle) au sein du parenchyme pulmonaire, transformant l'arginine en citrulline et créant de nouveaux épitopes contre lesquels des auto-anticorps, les anticorps anti-peptide citrulliné (ACPA), peuvent réagir (2-4). Le fait de fumer et d'avoir une double copie de l'épitope partagé HLA-DR augmenterait de plus de 20 fois le risque de développer une PR (5). Le tabac, facteur de risque connu pour des

pathologies pulmonaires telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et le cancer bronchique, joue donc également un rôle dans le développement de la PR, en favorisant l'auto-immunité en cas de prédisposition génétique.

Grâce à l'avènement de divers traitements au cours des dernières années, le pronostic tant articulaire qu'extra-articulaire des patients atteints de PR s'est nettement amélioré. Cependant, les manifestations respiratoires, et plus particulièrement l'atteinte interstitielle diffuse, sont toujours responsables d'une morbi-mortalité importante (3, 4).

Tous les composants du système respiratoire peuvent être impliqués : le parenchyme, la plèvre, les vaisseaux et les voies aériennes (Tableau 1) (3, 4). Une brève description des atteintes pulmonaires les plus fréquemment rencontrées est proposée dans cet article.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE

GÉNÉRALITÉS

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) associée à la PR, désignée sous le nom anglais de «Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease» (RA-ILD), est la manifestation pulmonaire la plus fréquente de la PR (2). En Belgique, les connectivites, dont la PR le plus fréquemment, sont la cause la plus courante de

(1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Rhumatologie, CHU Liège, Belgique.
(3) Service de Pharmacie clinique, CHU Liège, Belgique.
(4) Service de Médecine nucléaire et Imagerie oncologique, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Listes des atteintes du système respiratoire liées à la polyarthrite rhumatoïde

Parenchyme	Pneumopathie interstitielle diffuse Nodules rhumatoïdes Syndrome de Caplan-Colinet Maladie fibro-bulleuse apicale
Plèvre	Épanchement pleural Pneumothorax Fistule broncho-pleurale Syndrome du poumon engainé
Voies aériennes supérieures	Arthrite crico-arythénoïdienne Nodules vocaux Paralysie vocale
Voies aériennes inférieures	Bronchiectasies Bronchiolite folliculaire Bronchiolite constrictive (oblitérante)
Vaisseaux	Hypertension pulmonaire Embolie pulmonaire
Diagnostic différentiel	Toxicité médicamenteuse Infections

fibrose pulmonaire, en-dehors de la fibrose pulmonaire idiopathique (6).

La RA-ILD se développe à un âge médian de 71 ans, avec un ratio femme/homme de 1,15 (tandis que ce ratio atteint 2,14 dans la PR sans fibrose). Elle est, en général, diagnostiquée dans les 5 ans après la PR, mais peut survenir avant les plaintes articulaires (3, 7).

FACTEURS DE RISQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE

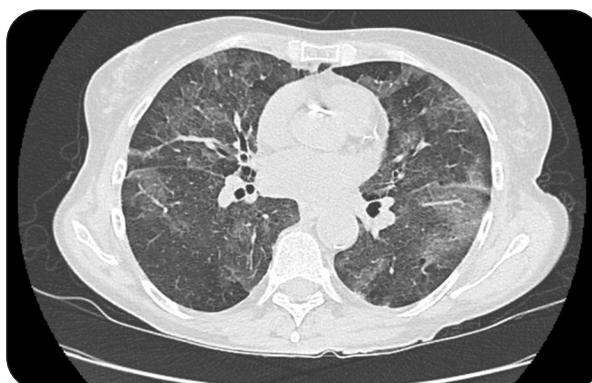
Les facteurs de risque sont le tabac, le sexe masculin, l'âge, la séropositivité au facteur rhumatoïde et/ou aux ACPA, une activité de PR importante et la présence d'autres atteintes extra-pulmonaires (2, 3).

