

Manifestations respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde : « le poumon rhumatoïde »

H. Lioté

Résumé

Introduction Les manifestations respiratoires de la maladie rhumatoïde sont les secondes en fréquence et certainement parmi les plus graves. Leur connaissance a bénéficié des données immunopathologiques récentes et des progrès de la tomodensitométrie (TDM).

État des connaissances 1. La compréhension de leur pathogénie s'est considérablement enrichie avec la mise en évidence d'un développement du BALT à l'origine d'un infiltrat inflammatoire folliculaire, prédominant dans la sous-muqueuse des bronchioles. Ces follicules ont une constitution cytohistologique identique à celle du pannus rhumatoïde. Ils ont aussi une différenciation fonctionnelle spécifique « rhumatoïde ». En effet, ils expriment et sécrètent des marqueurs considérés comme pathogènes et spécifiques de la maladie articulaire (protéines citrullinées). Ces données attestent de l'unicité de la maladie, quel que soit son siège.

2. La TDM a bouleversé l'approche du poumon rhumatoïde. L'atteinte respiratoire y est présente dans 50 % des PR tout venant, mais elle n'est symptomatique que dans 10 % des cas. La TDM a permis de dresser l'inventaire précis des différentes lésions, le plus souvent intriquées : – nodules pulmonaires (20 %), – atteinte pleurale (15 %), – maladie des voies aériennes distales (30 %) : bronchiolites et bronchectasies, – pneumopathies infiltrantes diffuses au profil extrêmement hétérogène (20 %).

3. Les facteurs prédictifs de détérioration et de réponse au traitement sont encore mal connus. L'approche thérapeutique reste donc empirique. Dans la PR, les manifestations respiratoires doivent faire systématiquement discuter les infections, en particulier opportunistes, et les pneumopathies médicamenteuses qui ne sont pas abordées ici.

Perspectives et conclusions Le poumon rhumatoïde devrait pouvoir bénéficier d'une meilleure prise en charge grâce à une définition précise des lésions au TDM et grâce à l'évaluation des thérapeutiques nouvelles (anti-TNF et anti-CD20) rendue légitime par l'approche physiopathologique actuelle.

Mots-clés : Polyarthrite rhumatoïde • Pleurésie • Nodules rhumatoïdes • Bronchiolite • Pneumopathies diffuses.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 973-88

Service de Pneumologie et réanimation respiratoire,
Hôpital Tenon, APHP, Paris, France.

Correspondance : H. Lioté
Service de Pneumologie et réanimation respiratoire,
Hôpital Tenon, APHP, 4 rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20.
huguette.liote@tnn.aphp.fr

Réception version princeps à la Revue : 14.12.2007.
1^{re} demande de réponse aux auteurs : 07.03.2008.
Réception de la réponse des auteurs : 17.03.2008.
Demande de réponse aux auteurs : 01.04.2008.
Réception de la réponse des auteurs : 21.04.2008.
Acceptation définitive : 27.05.2008.

Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis

H. Lioté

Summary

Introduction Lung disease is the most frequent and among the most severe extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA). Several interesting advances have been made in recent years in our understanding of this respiratory disease.

State of art 1. The induction of BALT responsible for follicular lymphoid infiltrates has been demonstrated in the wall of respiratory bronchioles. These lymphoid infiltrates are similar to synovial and skin cellular infiltrates and secrete specific markers of RA (citrullinated proteins). These data strongly suggest a common pathogenic mechanism for RA in the joints and in other sites, such as the lung.

2. Improvements in high resolution computed tomography (HR-CT) increased the sensitivity of diagnosis. CT evidence of pulmonary disease is present in 50% of RA patients, but only 10% of these patients have clinical symptoms. The different lung manifestations, frequently combined, have been clearly described: pulmonary nodules (20%); small airways disease (30%): bronchiolitis, bronchiolectasis, and bronchiectasis; diffuse interstitial pneumonia of various types (20%).

3. Predictors of progression and therapeutic response remain unknown. Therefore treatment is empirical and based on usual indications and on drugs used in idiopathic fibrosis and other connective tissue pulmonary pathologies.

Conclusions New biological drugs such as TNF blocking agents or anti CD20 antibody could be beneficial. Infections and drug-induced pneumonitis are not described in this review but must be considered systematically when an RA patient presents with lung involvement.

Key-words: Rheumatoid arthritis • Pleural effusion • Rheumatoid nodules • Bronchiolitis • Interstitial pneumonia.

Localisation extra-articulaire la plus fréquente de la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'atteinte respiratoire pourrait concerner un malade sur deux au cours de l'évolution de sa maladie, qu'il s'agisse de manifestation respiratoire spécifique aiguë ou chronique, infectieuse ou médicamenteuse. Le profil des atteintes spécifiques, regroupées sous le nom de « poumon rhumatoïde », a été bouleversé ces dernières années par les progrès de l'imagerie et de l'immunopathologie. Les données histopathologiques récentes ont considérablement amélioré la compréhension de la maladie rhumatoïde, conférant une unicité à toutes ses manifestations, notamment aux manifestations respiratoires cliniquement très polymorphes. La tomodensitométrie thoracique (TDM) de haute résolution (HR) a permis de préciser la topographie des lésions et leur forte prévalence (30 à 50 % des PR tout venant), longtemps sous-estimée car le tableau est asymptomatique 9 fois sur 10 [1, 2]. Enfin, les thérapeutiques nouvelles, en particulier les agents biologiques, actives sur les manifestations rhumatologiques pourraient aussi améliorer la prise en charge thérapeutique du poumon rhumatoïde pour lequel nous sommes encore très démunis. Nous n'aborderons pas ici la pathologie iatrogène qui a fait l'objet d'une récente mise au point [3]. Elle doit cependant être systématiquement envisagée devant des manifestations respiratoires chez les patients porteurs de PR car elle est fréquente et souvent grave. Il peut s'agir de complications infectieuses, notamment la pneumocystose, avec le méthotrexate et la tuberculose avec les agents anti-TNF α ou de pneumopathies médicamenteuses spécifiques décrites avec le méthotrexate et le léflunomide, plus rarement avec les agents anti-TNF α et tout récemment avec le rituximab.

Cette revue tente d'apporter des éléments de réponse aux questions quotidiennes que pose cette pathologie, à la lumière des connaissances acquises depuis notre dernière revue générale de 1996 [4]. Nous envisagerons successivement les caractéristiques communes puis chacune des manifestations du poumon rhumatoïde en fonction de leur topographie, de façon analytique (*tableau I*).

Poumon rhumatoïde : caractéristiques communes

Le fil d'Ariane : une pathogénie commune

La PR, que l'on devrait plutôt appeler maladie rhumatoïde, doit être comprise comme une maladie diffuse à tout l'organisme, d'origine indéterminée, associée à une activation du système immunitaire et responsable d'une inflammation caractéristique. Elle a une traduction histopathologique unique constituée d'une hyperplasie lymphoplasmocytaire et macrophagique particulière (*fig. 1A*), commune au pannus synovial, aux nodules cutanés mais aussi aux trois compartiments de l'appareil respiratoire (plèvre, parenchyme, voies aériennes (VA)). L'expression clinique de ces lésions à l'un et/ou l'autre organe dépendra du caractère plus ou moins floride

Tableau I.

Manifestations respiratoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Poumon rhumatoïde	
Compartiment pleural	Pleurésie lymphocytaire – Emphyème aseptique – Fibrothorax
Compartiment parenchymateux	Nodules – Pneumopathies infiltrantes diffuses : NSIP, UIP, PO
Compartiment bronchique et bronchiolaire	Bronchiolite folliculaire, bronchiolite constrictive, bronchiolectasies, bronchectasies
Pathologie iatrogène : infectieuse et médicamenteuse	
<small>NSIP : non specific interstitial pneumonia, UIP : usual interstitial pneumonia ; PO : pneumopathie organisée.</small>	

de l'infiltration de cellules immuno-inflammatoires et de prédispositions individuelles encore mal connues.

Histologie

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

Dans l'appareil respiratoire, des follicules lymphoïdes sont constamment retrouvés sur les analyses histologiques de

poumons rhumatoïdes [5, 6] ; ils sont situés dans la sous-muqueuse des bronchioles distales et constituent parfois des « manchons » englobant toute la circonférence bronchiolaire. La diffusion topographique des lésions est variable. Elles ont été retrouvées dans les zones riches en tissu lymphoïde, particulièrement aux bifurcations bronchiques et dans l'interstitium le long des septa interalvéolaires et interlobulaires, jusque dans les espaces sous-pleuraux [7]. Des lésions inflammatoires d'âge différent ont également été décrites sur un même poumon : lésions cellulaires correspondant à l'afflux de cellules immunes et/ou de fibroblastes et lésions fibrosantes avec dépôts de collagène et perte de l'élasticité du tissu conjonctif responsable de distorsion architecturale.

Dans les VA, ces atteintes se traduisent par une bronchiolite folliculaire inflammatoire, par une obstruction progressive avec distension d'aval (bronchiolite constrictive), par des bronchiolectasies et bronchectasies et au maximum par l'exclusion et la destruction des territoires pulmonaires d'aval.

Dans l'interstitium, elles se traduisent par des pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) au profil varié, pour lesquelles la classification histologique des PID idiopathiques est régulièrement utilisée actuellement. Ainsi sont décrits des aspects de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS ou NSIP des Anglo-saxons : *non specific interstitial pneumonia*) isolé ou associé à un aspect de pneumopathie interstitielle commune, anciennement fibrose interstitielle diffuse (UIP : *usual interstitial pneumonia*).

