

Manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde

LES ATTEINTES PULMONAIRES



Les atteintes pulmonaires sont fréquentes dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) mais elles sont de nature et de sévérité très variables et peuvent être symptomatiques ou non. Pour mieux comprendre ces manifestations extra-articulaires et savoir où en est la recherche, nous avons interrogé un expert du sujet, **le Professeur Philippe Dieudé, chef du service de rhumatologie à l'hôpital Bichat à Paris.**

Comment expliquer que la PR, maladie articulaire, puisse toucher les poumons ?

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire auto-immune chronique et systémique, ce qui signifie qu'elle peut associer à l'atteinte rhumatismale des manifestations extra-articulaires, dont l'atteinte du poumon. Nous ne connaissons pas bien à ce jour les mécanismes qui sous-tendent cette atteinte, ils sont très probablement multiples, impliquant d'une part un fond de susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux tels que le tabac, mais également l'inflammation systémique ou encore l'auto-immunité spécifique de la PR.

Quelles sont les différentes atteintes pulmonaires de la PR et leur fréquence ?

L'atteinte pulmonaire de la PR est très hétérogène, tous les compartiments du poumon peuvent être touchés. On différencie :

- Les atteintes de la plèvre (pleurésies) avec des épanchements pleuraux. Ces atteintes sont rares.
- Les atteintes des voies aériennes : bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), bronchiolite ou dilatation des bronches, pour lesquelles des traitements symptomatiques existent.
- Des nodules pulmonaires similaires aux nodules rhumatoïdes sous-cutanés (autre atteinte extra-articulaire de la PR), qui peuvent toucher la plèvre et l'interstitium.
- Une atteinte de l'interstitium (parenchyme) avec les pneumopathies interstitielles diffuses (PID). Les PID sont les atteintes pulmonaires probablement les plus fréquentes et les plus sévères dans la PR, elles s'accompagnent d'une surmortalité globale. Les PID regroupent :
 - des formes inflammatoires, comme la pneumopathie interstitielle non spécifique ou, à l'extrême, la pneumopathie organisée,
 - des formes fibrosantes (processus de fibrose au sein du tissu pulmonaire), les pneumopathies interstitielles communes (PIC), forme la plus fréquente (environ 1 patient sur 2 qui présente une PID).

En dehors de la PID, nous avons très peu d'études sur les atteintes pulmonaires de la PR et il n'y a pas, à ce jour, de dépistage systématique en France. Il est donc difficile de donner la fréquence de ces atteintes. Globalement, on estime qu'entre 40 et 50 % des patients atteints de PR développent une atteinte pulmonaire (toutes formes confondues) au cours de leur vie, mais la très grande majorité n'a pas de symptômes.

Concernant spécifiquement la PID, environ 20 % des patients atteints de PR développent une PID mais seulement la moitié ont des symptômes (toux sèche, essoufflement...). On estime que globalement, 40 à 50 % des patients vont voir leur PID évoluer avec une répercussion sur leurs fonctions pulmonaires, et que les autres vont rester stables. Il est donc possible d'avoir une PID et de rester asymptomatique toute sa vie. Mais nous ne disposons pas encore de résultats d'études prospectives dédiées pour le confirmer.

Une étude de cohorte nationale multicentrique (TRANSLATE 2) est en cours : nous avons recruté 250 patients PR avec atteinte pulmonaire et 250 sans atteinte pulmonaire, tous ont passé un scanner et nous allons les suivre et les comparer pendant 5 ans, ce qui nous permettra de répondre à beaucoup de questions encore en suspens.

Y a-t-il un profil de patients atteints de PR particulièrement à risque de développer une PID ?

Les principaux facteurs de risque identifiés sont : le sexe masculin, un âge tardif de début de la polyarthrite rhumatoïde (en moyenne, la PR est apparue dix ans plus tard chez ces patients qui vont développer une PID que chez les autres patients atteints de PR), l'exposition au tabac (mais la PID peut aussi toucher des personnes n'ayant jamais fumé), certains variants génétiques, l'activité du rhumatisme (plus la PR est active, plus il y a un risque de manifestations extra-articulaires, dont la PID) et enfin la durée d'évolution de la PR (l'incidence de la PID augmente avec la durée d'évolution de la maladie).