La physiopathologie n'est pas tout à fait élucidée, mais il s'agit vraisemblablement d'une interaction génétique et environnementale (3, 4). Des travaux récents suggèrent une susceptibilité génétique commune pour le développement de la RA-ILD, la fibrose pulmonaire familiale et la fibrose pulmonaire idiopathique, impliquant, entre autres gènes, les gènes TERT, RTEL1, PARN, SFTPC et le variant rs35705950 du promoteur MUC5B (8, 9).

PRÉVALENCE, CLINIQUE ET PRONOSTIC

La RA-ILD est initialement pauci- voire asymptomatique dans la plupart des cas. Seuls 10 % des patients sont symptomatiques tandis que 68 % des patients atteints de PR présentent des atteintes aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ou scannographiques (1, 3).

Figure 1. Scanner de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)



Scanner thoracique en coupe axiale montrant un aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique avec des lésions à type de verre dépoli et des opacités linéaires à prédominance basale et symétrique.

Il s'agit cependant, après l'atteinte cardiaque, de la seconde cause de mortalité liée à la PR, responsable de plus de 10 % des décès (3, 4). Le risque relatif de décès est 2 à 10 fois plus important en comparaison aux patients ne présentant pas d'atteinte interstitielle, pour une médiane de survie variant de 2,5 à 10 ans selon la sévérité de l'atteinte (3, 7).

Les symptômes sont tardifs et incluent une dyspnée d'effort et une toux sèche non-productive (1, 4). Ils sont susceptibles d'être masqués par le manque d'activité des patients lié à leur plaintes articulaires ou à la myopathie cortico-induite (4). L'examen clinique peut révéler plus précocement des râles crépitants bi-basaux.

DIAGNOSTIC

Le scanner thoracique est la méthode de choix pour diagnostiquer la RA-ILD, préciser le pattern associé et en évaluer l'extension lésionnelle (1, 4). La RA-ILD peut se présenter sous forme de divers patterns radiologiques, identiques à ceux décrits dans les pneumopathies interstitielles idiopathiques (1) (Tableau II).

Contrairement aux autres connectivites où la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) (Figure 1) est prédominante, la pneumopathie interstitielle commune (PIC) (Figure 2A-B) est plus fréquente dans la PR. D'autres patterns sont rarement décrits : la pneumonie organisée, le dommage alvéolaire diffus, la pneumopathie interstitielle lymphocytaire et la pneumopathie interstitielle desquamative (1, 3, 4, 10).

Tableau II. Patterns de pneumopathies interstitielles décrits dans la RA-ILD, leurs caractéristiques au scanner thoracique et leur prévalence dans la RA-ILD

Patterns selon la classification des pneumopathies interstitielles idiopathiques ATS/ERS (10)	Caractéristiques au scanner thoracique (10)	Prévalence dans la RA-ILD (1)
Pneumopathie interstitielle commune	Rayon de miel Réticulations Bronchiectasies de traction Localisation périphérique, prédominance sous-pleurale et basale	40 - 60 %
Pneumopathie interstitielle non spécifique	Verre dépoli Opacités réticulées Localisation périphérique, prédominance sous-pleurale et basale, symétrique, parfois respect de la région sous-pleurale Rayon de miel rare	11 - 30 %
Pneumopathie organisée	Condensations focales migrantes Localisation sous-pleurale ou péri-bronchovasculaire	8 %
Dommages alvéolaires diffus	Opacités en verre dépoli Consolidations Localisation diffuse Bronchiectasies de traction tardivement	< 2 %
Pneumopathie interstitielle lymphocytaire	Nodules centro-lobulaires Opacités en verre dépoli Réticulations septales et bronchovasculaires Localisation diffuse	< 2 %
Pneumopathie interstitielle desquamative	Opacités en verre dépoli Réticulations linéaires Localisation basale, prédominance périphérique	< 1 %

ATS : American Thoracic Society; ERS : European Respiratory Society

Figure 2A-2B. Scanner de pneumopathie interstitielle commune (PIC)

Scanner thoracique en coupe axiale (2A) et coronale (2B) montrant un aspect de pneumopathie interstitielle commune avec des lésions de type rayon de miel, réticulations et bronchiectasies à prédominance basale et périphérique.