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

Immunopathologie

Des études en immunohistologie des prélèvements pulmonaires de patients porteurs de poumon rhumatoïde ont bien montré que les follicules péri-bronchiolaires étaient constitués d'un centre germinatif constitué en majorité de lymphocytes B CD20+ [8], de cellules dendritiques et de macrophages, entourés d'une couronne de lymphocytes

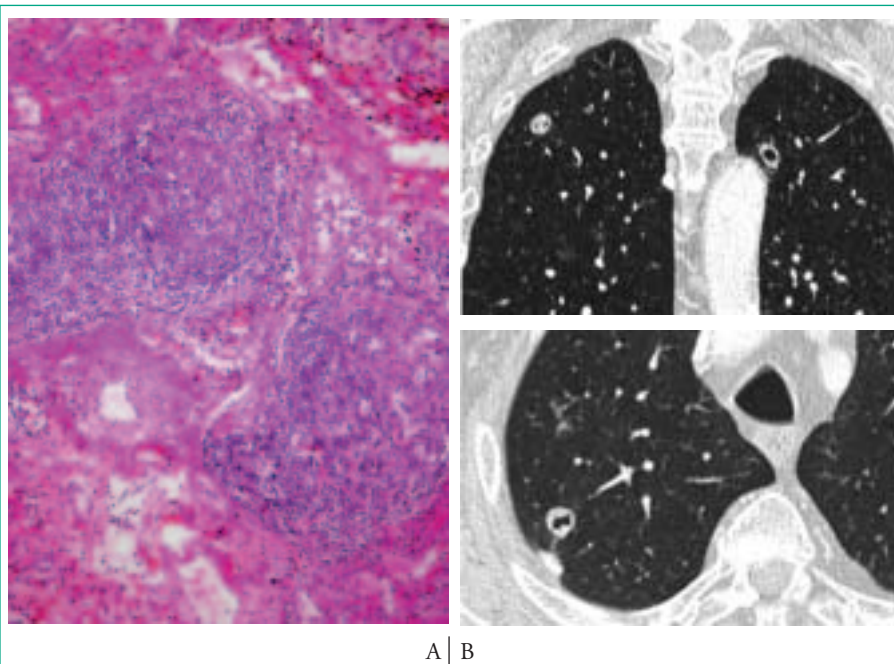


Fig. 1.

A) Nodule rhumatoïde (HES × 50), infiltrat lymphoplasmocytaire fibreux avec nécrose centrale. B) Aspect TDM de nodules rhumatoïdes multiples dont certains sont excavés.

phocytes T CD4+ [9] (*fig. 1A*). À la jonction du centre germinatif et de la zone T, il existe une forte activité angiogénique. Plus à distance, dans les cloisons interalvéolaires notamment, là où l'hyperplasie lymphoïde est plus dispersée, on trouve des fibroblastes ainsi que des plasmocytes CD138+ exprimant et sécrétant les auto-anticorps de la PR : anticorps antiprotéines citrullinées (AC anti-CCP) [7] et des facteurs rhumatoïdes [8]. Cette organisation folliculaire péri-bronchiolaire est similaire à celle du pannus synovial et elle n'est pas retrouvée sur les prélèvements de PID des autres connectivites (hormis dans le syndrome de Gougerot-Sjögren) ni dans les fibroses idiopathiques, ce qui lui confère un caractère spécifique. Elle n'est pas non plus retrouvée sur l'analyse histologique *post mortem* de poumons de PR indemne de pneumopathie [8]. Ces données suggèrent une forte corrélation entre l'existence d'une bronchiolite folliculaire et le développement d'une pathologie pulmonaire rhumatoïde spécifique.

Le groupe de Rangel-Moreno [7] a montré que :

- ces follicules correspondaient à une hyperplasie du tissu lymphoïde associé à la muqueuse bronchique (BALT : *Bronchial associated lymphoid tissue* des anglo-saxons). Le degré de développement du BALT y est, en effet, corrélé à une hyperproduction de cytokines et de chémokines impliquées dans l'organogenèse du BALT et dans le recrutement et l'activation des lymphocytes. Il est aussi corrélé à la présence de marqueurs d'activité angiogénique spécifiques des veinules lymphatiques impliquées dans l'organisation et le trafic lymphocytaires ;
- il existait, outre l'hyperplasie, une différenciation spécifique du BALT vis-à-vis de la PR. En effet, il exprime et sécrète des marqueurs impliqués dans la pathogénie de la PR (BAFF, ICOS-ligand) et surtout des antigènes actuellement considérés comme des inducteurs spécifiques de l'atteinte articulaire de la PR (protéines citrullinées). La production de ces marqueurs est proportionnelle au degré d'hyperplasie lymphoïde ;
- le degré de développement du BALT était aussi corrélé à l'intensité des lésions pulmonaires adjacentes : afflux de myofibroblastes activés (exprimant le α -SMA) et dépôts de collagène.

Toutes ces constatations ne sont pas retrouvées sur les prélèvements comparatifs de PID idiopathiques ou de PID d'autre origine.

Ce travail confirme le rôle central du BALT dans la pathogénie du poumon rhumatoïde.

Cette pathogénie, commune à toutes les manifestations respiratoires, est une aide précieuse à la compréhension, au diagnostic et au traitement du poumon rhumatoïde. Cependant, les facteurs qui président au déclenchement de la réaction immuno-inflammatoire et à son évolution variable demeurent encore inconnus.

Données épidémiologiques

Incidence

La cohorte rétrospective de la Mayo Clinic, incluant 609 patients vus à partir de 1955, apporte des informations

sur les manifestations extra-articulaires des PR, au sein desquelles 36 PID et 21 pleuropéricardites peuvent être isolées [10, 11]. L'incidence des PID sévères (définies par des signes cliniques associés à une chute d'au moins 15 % de la capacité vitale ou de la DLCO) a augmenté entre 1955 et 2000 (1,4 à 6,6 % patient par an) pour diminuer de 2000 à 2004 (2,8 % pt/an) [12]. Cette période correspond à l'introduction des nouveaux agents biologiques dont les agents anti-TNF α et fait discuter leur responsabilité. Dans cette cohorte, une surmortalité des PR avec manifestations respiratoires, par rapport aux PR sans manifestation respiratoire, a été constatée. Le risque relatif est estimé à 1,83 (IC à 95 % : 1,10 – 3,04, $p = 0,019$) [13]. Il a été confirmé par l'étude de Young et coll. [14].

Prévalence

La prévalence globale est difficile à apprécier. En effet, l'imagerie par TDM a bouleversé les données classiques en détectant, outre des formes infracliniques, des formes infraradiologiques. À ce titre, il est intéressant de comparer les chiffres avant l'ère de la TDM de haute résolution et depuis son utilisation (*tableau II*). Nombreuses sont les séries de TDM de PR tout venant qui objectivent des anomalies dans 30 à 50 % des cas [2, 15, 16]. Ces anomalies sont présentes une fois sur trois dans les PR asymptomatiques au plan respiratoire et une fois sur deux dans les PR « tout-venant » [15]. Le *tableau II* donne les chiffres de prévalence des différentes atteintes retrouvées sur quatre séries de TDM thoraciques de PR s'échelonnant de 1994 à 2004 [2, 15-17]. La fréquence des atteintes est variable selon la date de publication des différentes séries car les critères sémiologiques ont évolué parallèlement aux techniques d'imagerie. De surcroît, elle est parfois difficile à apprécier pour certaines atteintes car la définition des critères lésionnels (micronodules, réticulations) [2, 17] est imprécise. Ainsi, sur ce collectif de 205 PR tout venant et 63 maladies respiratoires de PR, l'atteinte des voies aériennes (bronchiolites, bronchiolectasies, bronchectasies), longtemps méconnue, a été retrouvée chez 30 % des patients en moyenne avec, chez 20 % d'entre eux, des nodules, des atteintes pleurales avec ou sans épanchement et des pneumopathies infiltrantes. Si l'on compare ces chiffres à la prévalence estimée des différentes atteintes avant la TDM, correspondant aux formes cliniquement et radiologiquement patentes, on constate une sous-estimation d'un facteur 10 au moins. L'utilisation de la TDM a aussi souligné la multiplicité des atteintes chez un même malade, expliquant l'hétérogénéité des présentations cliniques.

Facteurs de risque

L'atteinte respiratoire ne se manifeste que chez un nombre limité de PR, aussi est-il légitime de se poser la question des facteurs prédisposants. Les facteurs classiquement décrits dans les nodules et les pleurésies tels que le sexe masculin, la

Tableau II.

Prévalence des manifestations respiratoires de la PR estimées avant et après la diffusion de la tomographie par densitométrie thoracique (TDM). Séries de périodes différentes correspondant à des technologies TDM différentes.

