



HAL
open science

Étude de l'association des facteurs rhumatoïdes de classe IgA à l'atteinte bronchopulmonaire de la polyarthrite

Alice Colignon

► To cite this version:

Alice Colignon. Étude de l'association des facteurs rhumatoïdes de classe IgA à l'atteinte bronchopulmonaire de la polyarthrite. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02969661

HAL Id: dumas-02969661

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02969661v1>

Submitted on 16 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

Alice COLIGNON

Née le 28 Novembre 1991 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 08 Septembre 2020

**ETUDE DE L'ASSOCIATION DES FACTEURS
RHUMATOÏDES DE CLASSE IgA A L'ATTEINTE
BRONCHOPULMONAIRE DE LA POLYARTHRITE
RHUMATOÏDE**

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRE

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Olivier VITTECOQ

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Mathieu SALAUN

Madame le Docteur Fabienne JOUEN

Monsieur le Docteur Stéphane DOMINIQUE

Monsieur le Docteur Matthieu DEMEYERE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie

Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>sumombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques

Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN** Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Table des matières

I. INTRODUCTION.....	17
A. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde.....	17
B. Mécanismes physiopathologiques	17
1. Facteurs génétiques	17
2. Facteurs environnementaux	19
3. Facteurs hormonaux.....	21
4. Auto-immunité	22
C. Le Facteur Rhumatoïde IgA	25
1. Intérêt physiopathologique.....	25
2. Intérêt clinique	27
D. Manifestation extra articulaire de la PR : l'atteinte pulmonaire	28
1. Epidémiologie.....	28
2. Manifestations cliniques	29
3. Facteurs de risques.....	30
4. Caractéristiques en imagerie.....	31
5. Diagnostic différentiel	35
II. OBJECTIF DE L'ETUDE	36
III. MATERIELS ET METHODES.....	38
A. Sélection des patients	38
1. Inclusion	38
2. Non-inclusion.....	38
3. Technique de dosage du FR-IgA	39
4. Définition de l'atteinte pulmonaire.....	41
B. Recueil des données.....	43
1. Données démographiques	45
2. Données rhumatologiques	45
3. Données pulmonaires.....	46
C. Analyse Statistique	46
IV. RESULTATS	49
A. Sélection des patients et caractéristiques de la population étudiée	49
B. Caractéristiques de la population en fonction du statut des FR IgA.....	54
C. Caractéristiques des atteintes bronchique et parenchymateuse dans la population étudiée	58
D. Caractéristiques des patients en fonction de leur atteinte pulmonaire « globale », bronchique ou parenchymateuse.....	61
E. Etude de l'association entre l'atteinte pulmonaire et les différentes populations d'anticorps selon leur titre ou leur positivité conjointe.....	64
V. DISCUSSION	67
A. Résultats commentés du critère de jugement principal	68
B. Lien entre la positivité des FR IgA et les paramètres étudiés dans l'étude.	69
C. Lien entre l'atteinte pulmonaire et les paramètres étudiés dans l'étude	72
D. Limites et forces de l'étude	75
VI. CONCLUSION	77
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	78
VIII. RESUME.....	85

I. INTRODUCTION

A. Généralités sur la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent et le plus invalidant dans les pays d'Europe de l'Ouest. En France, en 2009, la prévalence était estimée à 0.35% avec une prédominance féminine (1). Son pic d'incidence est observé aux alentours de 50-60 ans, bien qu'il existe des formes juvéniles ou, à contrario, d'autres se déclarant plus tardivement, notamment après 65 ans. Elle se manifeste par une inflammation du tissu synovial des petites et moyennes articulations, à l'origine d'une destruction ostéo-cartilagineuse induisant des déformations articulaires, et un handicap fonctionnel au quotidien. Bien que sa première manifestation soit articulaire, il convient de ne pas oublier l'atteinte systémique avec notamment l'apparition de nodules rhumatoïdes, de vascularite ou encore d'atteinte pulmonaire (2).

Étant donné ses répercussions fonctionnelles, psychologiques et sociales, comprendre les mécanismes de cette maladie est un enjeu à la fois thérapeutique et économique.

B. Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas tous connus à ce jour. Cependant, nous savons que la PR est une maladie complexe d'origine multifactorielle. En effet, un terrain génétique de susceptibilité et d'autres facteurs intrinsèques, notamment hormonaux, sont souvent associés à des facteurs environnementaux.