Le bilan fonctionnel respiratoire est recommandé, tant pour le dépistage que le suivi, et pour l'évaluation de la réponse au traitement, montrant un syndrome restrictif et une altération de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) chez la plupart des patients (1, 3, 4).

Une évaluation à l'effort via une ergospirométrie peut être rendue nécessaire afin de déterminer l'origine de la dyspnée. Les mécanismes étiopathogéniques sous-tendant son origine sont

potentiellement multifactoriels et étudiés spécifiquement par l'ergospirométrie : altération des échanges gazeux pulmonaires, anomalies de la mécanique respiratoire, dysfonction cardiovasculaire ou musculo-squelettique. Cet examen permet aussi le suivi de la maladie, la prescription individualisée d'un programme de réhabilitation, le dépistage de comorbidités telles que l'hypertension pulmonaire, et l'évaluation pour une éventuelle transplantation pulmonaire (11).

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) aspécifique a pour but principal d'exclure un diagnostic alternatif tel qu'une atteinte infectieuse ou une forme plus rare de pneumopathie médicamenteuse (1, 4).

La corrélation entre histologie et scanner est bonne, surtout en cas de PIC et la biopsie n'est nécessaire qu'en cas de pattern atypique après discussion pluridisciplinaire en vue d'exclure un diagnostic alternatif (1, 4).

Il n'existe, actuellement, pas de recommandations quant au dépistage systématique des patients à risque de souffrir d'une RA-ILD. La radiographie reste insuffisante pour identifier les formes précoces là où un examen clinique minutieux ainsi qu'une spirométrie simple pourront aider à l'identification de ces patients aux stades débutants. Le développement de biomarqueurs de RA-ILD efficaces à visée diagnostique, mais également pronostique (pour les patients à risque d'évoluer sur un mode fibreux au cours du temps) s'avère nécessaire. En effet, la pathologie, grevée d'une morbi-mortalité élevée, est actuellement sous-diagnostiquée en raison d'un mode d'entrée insidieux et de l'absence de screening systématique chez des patients à haut risque.

FIBROSE PULMONAIRE PROGRESSIVE

Chez les patients souffrant de PID de diverses origines (dont la RA-ILD), une proportion significative présente une progression fibrotique malgré un traitement adéquat. Il s'agit d'un concept dénommé «Fibrose Pulmonaire Progressive» (FPP) et défini, depuis 2022, selon les guidelines publiées conjointement par l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS), chez les patients présentant une PID autre qu'une fibrose pulmonaire idiopathique et rencontrant au minimum deux des trois critères suivants durant l'année écoulée, en l'absence d'une explication alternative :

- dégradation de la symptomatologie respiratoire;
- signes fonctionnels d'une progression de la pathologie : déclin de > 5 % de la capacité vitale forcée (CVF) exprimée en valeur absolue et/ou > 10 % de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) exprimée en valeur absolue;
- signes radiologiques de progression de la pathologie.

Ces patients présentent des caractéristiques physiopathologiques (mécanismes de fibrose progressive auto-entretenu incluant une altéra-

tion de la réparation cellulaire, une prolifération fibroblastique et un dysfonctionnement alvéolaire), fonctionnelles en termes de déclin progressif et génétiques communes avec la fibrose pulmonaire idiopathique qui est l'archétype de la fibrose évoluant selon un mode progressif (12). La proportion de patients présentant une FPP parmi les RA-ILD est de 54 % (7).

TRAITEMENT

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

La prise en charge thérapeutique de la RA-ILD est rendue difficile par l'absence d'essai randomisé contrôlé comparant les traitements de la PR dans cette indication et par l'implication de certains de ces traitements dans la survenue de pneumopathies médicamenteuses.

Le moment d'initiation dépend de l'évaluation de la sévérité de la pneumopathie et du risque de progression de celle-ci reposant actuellement sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et l'atteinte iconographique (2). Les patients stables sans symptômes peuvent être suivis par EFR tous les 3 à 6 mois tandis que les autres nécessitent un traitement (13).