% observé	avant TDM	Depuis TDM				Moyenne
		Rémy-Jardin (15) 1994	Despaux (2) 1998	Zrour (16) 2004	Tanaka (17) 2004	
		N = 84	N = 46	N = 75	N = 63 PID	
Voies aériennes	5 %	20	50	19	25-50	30 %
Nodules	1 %	22	26	4	4	20 %
PID	1-2 %	20	11-35	28	NA	20 %
Plèvre	1-2 %	17	7	9,3	29	20 %
Adénopathies	?	9	13	?	?	
Emphysème	?	30	34	30	29	30 %

PR : polyarthrite rhumatoïde, NA : non applicable car série de pneumopathies infiltrantes diffuses (PID).

sévérité des lésions articulaires, un titre élevé de facteurs rhumatoïdes, les nodules cutanés, ne sont pas constamment retrouvés pour les PID dans les cohortes cas-témoins récentes [18]. Le tabac est le facteur environnemental prédisposant à la survenue des manifestations articulaires et extra-articulaires de la PR le mieux étudié. Il est fortement corrélé à la présence de nodules sous-cutanés [19] et d'AC anti-CCP dans la cohorte cas-témoins, rétrospective, suivie le plus longtemps [13]. Il joue un rôle dans la citrullination des protéines (CCP) qui sont d'ailleurs retrouvées dans le lavage alvéolaire (LBA) des PR de fumeurs. Sur certains terrains génétiquement prédisposés, ces protéines citrullinées induisent la production d'anticorps anti-CCP qui précèdent l'apparition des signes articulaires. Le tabagisme ne semble pas corrélé à la sévérité de l'atteinte articulaire [20]. Son rôle plus spécifique dans la survenue des manifestations pulmonaires n'est pas connu. En revanche, il est un facteur de gravité de la maladie respiratoire [18].

L'intensité et le siège des manifestations cliniques respiratoires semblent aussi, en partie, génétiquement déterminés. Ainsi, les groupes HLA-B40 sont plus fréquemment associés aux pneumopathies infiltrantes diffuses (PID), HLA-B8/DRw3 aux atteintes pleurales, certains variants HLA-DRB, DQA1 ou la mutation Δ F508 du gène CFTR (commune à la mucoviscidose) aux atteintes bronchiques [21-23]. En revanche, le phénotype Pi, longtemps soupçonné comme facteur prédisposant à la survenue de manifestations respiratoires dans la PR, paraît innocenté [24].

- **Le développement du BALT semble être le *primum movens* qui sous-tend la pathogénie du poumon rhumatoïde.**
- **Sa traduction histopathologique consiste en une bronchiolite folliculaire, riche en lymphocytes B CD20, en lymphocytes T**

CD4+ et en plasmocytes exprimant et sécrétant les auto-anticorps de la PR.

- **L'hyperplasie lymphoïde peut s'étendre dans tout le tissu conjonctif pulmonaire et bronchique. Elle peut évoluer vers la fibrose quel que soit son siège.**
- **Les atteintes respiratoires, présentes dans un tiers des PR à la TDM, ne s'expriment cliniquement qu'une fois sur dix. L'atteinte la plus fréquemment retrouvée est celle des voies aériennes.**
- **Le tabagisme est actuellement un des facteurs de risque le mieux étayé. Son rôle semble démontré dans le déclenchement de la maladie articulaire chez les patients exposés.**

Poumon rhumatoïde : étude analytique des différents tableaux cliniques

La distribution de l'hyperplasie lymphoïde est telle que les lésions peuvent intéresser n'importe quel compartiment de l'appareil respiratoire, coexister chez un même patient et varier dans le temps, expliquant le polymorphisme clinique du poumon rhumatoïde. Les différentes présentations cliniques sont décrites isolément (*tableau I*) bien qu'en pratique, elles soient le plus souvent intriquées.

Pleurésie et péricardite

Les manifestations pleurales symptomatiques sont retrouvées dans 3 à 5 % des cas. Mais leur fréquence est de 20 % sur l'imagerie si l'on prend en compte les épanchements asymptomatiques, les pachypleurites, les plaques pleurales et les fibrothorax (*tableau II*). Une série autopsique de

PR tout venant a même retrouvé 70 % d'épanchements asymptomatiques. La plupart des données concernant les pleurésies rhumatoïdes, rapportées ici, sont tirées d'une revue exhaustive et critique de la littérature anglo-saxonne de 1964 à 2005 publiée en 2006 [25].

L'atteinte pleurale est la résultante d'une inflammation spécifique et chronique des séreuses. Une rupture de micronodules sous-pleuraux ou parenchymateux périphériques dans la cavité pourrait être à l'origine de ces pleurésies. Elles peuvent apparaître durant l'évolution de la PR mais sont parfois révélatrices (moins de 1 % des cas).

- L'épanchement aigu récent, uni- ou bilatéral, parfois accompagné de péricardite et souvent contemporain d'une poussée articulaire. Il est tué d'un exsudat citrin, avec glycopleurie normale ou modérément abaissée en fonction de l'ancienneté de l'épanchement. Le taux élevé de facteurs rhumatoïdes est d'autant plus suggestif qu'il est supérieur au taux sérique simultané. Les immuns-complexes, la baisse des fractions du complément, les ragocytes (phagocytes chargés d'immuns complexes), autrefois considérés comme évocateurs du diagnostic, sont aspécifiques et ne doivent plus être recherchés en routine, de même que d'autres marqueurs pleuraux (LDH, pH...). L'analyse cytologique du liquide pleural montre des lymphocytes associés de façon variable à des polynucléaires neutrophiles ou à des macrophages ; il faut souligner la rareté voire l'absence de cellules mésothéliales. L'examen bactériologique est négatif.

Ce type d'épanchement pose le problème du diagnostic des pleurésies tuberculeuses ou néoplasiques et impose un prélèvement à visée histologique qui sera réalisé au mieux par thoracoscopie. L'étude histopathologique peut mettre en évidence des lésions caractéristiques de pleurésie rhumatoïde. Macroscopiquement, on observe un semis de granulations très vascularisées prédominant sur les deux feuilletts pleuraux. L'examen microscopique retrouve l'infiltrat rhumatoïde (*fig. 2*) et, à un stade avancé, une métaplasie des cellules mésothéliales au profit d'un épithélium cubique et de cellules géantes multinucléées [26]. Ainsi, pour Fauchou et coll. [26], le diagnostic de pleurésie rhumatoïde serait un diagnostic non plus d'élimination, mais positif, suspecté sur l'analyse du liquide pleural et confirmé par la thoracoscopie devant l'association des lésions pleurales macro- et microscopiques quand elles sont retrouvées. Cet épanchement peut régresser spontanément mais il est le plus souvent récidivant et passe à la chronicité dans 50 % des cas.

- L'empyème aseptique est la résultante d'épanchements récidivants et chronicisés [27]. Le liquide est trouble, puriforme parfois chyloforme, riche en polynucléaires neutrophiles et en fibrine, difficile à ponctionner. Dans cette forme, la glycopleurie est effondrée. La présence de cristaux de cholestérol en lumière polarisée, dans les épanchements chyloformes, témoigne de l'activité des polynucléaires et n'a aucune valeur diagnostique. À ce stade, se pose le problème d'une pleurésie purulente, d'autant que le liquide est parfois surin-

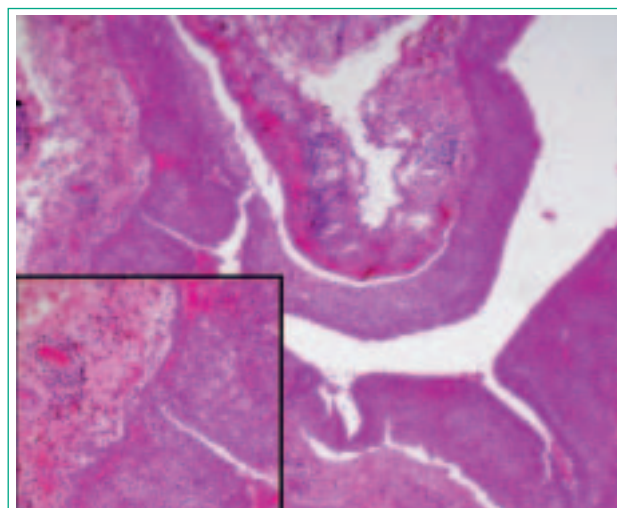


Fig. 2. Plèvre pariétale (HES x 50 et 100) : infiltrat inflammatoire lymphocytaire, macrophagique avec formations folliculaires.

fecté. Ces pyothorax, en particulier à staphylocoques, peuvent être la résultante de ponctions itératives ou de fistules bronchopleuraux à partir de nodules parenchymateux nécrosés ; ils ont un pronostic très sombre, la mortalité atteint parfois 19 % [25]. Dans cette forme, les biopsies ne doivent pas être systématiques. Elles sont réservées aux épanchements révélateurs évoquant une tuberculose ou une autre pathologie.

- Enfin, d'authentiques pachypleurites constituées de fibrose pleurale sans épanchement liquidien ont été décrites [25]. Souvent découvertes sur la TDM, elles restent exceptionnellement symptomatiques et responsables d'un syndrome restrictif.

Les données thérapeutiques, portant sur des cas cliniques ou de courtes séries, sont résumées de façon précise et exhaustive dans la revue de Balbir-Gurman et coll. [25]. Les traitements locaux (ponctions, drainages, injections de produits sclérosants, décortication, pleurectomies) ont été proposés chez les malades symptomatiques en fonction du stade évolutif. La corticothérapie tant locale que générale est controversée. Pour certains, elle permettrait d'éviter les récurrences et le passage à la chronicité si elle est administrée à un stade précoce. Pour d'autres, elle favoriserait les rebonds à l'arrêt du traitement. Des taux de TNF α très élevés, parfois supérieurs à ceux du sérum, et une baisse de l'interféron γ ont été retrouvés dans ces épanchements [28]. Ceci constitue probablement une piste thérapeutique non explorée.

Les péricardites relèvent du même mécanisme pathogénique. Elles sont souvent asymptomatiques, découvertes à la TDM et confirmées en imagerie par résonance magnétique, mais elles peuvent aussi être à l'origine de tamponnade

ou de péricardite constrictive et sont de mauvais pronostic [30]. Leur problématique diagnostique et thérapeutique est identique à celle des pleurésies.