Globalement, on estime qu'entre 40 et 50 % des patients atteints de PR développent une atteinte pulmonaire au cours de leur vie, mais la très grande majorité n'a pas de symptômes.

Les autres rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sont-ils aussi concernés ?

La PID peut également être associée aux connectivites (principalement à la sclérodémie systémique mais aussi aux myosites, au syndrome de Sjögren et plus rarement au lupus), des maladies chroniques auto-immunes. Dans le syndrome de Sjögren, on constate également beaucoup d'atteintes des voies aériennes de type bronchiolite.

Quels sont les signes de la PID, pour les patients symptomatiques ? Comment diagnostique-t-on la PID ?

Les symptômes de la PID sont de plusieurs ordres :

- Une toux sèche, non productive.
- Un essoufflement anormal (dyspnée). Chez les patients atteints de PR, la dyspnée peut être masquée par le fait qu'ils sont parfois limités dans les efforts physiques, du fait de leurs douleurs ou limitations articulaires. Le médecin doit interroger ses patients pour savoir si les activités quotidiennes, telles que faire son lit, sont à l'origine d'un essoufflement anormal. La dyspnée est souvent sous-estimée par le patient et sous-évaluée par le médecin.

- La présence de râles crépitants à l'auscultation des bases pulmonaires (dits "râles velcro" car ils font le bruit du scratch du velcro).
- À un stade très évolué, des modifications de l'extrémité des doigts, au niveau des ongles (hippocratisme digital).

Dans les dernières recommandations de prise en charge de la PR émises par la Société Française de Rhumatologie (SFR) en 2024, figure la recherche systématique de ces symptômes d'atteinte respiratoire par le rhumatologue, au moment du diagnostic et lors du suivi de ses patients atteints de PR, afin de mieux dépister les atteintes pulmonaires. Les rhumatologues doivent donc utiliser leur stéthoscope ! Ils doivent aussi bien informer leurs patients sur la possibilité d'apparition des symptômes pulmonaires, voire de leur aggravation.

Si le rhumatologue détecte un ou plusieurs de ces symptômes, il doit faire réaliser un scanner thoracique à son patient, ainsi que des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR). Si l'un des deux examens est anormal, il doit alors l'adresser à un pneumologue pour une prise en charge multidisciplinaire. ▶

Les rhumatologues doivent utiliser leur stéthoscope !

Existe-t-il des traitements de la PID associée à la PR ?

Nous en sommes encore au stade de la recherche. La PID associée à la PR est connue depuis longtemps mais elle ne fait l'objet de travaux que depuis peu. La seule étude randomisée spécifique sur le sujet, l'étude TRAIL1 qui a testé un anti-fibrosant (la pirféridone), s'est révélée négative. L'étude INBUILD a testé un autre anti-fibrosant, le nintédanib, sur un groupe de patients atteints de différentes maladies compliquées d'une PID (étude "panier" ou "basket"). Ce n'est donc pas une étude spécifique sur la PR. Les résultats sont globalement positifs mais avec un faible niveau de preuve.

Concernant les différents traitements de fond de la PR (classiques, biologiques ou synthétiques ciblés), nous ne disposons d'aucune étude contrôlée à ce jour sur leur éventuel effet sur la PID. Nous ne pouvons donc pas affirmer qu'un traitement a plus d'intérêt qu'un autre dans la PID. Toutefois, il est essentiel de bien contrôler la PR pour limiter le risque de survenue de PID et probablement pour prévenir sa progression.

Quelle est actuellement la stratégie thérapeutique pour les malades atteints de PID ? Y a-t-il un consensus ?