Le méthotrexate, traitement de première ligne de la PR articulaire, est connu depuis les années 80 pour être associé à des pneumopathies d'hypersensibilité, freinant son utilisation dans la RA-ILD. Cependant, il a été suggéré récemment que cette toxicité pourrait avoir été surestimée en raison de biais d'identification et d'une évaluation respiratoire plus minutieuse des patients bénéficiant de ce traitement (13). Une étude multicentrique prospective incluant des patients avec un diagnostic récent de PR démontre, en cas de traitement par méthotrexate, une réduction de risque (odds ratio 0,43, intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,26-0,69) et une survenue plus tardive de RA-ILD (14). Il en est de même pour le léflunomide pour lequel une méta-analyse suggère une réduction d'effets pulmonaires indésirables non infectieux chez les patients atteints de PR (15).

L'utilisation du rituximab, l'abatacept et le mycophénolate repose sur des études rétrospectives limitées démontrant une stabilisation, voire une amélioration fonctionnelle pulmonaire, en cas de RA-ILD (16, 17, 18). Les données sont plus restreintes concernant le cyclophosphamide, et son utilisation repose essentiellement sur une extrapolation des effets bénéfiques démontrés dans la PID liée à la sclérodermie (2).

Pour les patients atteints de FPP, le traitement anti-fibrotique par nintédanib (Ofev®, un inhibiteur intracellulaire de tyrosine kinase qui bloque les voies de signalisation impliquées dans la progression de la fibrose, administré par voie orale) est recommandé. Ses critères de remboursement en Belgique sont l'un des deux critères de progression suivants endéans 24 mois :

- un déclin relatif de la CVF d'au moins 10 % de la valeur prédite;
- et/ou un déclin relatif de la CVF de 5 à 10 % de la valeur prédite et une aggravation des symptômes respiratoires, ou une augmentation de l'étendue de la fibrose au scanner thoracique.

Ces critères sont issus de l'étude INBUILD, une étude pivot de phase 3, qui a permis de prouver l'efficacité du nintédanib chez les patients présentant une pathologie interstitielle progressive (19). Elle a été conduite en double aveugle, dans 15 pays chez 663 patients et a démontré un ralentissement du déclin de la CVF suite à l'administration de nintédanib *versus* placebo sur 52 semaines. En plus des deux critères d'inclusion cités ci-dessus, elle a également recruté les patients présentant une aggravation des symptômes respiratoires et une augmentation de l'étendue de la fibrose. Elle comprenait 13 % de patients atteints de RA-ILD et le ralentissement du déclin de la CVF dans cette population spécifique a été démontré dans une analyse de sous-groupe *post hoc* (20).

TRAITEMENT NON MÉDICAMENTEUX

Si certains des traitements permettent de ralentir la progression de la pathologie interstitielle, ils ne permettent pas d'amener à une réversibilité complète. Il est important de référer les patients, dès le diagnostic, vers un centre de révalidation pulmonaire et, en fonction de l'âge et des comorbidités, de considérer la transplantation pulmonaire. L'arrêt du tabac, l'oxygénothérapie en cas d'hypoxie ainsi que les vaccinations antigrippale, anti-pneumococcique et anti-Covid19 sont nécessaires.

COMPLICATIONS INFECTIEUSES IATROGÈNES

Les traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs de la PR conduisent à un risque d'infections opportunistes. Avant leur initiation, le dépistage de la tuberculose latente (par radiographie thoracique et par test de libération de l'interféron gamma plutôt que l'intradermoréaction) et des virus des hépatites B, C et de l'immunodéficience humaine (par sérologie) est recommandé.