- **L'atteinte pleurale serait due à la rupture d'un micronodule sous-pleural dans la cavité.**
- **L'épanchement pleural lymphocytaire n'est en rien spécifique, il impose une histologie pleurale qui permet d'écarter les autres causes (tuberculose, cancer) et peut retrouver l'infiltration lymphoïde caractéristique.**
- **Il est récidivant et peut passer à la chronicité : c'est le classique « empyème aseptique ».**
- **Son traitement n'est pas spécifique et les modalités du traitement symptomatique ne sont pas codifiées.**

Nodules pulmonaires

Leur fréquence, estimée à 1 % sur les radiographies pulmonaires, est beaucoup plus élevée en TDM (20 à 25 %) [1]. Mais cette fréquence varie selon le diamètre retenu comme critère d'analyse. Ils sont de nombre et de taille variables, prédominant aux lobes supérieurs et dans les régions sous-pleurales et le long des scissures (*fig. 1B*). Ils peuvent parfois précéder la PR et sont plus fréquents dans les PR avec nodules sous-cutanés. Leur aspect histologique est le même que celui des nodules cutanés et du pannus synovial, constitués d'un agrégat de follicules lymphoïdes, plus ou moins organisé (*fig. 1A*). Ils ne sont symptomatiques que par leurs complications : nécrose et excavation dans la plèvre à l'origine de pleurésies (*cf. paragraphe Pleurésie et péricardite*), pneumothorax ou pyothorax, excavation et fistulisation dans les bronches à l'origine d'hémoptysies, de greffe aspergillaire ou à mycobactéries [31]. Le méthotrexate (MTX), le léflunomide et les agents anti-TNF ont été incriminés dans l'efflorescence et la nécrose de ces nodules tant cutanés que pulmonaires. Ce phénomène demeure incomplètement compris [32].

Le nodule unique chez un patient porteur de PR pose le problème du diagnostic de cancer bronchique dont on connaît la fréquence plus élevée dans la PR [33], dans les maladies fibrosantes pulmonaires et chez les patients traités par immunomodulateurs. Jolles et coll. [34] ont rapporté 7 patients chez qui sont apparus des nodules pulmonaires (4 uniques, 3 multiples, 1 excavé) au cours de l'évolution de la PR : dans tous les cas, il s'agissait de cancer primitif ou de métastases. En tomодensitométrie par émission de positron, les nodules rhumatoïdes présentent un hypermétabolisme au FDG [35]. Bien que l'intensité du signal soit inférieure à celle du tissu néoplasique, cet examen n'est pas discriminant ; il ne dispense donc pas d'un prélèvement à visée histologique par ponction transpariétale guidée par la TDM ou par biopsie chirurgicale. Les nodules multiples, surtout s'ils sont excavés, posent le problème des infections, en particulier des infections à germes opportunistes (aspergillose, par exemple) qu'il

faudra éliminer en mettant en œuvre tous les moyens diagnostiques disponibles.

À part, l'association d'une PR et une silicose nodulaire, initialement décrite par Caplan et Colinet, est maintenant intégrée aux manifestations de certaines connectives silico-induites bien cernées dans la littérature [36].

- **Les nodules rhumatoïdes ne sont symptomatiques que par leurs complications.**
- **Unique, il pose le problème du cancer et doit être biopsié.**
- **Multiple, ils posent le problème de certaines formes d'infections opportunistes.**

Atteintes des voies respiratoires bronchiques et bronchiolaires

Longtemps sous-estimées, voire méconnues, leur prévalence est estimée de 20 et 50 % en fonction des études TDM (*tableau II*). Elles ne sont cliniquement patentes que dans 5 % des cas.

Historique

Soupçonnées à partir des années soixante-dix, elles ont donné lieu à des publications mentionnant la fréquence inhabituelle des bronchectasies (DDB) dans la PR. Pour Léna et coll. [37] et MacMahon et coll. [38], il s'agissait, dans la majorité des cas, de DDB post-infectieuses précédant, parfois de nombreuses années, les manifestations articulaires. Un facteur de causalité infectieux ou une susceptibilité génétique commune ont alors été avancés [23, 39]. Actuellement, ce type de bronchectasies régresse grâce à une meilleure maîtrise des infections [40], mais la symptomatologie bronchique persiste et des DDB parfois graves apparaissent bien après l'installation de la PR [41]. Depuis, de nouvelles données fonctionnelles, tomодensitométriques et histologiques, acquises grâce aux progrès des technologies médicales, sont venues étayer l'hypothèse d'une maladie des voies aériennes plus spécifique de la PR.

Données fonctionnelles

Cette anomalie est précoce dans l'évolution de la PR et longtemps asymptomatique cliniquement. Une détérioration des fonctions respiratoires à type de syndrome obstructif (TVO) prédominant sur les VA distales, plus précoce que le TVO lié au vieillissement observé dans la population générale, a été rapportée [42]. Elle a été confirmée dans une étude cas-contrôle par comparaison avec des PR sans atteinte respiratoire et semble indépendante du tabagisme [43].

Données tomодensitométriques

La TDM – HR a permis de confirmer chez des patients la maladie des VA distales. En effet, elle objective des signes de bronchiolite, déjà bien décrits et corrélés à l'histologie (*tableaux III et IV*): nodules centrolobulaires parfois branchés sur l'axe des bronchioles, conférant un aspect caractéristique « d'arbre en bourgeons », épaissement des parois bronchiolaires, air-trapping expiratoire, aspect en mosaïque aux deux temps respiratoires et enfin, bronchiolectasies avec ou sans bronchectasies [2, 42, 44]. Le signe le plus fréquent semble être le trapping expiratoire, soulignant la nécessité de demander une analyse TDM en expiration (*fig. 3A*).

Ces anomalies sont fréquentes, précoces mais longtemps muettes cliniquement et elles sont constantes dans les PR symptomatiques au plan respiratoire. Pour Perez et coll. [42], la TDM s'avère plus sensible encore que les EFR pour dépister la maladie des VA distales.

Données histologiques

Les données cumulées portant sur des cas isolés ou de petites séries de biopsies pulmonaires [5, 6, 45] ont permis d'affirmer la bronchiolite avec ses trois stades (*cf. paragraphe Histologie*): la bronchiolite folliculaire, la plus constamment retrouvée, la bronchiolite constrictive (*fig. 3B*) et les bronchiolectasies plus ou moins associées à des bronchectasies distales. Ces signes histologiques sont non seulement corrélés aux images TDM (*tableau III*) mais aussi à la gravité fonctionnelle, la bronchiolite folliculaire paraissant la moins grave [17]. Les données immuno- et histopathologiques déjà décrites (*cf. paragraphes Histologie et Immunopathologie*) et la coexistence de toutes ces lésions sur certains prélèvements étayaient la notion d'un continuum entre les différentes atteintes bronchiolaires chez un même patient [5, 6]. Il est intéressant de signaler que, dans l'étude de Howling et coll. [6], parmi les huit prélèvements de bronchiolites folliculaires de PR analysés, six étaient associés à des lésions de PID, rap-

Tableau III.

Maladie des voies aériennes. Corrélation anatomoradiologique.

Histopathologie	Imagerie/TDM	Topographie	Entité anatomoclinique
Follicules péribronchiolaires (i-BALT)	μ-nodules parfois branchés sur les bronchioles « arbre en bourgeons »	centrolobulaire	Bronchiolite folliculaire
Infiltrat en manchon péribronchiolaire (confluence de follicules)	air-trapping expiratoire ± épaissement des parois bronchiolaires et réticulation	centrolobulaire	▼ Bronchiolite constrictive réversible
Fibrose péribronchiolaire, obstruction totale des lumières, exclusion de territoires pulmonaires	aspect en mosaïque, bronchiolectasies ± bronchectasies	diffus	▼ Bronchiolite constrictive fixée

i-BALT : Induced bronchial associated lymphoid tissue.

Commentaires : les micronodules centrolobulaires et l'aspect « d'arbre en bourgeons » [5] témoignent des bronchiolites folliculaires. Les épaissements des parois bronchiolaires et l'air-trapping expiratoire témoignent de la bronchiolite constrictive. L'aspect en mosaïque du parenchyme pulmonaire (territoires exclus) et les bronchiolectasies d'aval témoignent de l'obstruction bronchiolaire complète.

Tableau IV.

Analyse de la sémiologie tomодensitométrique dans la maladie des voies aériennes de la PR.

% observé	Perez (42)	Despaux (2)	Akira (44)	Tanaka (17)	Moyenne
	1998	1998	1999	2004	
	N = 50	N = 46	N = 29	N = 63 PID	
Nodules branchés	26	6	31	10	20 %
Air-trapping expiratoire	32	43		43	38 %
Parois épaissies	10	17		22	16 %
Mosaïque	20		7	24	15 %
Bronchiolectasies, bronchectasies	30	50	52	22	40 %

pelant encore l'intrication des différentes atteintes et l'unicité de la maladie.

Manifestations cliniques constituées

La bronchiolite folliculaire (BF)

Elle est la plus précoce, semble le plus souvent asymptomatique. Seuls Hayakawa et coll. [5] rapportent une toux et des râles inspiratoires chez 3 des 4 patients porteurs de BF histologiquement prouvée dans leur série.

Bronchiolite constrictive pure

Elle est exceptionnelle (0,25 % des PR avec manifestations respiratoires). Elle a une traduction clinique particulière associant une dyspnée d'effort progressive, une toux sèche, parfois des râles en « cris d'oiseaux » (« squeak » des anglo-saxons) à l'auscultation, une distension, des micronodules centrolobulaires, un air trapping expiratoire parfois associé à un aspect en mosaïque du parenchyme en TDM (fig. 3A). Cette forme est grave car le plus souvent évolutive et corticorésistante. Des macrolides à faibles doses comme dans les panbronchiolites japonaises ont été essayés avec quelques succès [5]. Un cas d'amélioration a aussi été décrit avec l'étanercept [46].