Il n'y a pas de consensus en France. Les recommandations de la SFR précisent trois points :

- La prise en charge et le traitement à mettre en place doivent systématiquement faire l'objet d'une concertation entre le rhumatologue, le pneumologue et le patient, en centre hospitalier expert.
- Le méthotrexate peut être instauré ou poursuivi chez les patients atteints de PID. En effet, nous savons aujourd'hui que le méthotrexate n'est pas un facteur de risque de PID. Le contrôle de l'activité de la PR est essentiel, or le méthotrexate est aujourd'hui la pierre angulaire du traitement de la PR, qui permet de mettre la majorité des patients en rémission ou en faible niveau d'activité. Se passer de ce traitement serait probablement une perte de chance pour le patient, tant pour sa PR que pour sa PID.
- Concernant les traitements de fond, il est préférable d'utiliser l'abatacept ou le rituximab. Là encore, le niveau de preuve est faible car nous n'avons pas d'étude contrôlée sur le sujet mais les experts ont constaté dans leur pratique *a minima* une bonne tolérance à ces traitements.

Concernant le traitement spécifique de la PID, seul le nintédanib, médicament anti-fibrosant, a l'autorisation de mise sur le marché depuis 2016 pour toutes les maladies interstitielles pulmonaires progressives, quelle que soit la maladie associée (PR ou autre). Nous essayons dans un premier temps de bien stabiliser la PR avant de prescrire ce traitement lorsque la pneumopathie reste évolutive.

Où en est la recherche sur les atteintes pulmonaires de la PR ?

L'équipe de rhumatologie de l'hôpital Bichat, en collaboration avec le service de pneumologie, mène une recherche active pour une meilleure compréhension de la PID au cours de la PR. Nous cherchons notamment à identifier les mécanismes qui font émerger la pneumopathie. Nous étudions les bases génétiques de la PID associée à la PR. Ce type d'approche permet d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ou le repositionnement de traitements utilisés dans d'autres pathologies. Ainsi, nous avons montré en 2018 que le principal facteur génétique de la fibrose pulmonaire de la PR est le même que celui de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), dont l'un des traitements est un anti-fibrosant (le nintédanib). Ces résultats corroborent ceux de l'étude INBUILD qui suggèrent une efficacité de cette molécule dans l'indication PR-PID.

Nous travaillons également sur les facteurs environnementaux de la maladie : le tabac et d'autres substances inhalées (la silice minérale, certains polluants) ont été identifiés.

Par ailleurs, nous venons de déposer une lettre d'intention au PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) national pour un essai thérapeutique avec un traitement immunosuppresseur. L'AFP^{ric} a d'ailleurs rédigé un courrier de soutien pour ce projet.

Un autre pan de la recherche concerne le dépistage. Étant donné qu'il n'y a pas de dépistage systématique, nous tentons d'élaborer un score de risque qui soit prédictif de l'apparition de la maladie, ce qui nous permettrait d'identifier les patients éligibles à un dépistage avant l'apparition des premiers symptômes.

Enfin, une dernière partie concerne les facteurs de pronostic. Nous souhaitons mieux identifier les patients à risque de PID évolutive, pour lesquels la mise en route d'un traitement spécifique serait nécessaire.

Aujourd'hui, de nombreuses équipes travaillent sur la PID associée à la PR en Europe, aux États-Unis et en Asie, et nous travaillons en collaboration avec elles afin de faire progresser rapidement la recherche et apporter une réponse aux patients atteints de PID au cours de la PR. ■ 

EN BREF

- La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire systémique qui, au-delà des articulations, peut toucher plusieurs organes, dont les poumons.
- L'atteinte pulmonaire de la PR est très hétérogène. La plus fréquente est la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) qui touche environ 20 % des patients.
- Pour les formes symptomatiques, les principaux signes à rechercher sont une toux sèche, un essoufflement anormal et la présence de râles crépitants à l'auscultation.
- Il est essentiel de bien contrôler la PR pour limiter le risque de PID et probablement de progression de la PID.
- L'anti-fibrosant nintédanib a une indication dans les formes progressives de PID.
- Depuis quelques années, de nombreux travaux de recherche sur la PID associée à la PR sont en cours en France et dans le monde, permettant d'espérer l'arrivée de traitements efficaces.