Une prophylaxie contre le *Pneumocystis Carinii* devrait être considérée en cas de hautes doses de corticoïdes (> 15-30 mg/jour de prednisone ou équivalent durant > 2-4 semaines) en combinaison avec un immunosuppresseur. Celle-ci repose, le plus souvent, sur l'utilisation du triméthoprime/sulfaméthoxazole (à raison de 480 mg/jour ou 960 mg trois fois par semaine), mais est cependant contre-indiquée en cas de traitement par méthotrexate. Une alternative par dapson, atovaquone ou la pentamidine nébulisée peut être envisagée (21).

En cas de nouvelle(s) lésion(s) pulmonaire(s) condensante(s) ou en verre dépoli chez un patient atteint de RA-ILD, une cause infectieuse doit être évoquée et exclue dans les plus brefs délais à l'aide d'un lavage broncho-alvéolaire. Un traitement anti-infectieux empirique doit être envisagé selon le tableau clinique, biologique et radiologique avant réception des résultats microbiologiques (2).

ATTEINTE PLEURALE

Des épanchements pleuraux symptomatiques surviennent chez 3 à 5 % des patients (alors que des épanchements de faible abondance peuvent être retrouvés jusqu'à 70 % des cas dans les études autopsiques) (1, 3, 4). Ils sont généralement unilatéraux et, lorsqu'ils sont symptomatiques, ils se déclarent par des douleurs pleurales typiques (majorées par l'inspiration et la toux, basi-thoraciques avec irradiation scapulaire) et de l'hyperthermie dans les formes les plus sévères.

L'analyse du liquide pleural est indispensable afin d'écartier les causes infectieuses et malignes (1). Celui-ci est classiquement exsudatif, à prédominance neutrophilique en phase aiguë et lymphocytaire ensuite, stérile, avec un pH < 7,3, une glycopleurie basse, des concentrations de LDH élevées et un facteur rhumatoïde égal ou supérieur à la valeur sérique (1, 3, 4, 22).

L'évolution est généralement résolutive grâce aux traitements de la PR, mais la thoracocentèse s'envisage si l'épanchement est supra-centrimétrique (3, 4, 22). Ce liquide peut parfois prendre, au long cours, une apparence laiteuse chyloforme, appelée pseudo-chylothorax, et résulter en un fibrothorax responsable d'un syndrome restrictif sévère (1, 3, 4, 21). Le pseudo-chylothorax, caractérisé par un taux de cholestérol pleural > 200 mg/dl et causé classiquement par la tuberculose ou la PR, est à distinguer du chylothorax qui est

d'origine traumatique avec, quant à lui, un taux de triglycérides (et non de cholestérol) pleural > 110 mg/dl. Ces deux entités ne partagent, en réalité, que leur aspect macroscopique laiteux (23).

De rares cas de pneumothorax et/ou de fistules broncho-pleurales ont été décrits suite à la rupture de nodules rhumatoïdes sous-pleuraux excavés (22).

ATTEINTE DES VOIES AÉRIENNES INFÉRIEURES

BPCO

Selon les études, le pourcentage de patients atteints de PR présentant également une BPCO varie de 3 à 10 % (24). Ces deux pathologies partagent le tabagisme comme facteur de risque. Une étude rétrospective récente démontre que la présence d'un syndrome obstructif est un facteur de risque indépendant de mortalité en cas de PR (hasard ratio 2,20; IC 95 % 1,23-3,92, $p < 0,01$) (25).

BRONCHIECTASIES

Des bronchiectasies, dilatations irréversibles du calibre des bronches caractérisées par une destruction de l'armature cartilagineuse, sont présentes jusque chez près de 50 % des patients atteints de PR (7). Celles-ci sont associées à une mortalité plus importante qu'en cas de bronchiectasies idiopathiques et certains auteurs suggèrent des prédispositions communes à la PR et aux bronchiectasies (une mutation deltaF508 du gène CFTR de la mucoviscidose, sous forme hétérozygote, est plus souvent présente chez les patients atteints de PR et de bronchiectasies que dans le reste de la population) (1, 3, 26). Le traitement est identique à celui des bronchiectasies d'autres étiologies et la prudence est de mise en raison des infections chez les patients immunodéprimés par les traitements de la PR (1, 3).