La maladie évoluée des VA distales

L'atteinte rhumatoïde bronchique et bronchiolaire spécifique installée semble correspondre au tableau antérieurement décrit de DDB succédant à la PR. Elle se manifeste par l'apparition d'une maladie obstructive bronchique lentement évolutive et cliniquement peu spécifique, associant une dyspnée, des épisodes de bronchospasme et d'infections bronchiques. Cependant, l'existence d'un syndrome obstructif périphérique aux EFR, d'un aspect de bronchiolite évoluée avec bronchiolectasies et DDB distales diffuses en TDM rend le tableau évocateur dans un contexte de PR (fig. 3). La suppuration bronchique chronique n'apparaît que tardivement. Elle est favorisée par la diminution des défenses dues à l'altération de l'épithélium, au syndrome sec souvent asso-

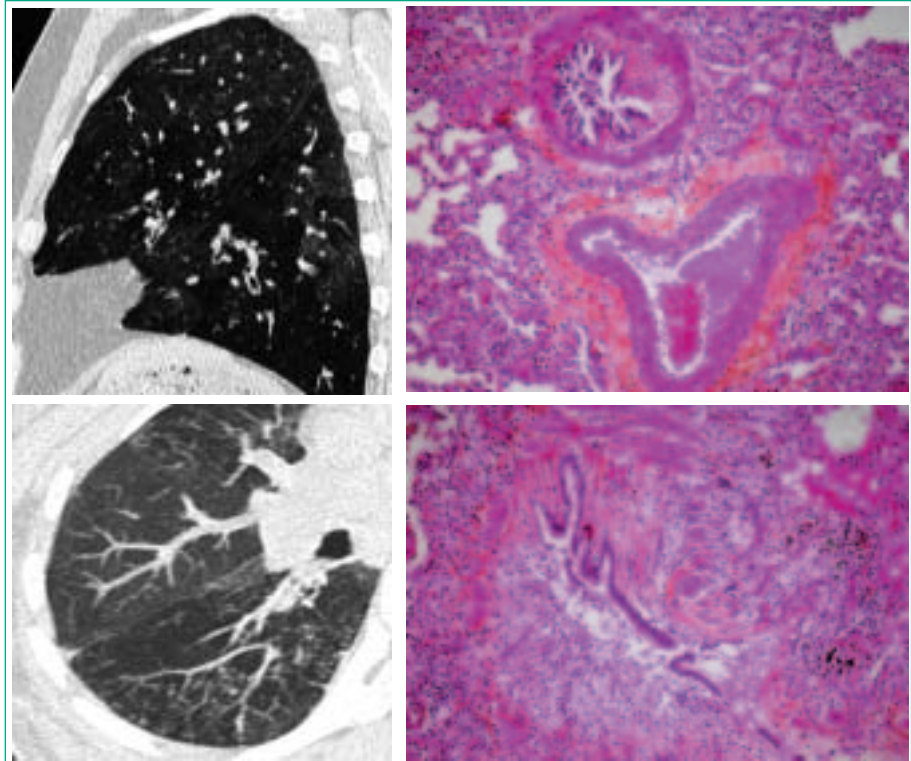


Fig. 3. A) TDM coupe sagittale en expiration : Verre dépoli et air-trapping expiratoire témoignant d'une bronchiolite constrictive. Coupe transversale : micronodules péribronchiolaires périphériques avec aspect d'« arbre en bourgeons ». B) Bronchiole terminale (HES × 200) siège d'une bronchiolite constrictive en coupe transversale et longitudinale. Infiltrat inflammatoire floride sous épithélial avec fibrose du chorion responsable d'une réduction du calibre bronchiolaire comparé à l'artériole adjacente.

cié [47] et, surtout, à la corticothérapie et aux autres traitements immunosuppresseurs. Cette forme est proche des manifestations respiratoires du syndrome de Sjögren primitif et des maladies inflammatoires du tube digestif (rectocolite ulcéro-hémorragique). Il est probable qu'elle n'ait pas été identifiée plus tôt à cause de l'intrication des atteintes bronchiques et parenchymateuses. À ce stade, elles relèvent d'un traitement symptomatique. Aucune thérapeutique spécifique n'a été évaluée dans un but préventif ou curatif.

- La maladie des VA distales a été longtemps méconnue car assimilée aux pneumopathies diffuses du fait de leur intrication.
- Elle est la conséquence de la bronchiolite folliculaire qui semble être la pierre angulaire du poumon rhumatoïde.
- Elle est fréquente, précoce, longtemps cliniquement muette, diagnostiquée en TDM, et elle évolue vers une insuffisance respiratoire obstructive avec suppuration bronchique chronique.

Pneumopathies infiltrantes diffuses (PID)

Leur prévalence était estimée à moins de 5 % avant l'utilisation de la TDM. Elle est actuellement évaluée à 20 ou 30 % sur des TDM réalisées de façon systématique chez des patients porteurs de PR (*tableau II*). La majorité des patients est donc asymptomatique au plan respiratoire. À l'inverse, la PID symptomatique est exceptionnellement révélatrice de la maladie rhumatoïde.

Données histologiques

Histologiquement, on y retrouve différentes lésions qui peuvent cohabiter sur le poumon d'un même patient : l'infiltrat lymphoïde caractéristique disséminé dans le tissu conjonctif pulmonaire (le long des cloisons interalvéolaires, interlobulaires et dans le tissu sous-pleural) et/ou un infiltrat de fibroblastes et/ou des dépôts de collagène, responsables d'une perte d'élasticité pulmonaire et de distorsions architecturales. Plusieurs équipes ont appliqué, sur leur série, la classification histopathologique récente des PID dites « idiopathiques » [48, 49] (*tableau V*) aux PID de la PR. L'analyse de biopsies pulmonaires de quelques dizaines de patients, a montré que les cinq types histologiques étaient représentés. L'UIP¹ et la NSIP² arrivent largement en tête sur 75 % des prélèvements cumulés provenant de trois séries (n = 62) [17, 50, 8] mais leur fréquence respective varie en fonction des séries anatomopathologiques (*tableau VI*). La PO³ représente 15 % des formes histologiques. Les autres types (LIP⁴, DIP⁵, DAD⁶) sont beaucoup plus rares [17, 50-52].

Données tomodensitométriques

Les *tableaux VII et VIII* résument les données émanant de séries publiées les plus importantes, qu'il s'agisse de TDM de PR tout venant (*tableau VII*) [15, 16, 53] ou de PID de PR avérées cliniquement (*tableau VIII*) [44, 54, 17]. Elles sont toutes de date et de provenance géographique différentes. Malgré l'évolution de la technologie et quelle que soit l'origine des patients, on retrouve des anomalies témoignant de l'existence de PID avec une prédominance de verre dépoli et de réticulations (*fig. 4*). La fréquence des signes est très variable d'une série à l'autre. Toutefois, elle est globalement trois fois plus élevée chez les patients cliniquement symptomatiques. Par ailleurs, on constate sur les PID avérées, une fréquence encore plus élevée des images en rayon de miel et les signes de distorsion architecturale du poumon. En utilisant la classification ATS/ERS, Tanaka et coll. [17] ont aussi observé une disparité entre l'imagerie et l'histologie sur un même collectif de patients. Ainsi, l'aspect d'UIP était plus fréquent au scanner (60 % UIP parmi 63 TDM) alors que l'aspect de NSIP prédominait à l'histologie (10 NSIP pour 2 UIP sur 17 biopsies réalisées). Pour essayer de mieux classer ces pneumopathies, ces auteurs [17] ont bien souligné la nécessité de réaliser une analyse qualitative en utilisant des critères d'imagerie et/ou mieux histologiques mais aussi une analyse quantitative étagée tenant compte de la distribution des lésions à l'ensemble du parenchyme pulmonaire.

Tableaux cliniques

Le diagnostic peut se poser devant des formes cliniques extrêmement variées qui se déclinent selon quatre modalités.

Tableau V.

Pneumopathies infiltrantes diffuses (PID). Corrélation anatomoradiologiques.

Pathologie : Phases de l'inflammation	Imagerie	Topographie	Entité anatomoclinique
Œdème, infiltrat L-P-M	verre dépoli condensation poumons blancs	en foyer ou diffus	NSIP
Fibrose jeune : fibroblastes	cloisons épaissies réticulations	périphérique sous-pleurales	(DAD)
Fibrose mutilante : collagène++, perte d'élasticité, rétraction	distorsion des scissures, DDB par traction, rayon de miel	périphérique, sous-pleurale, pleurale et aux bases	▼ UIP
Bourgeons inflammatoires endobronchiolaires et endoalvéolaires	opacités alvéolaires avec bronchogramme	en foyer ± migratrices	PO

NSIP : non specific interstitial pneumonia ; UIP : usual interstitial pneumonia ; DAD : dommage alvéolaire diffus ; PO : pneumopathie en voie d'organisation ; LIP : lymphoïde interstitial pneumonia ; DIP : desquamative interstitial pneumonia ; Infiltrat L-P-M : lymphoplasmocytaire et macrophagique.

1. NSIP : Non specific interstitial pneumonia ou PINS
2. UIP : Usual interstitial pneumonia
3. PO : Pneumopathie organisée
4. LIP : Lymphoïde interstitial pneumonia
5. DIP : Desquamative interstitial pneumonia
6. DAD : Dommage alvéolaire diffus

Tableau VI.

Fréquence relative des différents types de PID rencontrés dans la PR. Séries de biopsies pulmonaires.

Histologie	Tanaka (17) 2004	Lee (50) 2005	Atkins (8) 2006	Total
	N = 17	N = 18	N = 27	N = 62
UIP	2	10	8	20 (35%)
NSIP	10	6	10	26 (40%)
PO	2	1	9	12 (19%)
DAD	1			
LIP	1			
DIP	1			

NSIP : non specific interstitial pneumonia ; UIP : usual interstitial pneumonia ; PO : pneumopathie en voie d'organisation ; DAD : dommage alvéolaire diffus ; LIP : lymphoid interstitial pneumonia ; DIP : desquamative interstitial pneumonia.

Tableau VII.

Analyse de la sémiologie tomодensitométrique dans les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) émanant des plus grandes séries de PR tout venant avec ou sans maladie respiratoire, de date et de provenance géographique différentes.

% observé	Rémy (15) 1994	Gabbay (53) 1997	Zrour (16) 2004	PR Moyenne N = 188
N	77 PR	36 PR	75 PR	
Opacité alvéolaire	6	3	12	7
Verre dépoli	14	28	12	18
Réticulations	18	39	26,6	27
Rayon de miel	10	6	0	5,3
Distorsion architecturale du parenchyme	6			
Bronchectasies par traction	30	6	18	18

La forme suraiguë

Elle constitue un tableau de pneumopathie hypoxémiante sévère (SDRA⁷), correspondant le plus souvent histologiquement à un DAD, révèle exceptionnellement la maladie respiratoire ; il s'agit le plus souvent de l'acutisation d'une PID préexistante.

La forme aiguë ou subaiguë

Correspond le plus souvent à une pneumopathie organisée. La pneumonie organisée (PO), antérieurement appelée à tort « bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée »

(BOOP), fait partie des atteintes parenchymateuses pulmonaires. L'estimation de sa prévalence clinique et radiologique dans la PR varie entre 2 et 10 % [55]. Le tableau clinique, souvent bruyant, pseudo-grippal fébrile avec opacités alvéolaires fluctuantes, est identique à celui des PO idiopathiques (fig. 5). Le diagnostic de pneumopathies bactériennes et médicamenteuses se pose alors. Le LBA objective une alvéolite soit à polynucléaires non altérés, soit lymphocytaire, soit mixte, mais il permet surtout d'éliminer une infection. L'analyse histologique, quand une biopsie est réalisée, montre des bourgeons constitués de lymphoplasmocytes et d'histiocytes, parfois totalement obstructifs, dans la lumière des bronchioles terminales et respiratoires, ainsi que dans les alvéoles pulmonaires (fig. 5) [45]. Contrairement à la bronchiolite obstructive, la PO peut régresser spontanément ; dans les autres cas, elle est sensible à la corticothérapie, et elle peut aussi engendrer des fibroses séquellaires.

Tableau VIII.

Analyse de la sémiologie tomодensitométrique dans les pneumopathies infiltrantes diffuses (PID) émanant des plus grandes séries de PR avec maladie respiratoire (PID/PR), de date et de provenance géographique différentes.

% observé	Akira (44) 1999	Biederer (54) 2003	Tanaka (17) 2004	PID/ PR Moyenne N = 145
N	29 PID/PR	53 PID/PR	63 PID/PRR	
Opacité alvéolaire	34	10	35	26
Verre dépoli	66	25	90	60
Réticulations	72	76	98	82
Rayon de miel	34	34	60	43
Distorsion			62	
Bronchectasies par traction	45	17	75	46

Les formes chroniques : NSIP - UIP

Le tableau clinique des PID de la PR ne diffère pas de celui des PID idiopathiques ou des autres connectivites. Le diagnostic peut se poser devant une pneumopathie infiltrante fruste peu ou pas symptomatique, d'évolution imprévisible ou, à l'opposé, devant une insuffisance respiratoire chronique restrictive de fibrose pulmonaire de mauvais pronostic. Entre les deux, toutes les nuances sont possibles.

Évolution

Les études de suivi de cohortes cas-témoins sont nombreuses mais très hétérogènes. Tantôt prospectives, tantôt rétrospec-

7. SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

tives, elles diffèrent par la définition des groupes patients (PR tout venant ou PR avec atteinte respiratoire, de gravité variable) et des groupes contrôle (PR sans PID, fibrose idiopathique ou PID d'autres connectivites). Elles n'utilisent pas les mêmes critères d'évaluation : cliniques, radiologiques, fonctionnels, cytologie du LBA. Enfin, la durée de suivi varie de quelques années à 60 ans, ce qui complique encore l'interprétation puisque les critères ont évolué [44, 50, 56-58].

Néanmoins, elles ont permis de décliner l'histoire naturelle de ces PID selon quatre modalités : la régression spontanée, surtout lorsque le verre dépoli prédomine à l'imagerie, la stabilisation, l'« acutisation » peu fréquente mais grave et la détérioration morphologique et fonctionnelle progressive. Les études concernant le pronostic comparé des PID rhumatoïdes selon l'aspect radiologique de NSIP ou d'UIP sont contradictoires. En effet, certains auteurs ont observé plus de décès dans les UIP, par détérioration progressive [50] et d'autres, plus de décès dans les NSIP en raison d'une acutisation [56]. Par ailleurs, le pronostic des PID de la PR semble moins bon que celui des PID des

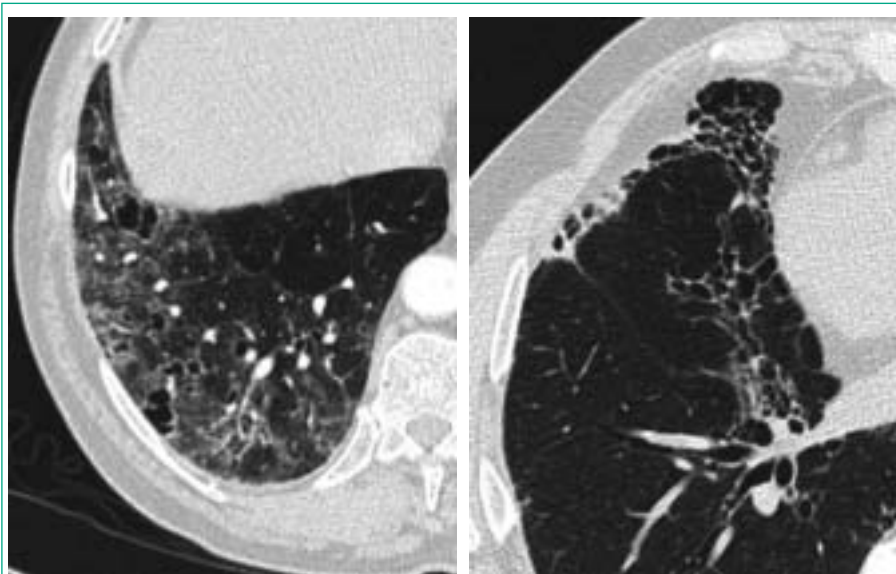


Fig. 4. Aspect TDM de NSIP et UIP sur un même poumon : Verre dépoli, micronodules diffus, épaissement des cloisons interalvéolaires, réticulations interlobulaires, épaissement sous pleural, rétraction des scissures et bronchectasies par traction.

tion progressive [50] et d'autres, plus de décès dans les NSIP en raison d'une acutisation [56]. Par ailleurs, le pronostic des PID de la PR semble moins bon que celui des PID des

tion progressive [50] et d'autres, plus de décès dans les NSIP en raison d'une acutisation [56]. Par ailleurs, le pronostic des PID de la PR semble moins bon que celui des PID des

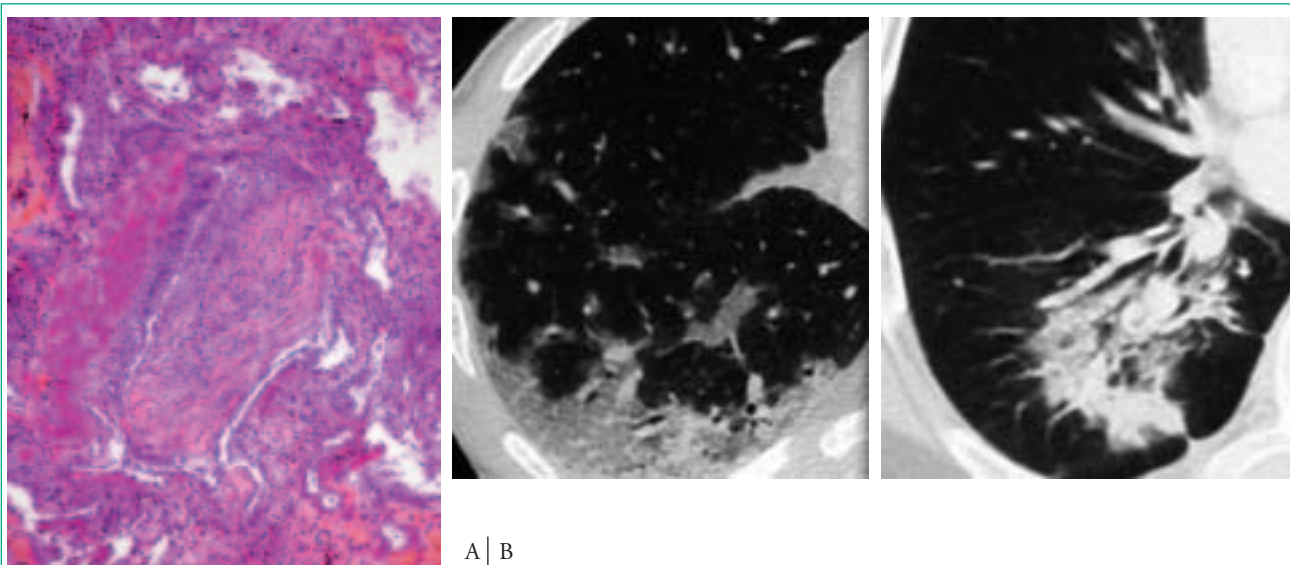


Fig. 5. A) Pneumopathie organisée (HES x 200), bronchiole respiratoire siège d'un bourgeon fibro-inflammatoire obstructif. L'épithélium bronchiolaire est bien visible en périphérie du bourgeon. B) Aspect TDM de pneumopathie organisée. Condensation alvéolaire multifocale avec bronchogramme aérien.