BRONCHIOLITE FOLLICULAIRE ET OBLITÉRANTE (CONSTRUCTIVE)

Il existe deux types de bronchiolites : la bronchiolite folliculaire due à une hyperplasie du tissu lymphoïde associé aux muqueuses et la bronchiolite constrictive (ou oblitérante), plus rare et de moins bon pronostic, caractérisée par une fibrose luminale (3).

La bronchiolite folliculaire présente, aux EFR, un syndrome le plus souvent restrictif (avec une capacité vitale inférieure à 80 % des valeurs prédites) et, au scanner thoracique, des micronodules (< 3 mm) péri-bronchiques ou centro-lobulaires avec des structures ramifiées linéaires, des dilatations et des épaissements bronchiques. La bronchiolite oblitérante est, quant à elle, caractérisée par un syndrome obstructif, avec des épaissements bronchiques, un emphysème centro-lobulaire, une atténuation en mosaïque et un piégeage expiratoire. Le traitement des atteintes bronchiolaires inclut les bronchodilatateurs, les corticoïdes inhalés et systémiques chez certains patients en mimétisme au traitement de la BPCO, les macrolides et d'autres traitements immunomodulateurs ciblant l'inflammation sous-jacente (3).

ATTEINTE DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES

Une arthrite cricoarythénoïdienne peut atteindre jusque 70 % des patients atteints de PR. Elle est souvent asymptomatique, parfois responsable de dysphonie ou d'une dysphagie et elle évolue rarement jusqu'à l'ankylose ou la subluxation (3). Elle peut se déclarer par une détresse respiratoire aiguë, caractérisée par une dyspnée inspiratoire à la faveur d'un œdème laryngé dans les suites d'une intubation ou d'une infection (1, 3). La spirométrie et parfois la laryngoscopie ou le scanner coupe fine peuvent être utiles afin de détecter des patients pauci-symptomatiques (1, 3). Ces derniers peuvent être traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou traitements spécifiques de la PR, tandis que les cas sévères nécessitent le plus souvent une prise en charge chirurgicale (1, 3).

NODULES RHUMATOÏDES

Les nodules rhumatoïdes pulmonaires surviennent généralement en cas de PR de longue date et chez des patients présentant également des nodules sous-cutanés (3). Leur prévalence varie en fonction des études, mais peut atteindre 30 % (1). Ils sont asymptomatiques outre quelques cas de complications rares (cavitation ou rupture pouvant mener à des complications pleurales ou des hémoptysies) (1, 3). Ils se situent typiquement en région sous-pleurale ou dans les septa interlobulaires; ils peuvent être isolés ou multiples et mesurer de quelques millimètres à quelques centimètres (1, 3).

Ils sont de bon pronostic et peuvent régesser, mais leur réponse aux traitements de PR est variable (des majorations de taille ont classiquement été décrites avec le méthotrexate) (1, 3). Le diagnostic différentiel avec des lésions néoplasiques s'impose, d'autant plus en cas de tabagisme, de majoration de taille au suivi ou d'hypermétabolisme intense à la tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluorodésoxyglucose (2, 3). En général, les nodules rhumatoïdes ne montrent que peu ou pas d'hypermétabolisme, bien que ce soit possible en cas d'inflammation active (3, 27).

SYNDROME DE CAPLAN-COLINET

Le syndrome de Caplan-Colinet associe la PR à une pneumoconiose sévère et de multiples nodules pulmonaires périphériques (3). Les nodules se développent subitement suite à l'exposition à la silice tandis que les lésions de pneumoconiose sont au second plan. Ce syndrome est de bon pronostic et rarement pourvoyeur de symptômes (3, 4).