autres connectivites [56] mais meilleur que celui des PID idiopathiques [57]. Enfin, la survie à 5 ans des pneumopathies de la PR qui répondent aux critères radiologiques d'UIP serait meilleure que celle des « UIP » idiopathiques [57]. Toutes ces études de cohortes n'ont pas permis de déterminer les facteurs prédictifs cliniques (hormis le tabagisme), fonctionnels ou morphologiques de détérioration, de surmortalité ou de réponse au traitement. Or, ces derniers conditionnent les indications et les modalités thérapeutiques, et le traitement demeure donc empirique. Toutefois, très récemment, l'équipe du NIH [59] a montré qu'une PID de PR sur deux s'aggravait et que celles qui progressaient (évaluées sur un score TDM après 18 mois), étaient celles qui avaient les taux les plus élevés de facteurs fibrogènes dans le LBA initial (PDGF AB, BB, INF γ et TGF β 2). Si ces résultats sont confirmés, le LBA permettrait de sélectionner des profils de PID de mauvais pronostic et d'évaluer chez ces patients des traitements spécifiques.

Traitement

Pour le moment, on procède par analogie avec le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique ou des PID des autres connectivites. Pourtant, comme nous l'avons vu plus haut, les arguments tant pathogéniques, histologiques (*cf. paragraphes Histologie et Immunopathologie*) que pronostiques (*cf. paragraphe Évolution*) laissent penser que ce sont des maladies très différentes.

La règle est de traiter les patients symptomatiques ou qui s'aggravent au plan fonctionnel, d'autant qu'il existe beaucoup d'images en verre dépoli en TDM [18]. Une corticothérapie est proposée à la dose de 0,75 à 1 mg/kg/j pendant 4 à 6 semaines, puis à doses dégressives en surveillant le patient cliniquement, fonctionnellement et sur l'imagerie et en TDM. Mais la corticothérapie reste inefficace dans bon nombre de cas, 44 % dans la revue de Roschmann et coll. [60], si bien que plusieurs immunosuppresseurs (méthotrexate, D-pénicillamine, azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine) ont été essayés avec une réponse inconstante et de durée variable sur des cas isolés ou de courtes séries non contrôlées [60, 61]. Actuellement, le cyclophosphamide est le plus utilisé *per os* ou en bolus dans les formes les plus aiguës [62], toujours par analogie avec les pneumopathies des autres connectivites. Des espoirs thérapeutiques émergent cependant. Ainsi, une réponse sur une PID a été observée avec les agents anti-TNF α [63]. Par ailleurs, les résultats de travaux portant sur la pathogénie du poumon rhumatoïde [7, 8] semblent très prometteurs quand à l'efficacité des anticorps anti-CD20.

- **Les PID de la PR répondent aux critères de définition anatomoradiologiques des NSIP et UIP, à un moindre degré des PO.**

- **Elles sont souvent asymptomatiques et, quand elles se manifestent, elles posent le problème des pneumopathies infectieuses et médicamenteuses.**
- **Leur évolution spontanée et sous corticothérapie est imprévisible. Des « acutisations » ont été récemment décrites.**
- **Le traitement est donc empirique, s'inspirant de celui des PID idiopathiques, pourtant différentes. Les nouveaux agents biologiques n'ont pas pour l'instant été évalués.**

Manifestations rhumatoïdes spécifiques mais rares

Quelques cas d'arthrite crico-arythénoïdienne, responsables de sténose laryngée parfois aiguë et menaçante ont été rapportés [64, 65].

Les vascularites pulmonaires sont responsables d'hémorragies intra-alvéolaires et d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Une étude échographique portant sur 146 PR [66] a rapporté des chiffres de PAP systolique > 30 dans 21 % des cas et > à 40 dans 4 % des cas, mais sans traduction clinique. Cette étude n'a pas été confirmée.

En revanche, l'atteinte musculaire est sous-estimée, d'autant qu'elle est majorée par la myopathie cortisonique et le déconditionnement musculaire de nombreux patients.

Le syndrome des ongles jaunes, entité très rare regroupant un aspect caractéristique des ongles, un œdème palpébral et un chylothorax, a exceptionnellement été décrit en association à la PR [67]. Sa pathogénie est mal comprise.

Il faut citer l'augmentation de fréquence des tumeurs solides [33] et lymphomes qui peuvent se localiser au poumon [68] chez les patients atteints de PR, surtout s'ils sont traités au long cours par des immunomodulateurs [69].

Certains syndromes d'apnée du sommeil d'origine centrale ou périphérique ont été attribués à une atteinte rhumatoïde du rachis cervical supérieur [70].

Enfin, la pathologie iatrogène recouvre les infections et atteintes respiratoires d'origine médicamenteuse qui sont toutes deux souvent intriquées dans la littérature, du fait de l'immunodépression engendrée par la plupart des médicaments utilisés. Elle se pose constamment au diagnostic différentiel des atteintes spécifiques mais n'est pas notre propos ; elle a fait l'objet d'une synthèse récente dans cette même revue [3].

Conclusions

L'amélioration des techniques d'imagerie et une approche histologique et immunopathologique plus précise ont permis de mieux comprendre la multiplicité des atteintes du poumon rhumatoïde. Ainsi, il semble qu'il existe une unicité dans la pathogénie de ces lésions, qu'elles soient pleurales, bronchiolaires ou

parenchymateuses, comme en témoignent l'infiltrat inflammatoire spécifique identique à celui du pannus rhumatoïde. Des notions récemment acquises, on retient : - l'association de toutes ces lésions sur un même poumon dans la très grande majorité des cas, - l'existence d'une authentique maladie des voies aériennes distales, longtemps asymptomatique, peut-être précurseur des autres atteintes, - le profil clinique, radiologique et histologique très varié des atteintes parenchymateuses et leur évolution imprévisible, - l'insuffisance des moyens thérapeutiques, bien que de nouvelles molécules comme les agents anti-TNF α et anti-CD20 laissent entrevoir des perspectives. Cependant, le praticien doit être averti des effets secondaires pulmonaires de ces médicaments qu'il s'agisse des infections ou des atteintes spécifiques. En effet, ils sont fréquents, parfois graves et encore incomplètement connus.

Remerciements

Je remercie Martine Antoine, anatomopathologiste et Antoine Khalil, radiologue pour l'iconographie réalisée sur notre série de patients et mise à ma disposition pour ce travail.

Je remercie aussi Jacques Cadranet et Frédéric Lioté pour leur relecture attentive et leurs commentaires constructifs.

À RETENIR

- L'induction du BALT, déclenchée par des facteurs environnementaux encore mal cernés (tabac, silice...) sur un terrain génétiquement prédisposé, semble être le *primus movens* du poumon rhumatoïde.
- Il est à l'origine d'une hyperplasie lymphoïde caractéristique et de lésions des trois compartiments respiratoires (bronches, parenchyme, plèvre).
- La TDM a permis de mieux les identifier même si elles sont souvent intriquées :
 - La bronchiolite folliculaire inaugurale qui préside au développement d'une maladie spécifique des voies aériennes distales,
 - Les pneumopathies diffuses dominées par les aspects de NSIP, UIP et, à un moindre degré, les PO (si on leur applique la classification ATS/ERS des PID idiopathiques)
 - La pathologie pleurale récidivante.
- Ces atteintes dépistées à la TDM ne sont symptomatiques qu'une fois sur 10. Elles doivent alors faire discuter les pneumopathies infectieuses chez ces patients immunodéprimés et les pneumopathies médicamenteuses.

- Les facteurs prédictifs de la survenue des manifestations respiratoires, de leur aggravation, ou de leur réponse au traitement demeurent inconnus (à l'exception du tabagisme) si bien que le traitement reste empirique.
- Tant pour les PID que pour les bronchiolites ou même les pleurésies chroniques, le chapitre thérapeutique reste à construire. Il nécessite des études permettant de mieux classer les malades en fonction du risque de survenue et d'aggravation des manifestations respiratoires puis d'évaluer l'efficacité thérapeutique voire préventive des nouveaux agents tels que les agents anti-TNF α ou le rituximab.

Références

- 1 Cortet B, Flipo RM, Remy-Jardin M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Remy J, Delcambre B : Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995 ; 54 : 815-9.
- 2 Despaux J, Manzoni P, Toussiro E, Auge B, Cedoz JP, Wendling D : Prospective study of the prevalence of bronchiectasis in rheumatoid arthritis using high-resolution computed tomography. *Rev Rhum Engl* 1998 ; 65 : 453-61.
- 3 Lioté H : Respiratory complications of new treatments for rheumatoid arthritis. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 1107-15.
- 4 Lioté H, Lioté F, Gaudouen C : Le poumon de la polyarthrite rhumatoïde. In: Kahn MF, Kuntz D, Dryll A, Meyer O, Bardin T, Guérin C : *L'actualité rhumatologique 1996*. Expansion Scientifique Française, Paris 1996 : 65-82.
- 5 Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Toyoshima M, Chida K, Iwata M : Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1531-6.
- 6 Howling S, Hansell D, Wells A, Nicholson A, Flint J, Muller N : Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histological findings. *Radiology* 1999 ; 212 : 637-42.
- 7 Rangel-Moreno J, Harton L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall T : Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (I-BALT) in patients with pulmonary arthritis. *JCI* 2006 ; 116 : 3183-94.
- 8 Atkins SR, Turesson C, Myers J, Tazelaar H, Ryu J, Matteson E, Bongartz T : Morphologic and quantitative assessment of CD20+ cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated non-specific pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 635-41.
- 9 Turesson C, Matteson E, Colby T, Vuk-Pavlovic Z, Vassallo R, Weyand C, Tazelaar H, Limper A : Increased CD4+T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 73-9.
- 10 Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL : Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 722-7.
- 11 Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL : No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 3729-31.
- 12 Turesson C, Eberhardt K, Jacobsson LT, Lindqvist E : Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1543-4.

- 13 Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL : Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival inpatients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 1533-4.
- 14 Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, Dixey J ; Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS) group : Mortality in rheumatoid arthritis increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2007 ; 46 : 350-7.
- 15 Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B : Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994 ; 193 : 375-82.
- 16 Zrour SH, Touzi M, Bejia I, Golli M, Rouatbi N, Sakly N, Younes M, Tabka Z, Bergaoui N : Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine* 2007 ; 72 : 41-7.
- 17 Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, Emoto T, Matsumoto T, Lynch DA : Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004 ; 232 : 81-91.
- 18 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 ; 56 : 622-7.
- 19 Nyhäll-Wåhlin BM, Jacobsson LT, Petersson IF, Turesson C ; BARFOT study group : Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 601-6.
- 20 Goëb V, Klemmer N, Le Loët X, Vittecoq O : Tabac et maladies systémiques. *Revue du Rhumatisme* 2007 ; 74 : 726-31.
- 21 Scott TE, Wise RA, Hochberg MC, Wigley FM : HLA-DR4 and pulmonary dysfunction in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987 ; 82 : 765-71.
- 22 Charles PJ, Sweatman MC, Markwick JR, Maini RN : HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers* 1991 ; 9 : 97-101.
- 23 Puechal X, Fajac I, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Hubert D, Kaplan JC, Menkes CJ, Dusser DJ : Increased frequency of cystic fibrosis deltaF508 mutation in bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999 ; 13 : 1281-7.
- 24 Bate AS, Sidebottom D, Cooper RG, Loftus M, Chattopadhyay C, Grennan DM : DNA variants of alpha-1-antitrypsin in rheumatoid arthritis with and without pulmonary complications. *Dis Markers* 1990 ; 8 : 317-21.
- 25 Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y : Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum* 2006 ; 35 : 368-78.
- 26 Faurschou P, Francis D, Faarup P : Thoracoscopic, histological, and clinical findings in nine cases of rheumatoid pleural effusion. *Thorax* 1985 ; 40 : 371-5.
- 27 Ygüla M, Simosolo C, Goralnic L, Balbir-Gurman A, Nahir MA : The problem of empyematous pleural effusion in rheumatoid arthritis: report of two cases and review of literature. *Clin Rheumatol* 2002 ; 21 : 180-3.
- 28 Lemmer JH, Botham MJ, Orringer MB : Modern management of adult thoracic empyema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985 ; 90 : 849-55.
- 29 Söderblom T, Nyberg P, Teppo AM, Klockars M, Riska H, Petersson T : Pleural fluid interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 1652-5.
- 30 Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL : Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 62-7.
- 31 Tanoue LT : Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998 ; 19 : 667-85.
- 32 Ahmed SS, Arnett FC, Smith CA, Ahn C, Reveille JD : The HLA-DRB1*0401 allele and the development of methotrexate-induced accelerated rheumatoid nodulosis: a follow-up study of 79 caucasian patients with rheumatoid arthritis. *Medicine* 2001 ; 80 : 271-8.
- 33 Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H : Excess risk of lung cancer in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 1484-5.
- 34 Jolles H, Moseley PL, Peterson MW : Nodular pulmonary opacities in patients with rheumatoid arthritis. A diagnostic dilemma. *Chest* 1989 ; 96 : 1022-5.
- 35 Gupta P, Ponzio F, Kramer EL : Fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in pulmonary rheumatoid nodules. *Clin Rheumatol* 2005 ; 24 : 402-5.
- 36 Koeger AC, Lang T, Alcaix D, Milleron B, Rozenberg S, Chaibi P, Arnaud J, Mayaud C, Camus JP, Bourgeois P : Silica associated connective tissue disease. *Medicine* 1995 ; 74 : 221-37.
- 37 Lena H, Desrués B, Le Coz A, Belleguic C, Quinquenel ML, Kerneec J, Chales G, Delaval P : Bronchial dilatation and rheumatoid arthritis: a little known association. *Rev Mal Respir* 1997 ; 14 : 37-43.
- 38 McMahon MJ, Swinson DR, Shettar S, Wolstenholme R, Chattopadhyay C, Smith P, Johns P, Crosby NH : Bronchiectasis and rheumatoid arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 1993 ; 52 : 776-9.
- 39 Toussiroit E, Despau J, Wendling D : Increased frequency of HLA-DRB1*0401 in patients with RA and bronchiectasis. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 : 1002-3.
- 40 Lioté H : Etiological work-up for bronchiectasia in adults. *Rev Pneumol Clin* 2004 ; 60 : 255-64.
- 41 Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME, O'Donnell W, Coblyn JS : Bronchiectasis. A late feature of severe rheumatoid arthritis. *Medicine* 1994 ; 73 : 161-70.
- 42 Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B : Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1658-65.
- 43 Vergne-negre A, Pugnere N, Antonini MT, Arnaud M, Melloni B, Treves R, Bonnaud F : Airway obstruction and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 1072-8.
- 44 Akira M, Sakatani M, Hara H : Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comput Assist Tomogr* 1999 ; 23 : 941-8.
- 45 Hakala M, Paakko P, Huhti E, Tarkka M, Sutinen S : Open lung biopsy of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1990 ; 9 : 452-60.
- 46 Cortot AB, Cottin V, Miossec P, Fauchon E, Thivolet-Bejui F, Cordier JF : Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med* 2005 ; 99 : 511-4.
- 47 Radoux V, Menard HA, Begin R, Decary F, Koopman WJ : Airways disease in rheumatoid arthritis patients. One element of a general exocrine dysfunction. *Arthritis Rheum* 1987 ; 30 : 249-56.
- 48 American Thoracic Society/European Respiratory Society : International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 277-304.
- 49 Muller NL, Colby TV : Idiopathic interstitial pneumonitis: high resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 1997 ; 17 : 1016-22.
- 50 Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, Kitaichi M : Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005 ; 127 : 2019-27.
- 51 Kim DS : Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006 ; 12 : 346-53.
- 52 Colby TV : Bronchiolitis: pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998 ; 109 : 101-9.

- 53** Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, Lake FR : Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 528-35.
- 54** Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M : Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol* 2004 ; 14 : 272-80.
- 55** Ippolito JA, Palmer L, Spector S, Kane PB, Gorevic PD : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993 ; 23 : 70-8.
- 56** Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Jang SJ, Colby TV : Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007 ; 132 : 214-20.
- 57** 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 ; 61 : 517-21.
- 58** 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 ; 33 : 1250-3.
- 59** Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, MacDonald SD, Travis WD, Stylianou MP, Rosas IO : Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Int Med* 2008 ; 168 : 159-66.
- 60** Roschmann RA, Rothenberg RJ : Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987 ; 16 : 174-85.
- 61** Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, Ueno A, Yamasaki Y, Yamamura M, Makino H : Successful use of cyclosporin A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000 ; 39 : 1422-4.
- 62** Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E : Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 4 : CD001461.
- 63** Vassallo J, Matteson E, Thomas Jr C : Clinical response of rheumatoid arthritis associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor α inhibition. *Chest* 2002 ; 122 : 1093-6.
- 64** Lawry GV, Finerman ML, Hanafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R : Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. A clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27 : 873-82.
- 65** Geterud A, Ejnell H, Månsson I, Sandberg N, Bake B, Bjelle A : Severe airway obstruction caused by laryngeal rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986 ; 13 : 948-51.
- 66** Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP : Raised pulmonary artery pressures measured with doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000 ; 39 : 1320-5.
- 67** Launay D, Hebbar M, Louyot J, Hachulla E, Hatron PY, Devulder B : Yellow nail syndrome associated with rheumatoid arthritis: regression under chrysotherapy. *Rev Med Interne* 1997 ; 18 : 494-6.
- 68** Ebeo CT, Girish MR, Byrd RP, Roy TM, Mehta JB : Methotrexate-induced pulmonary lymphoma. *Chest* 2003 ; 123 : 2150-3.
- 69** Suzuki M, Hirano S, Ito H, Matsubara D, Kubota K, Takeda Y, Sugiyama H, Kobayashi N, Kudo K : Pulmonary lymphoma developed during long-term methotrexate therapy for psoriasis. *Respirology* 2007 ; 12 : 774-6.
- 70** Davies SS, Iber C : Obstructive sleep apnea association with adult acquired micrognathia from rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 127 : 245-7.