ATTEINTE VASCULAIRE

Divers mécanismes d'hypertension pulmonaire sont possibles en cas de PR. Le plus souvent, cette complication est secondaire à une cardiopathie gauche car le tabagisme est un facteur de risque commun et la dysfonction diastolique y est plus fréquente que dans le reste de la population (groupe 2 selon la classification de l'European Cardiology Society (ESC)/ERS : hypertension pulmonaire associée à une cardiopathie gauche) (28, 29). Ensuite, elle peut être liée à la pneumopathie interstitielle ou à un syndrome obstructif sévère (groupe 3 : hypertension pulmonaire associée à une pathologie pulmonaire) et, parfois, à des embolies pulmonaires dont le risque est majoré par le caractère inflammatoire et donc, pro-thrombotique de la PR (groupe 4 : hypertension pulmonaire associée à une obstruction artérielle pulmonaire). Enfin, l'hypertension artérielle pulmonaire primaire est rare (groupe 1) (1, 3, 29).

Bien qu'une hypertension pulmonaire isolée puisse être retrouvée échographiquement chez 21 à 28 % des patients, ce chiffre est probablement surestimé car ces études sont limitées par l'absence de cathétérisme droit, nécessaire au diagnostic de certitude (1).

CONCLUSION

Les implications pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde sont diverses, pouvant atteindre tous les composants du système respiratoire. La pneumopathie interstitielle diffuse en est la plus fréquente. Sous-diagnostiquée en raison d'une clinique souvent insidieuse, elle est pourtant grevée d'une mortalité importante. La spirométrie a un rôle central dans le dépistage et le suivi de ces patients. Une évaluation en centre expert est nécessaire pour établir la stratégie thérapeutique, l'orientation éventuelle vers un centre de revalidation et le suivi des patients à risque. Dans le futur, de nouvelles méthodes de dépistage efficaces sont à développer afin de diagnostiquer et traiter précocement la RA-ILD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, et al. Thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 2019;**40**:545-60.
2. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev* 2021;**30**:210011.
3. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015;**24**:1-16.
4. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2021;**20**:102735.
5. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:38-46.
6. Hilberg O, Hoffmann-Vold AM, Smith V, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res* 2022;**8**:00597.
7. Denis A, Henket M, Ernst M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)* 2022;**9**:1024298.
8. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;**49**:1602314.
9. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2018;**379**:2209-19.
10. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias: Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**188**:733-48.
11. Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Ryerson CJ, Guenette JA. Cardiopulmonary exercise testing in patients with interstitial lung disease. *Front Physiol* 2020;**11**:832.
12. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;**205**:e18-47.
13. Dai Y, Wang W, Yu Y, Hu S. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. *Clin Rheumatol* 2021;**40**:1211-20.

14. Juge PA, Lee JS, Lau J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2021;**57**:2000337.
15. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Leflunomide use and risk of lung disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2016;**43**:855-60.
16. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;**40**:640-6.
17. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2017;**56**:1348-57.
18. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, et al. Safety of abatacept in Italian patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a multicenter retrospective study. *J Clin Med* 2020;**9**:277.
19. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;**381**:1718-27.
20. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:453-60.
21. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2023;**82**:742-53.
22. Faurschou P, Francis D, Faarup P. Thoracoscopic, histological, and clinical findings in nine cases of rheumatoid pleural effusion. *Thorax* 1985;**40**:371-5.
23. Berg J, Guiot J, Heinen V, et al. Chylothorax et pseudochylothorax: contraste à partir de deux observations. *Rev Med Liege* 2015;**70**:73-7.
24. Ma Y, Tong H, Zhang X, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2019;**20**:144.
25. Guiot J, Henket M, Ernst M, et al. Airflow obstruction as a marker of adverse prognosis in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne)* 2023;**10**:1063012.
26. Puéchal X, Fajac I, Bienvenu T, et al. Increased frequency of cystic fibrosis deltaF508 mutation in bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999;**13**:1281-7.
27. Koslow M, Young JR, Yi ES, et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur Radiol* 2019;**29**:1684-92.
28. Seyfeli E, Guler H, Akoglu S, et al. Right ventricular diastolic abnormalities in rheumatoid arthritis and its relationship with left ventricular and pulmonary involvement. A tissue Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;**22**:745-54.
29. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;**43**:3618-731.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr Denis A, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Anna.denis@chuliege.be