1. Facteurs génétiques

L'existence d'une origine génétique de la PR a d'abord été suspectée devant la fréquence plus importante de cette maladie au sein d'une même famille. En effet, sa prévalence, allant de 2 à 12 % chez les apparentés, est bien plus élevée que dans la population générale, puisque celle-ci dépasse rarement les 1% (3). Cette prédisposition a été mise en évidence grâce à l'observation d'individus partageant le même patrimoine génétique, à savoir les jumeaux. Le taux de concordance parmi les jumeaux homozygotes est de 15 à 30%, et de 5 à 10% pour les jumeaux dizygotes du même sexe (4). Ce taux, 4 fois plus important que la moyenne, confirme la susceptibilité génétique mais souligne également l'importance des facteurs

environnementaux, puisque cette concordance est loin d'atteindre 100%. De plus, le profil auto-immun semble jouer un rôle dans le caractère héréditaire puisqu'on le note dans 40 à 65 % des formes avec auto-anticorps, contre seulement 20 % dans les formes sans auto-anticorps (4). Ces éléments sous-tendent le fait qu'il existe un risque plus important de développer une PR si un des parents en est également atteint.

Dès 1976, parallèlement aux avancées technologiques, l'association entre les gènes localisés dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et la PR était fortement suspectée. Ceci fut démontré quelques années plus tard lors de la mise en évidence d'une relation entre les gènes de la région HLA-DR codant pour les antigènes DR4 et DR1 et la PR (5). Plus récemment, grâce à l'analyse moléculaire qui a permis de séquencer le locus HLA-DRB1, il a été mis en évidence que cette association se limitait à un certain sous type de l'HLA-DR4 et de l'HLA-DR1. Ces allèles ont la particularité de coder pour une séquence d'acides aminés (ou épitope) allant de la position 70 à 74, dans la troisième région hypervariable du premier domaine de la chaîne β HLA-DR, correspondant également au site de présentation antigénique. Ces constatations sont à la base de la notion de l'épitope partagé (6). Dans les populations caucasiennes, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1 *0401, *0404 et *1001. Cette séquence d'acides aminés étant impliquée dans la présentation des antigènes par la molécule de CMH de type II aux cellules T, on comprend mieux l'importance de leur rôle dans le développement de la maladie. En effet, on estime que l'épitope partagé serait responsable de 40% de l'influence génétique dans la PR (7). Cependant il ne peut expliquer à lui seul la physiopathogénie de la PR. Des études de criblage du génome et de métagénomique ont permis d'identifier plus d'une centaine de variants (single-nucleotide polymorphisms SNP) associés également au risque de développer une PR. De plus, le peptide en cause dans la PR reconnu par l'épitope partagé n'est à ce jour pas encore identifié. Ce dernier est également associé à une sévérité accrue de la maladie, avec notamment des manifestations extra-articulaires et un risque de progression structurale.

L'intensité et le siège des manifestations respiratoires semblent aussi, en partie, génétiquement déterminés. En effet, les patients HLAB40 sont plus fréquemment sujets aux pneumopathies infiltrantes diffuses (PID), tandis que les patients présentant l'HLA-DRB, DQAI ou la mutation deltaF508 du gène CFTR ont une atteinte bronchique plus fréquente (8). De même, les groupes HLA-B8/DRw3 sont plus souvent associés aux atteintes pleurales (9).

Cependant, la génétique ne peut expliquer à elle seule la physiopathologie de la PR, elle s'adapte également, comme nous allons le voir, à un environnement et à ses stimuli.

2. Facteurs environnementaux

Les différences de prévalence entre les régions du monde montrent bien que l'environnement est un facteur clé dans le développement de la PR. On note que celle-ci est plus importante dans les pays du Nord (10).

Néanmoins, il est communément admis que le facteur géographique n'est pas le risque le plus déterminant parmi ceux qui peuvent favoriser la PR.

a) Le tabac

La communauté scientifique s'accorde sur le fait que le tabac est le principal facteur de risque environnemental lié à la PR, et qu'il existe une relation étroite gène-environnement.

En effet, l'intoxication tabagique pourrait induire l'activation de la peptidyl-arginine déiminase, responsable de la citrullination des protéines par son effet pro-inflammatoire et apoptotique, et ainsi favoriser la production d'auto-anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP ou de façon plus générale baptisés ACPA), acteur essentiel de l'immunité dans la PR. La citrullination est une modification post-traductionnelle, transformant un résidu peptidyl-arginine en peptidyl-citrulline. Les anti-CCP sont très spécifiques de cette maladie et sont également liés à son pronostic et à sa sévérité. Le tabagisme pourrait également activer des cellules présentatrices d'antigène et ainsi augmenter leur capacité à présenter des peptides citrullinés (11).

Cependant l'association tabagisme et développement d'une PR est faible en dehors de la présence d'un terrain génétique de susceptibilité. En effet, plusieurs travaux ont démontré que le risque relatif de développer une PR avec des anti-CCP se situe aux environs de 5 en cas de portage d'une seule copie de l'épitope partagé, et que ce risque est 15 à 21 fois plus important chez les sujets fumeurs et porteurs homozygotes de l'épitope partagé, comparativement aux malades ne fumant pas et n'ayant pas d'allèle à risque (12) ((13).

Ainsi, le tabagisme favoriserait la première phase de la cascade physiopathologique, à savoir la citrullination des protéines ; et le facteur génétique représenté, entre autres, par le HLA-DRB1 induirait la deuxième phase correspondant à la production des ACPA.

Si le tabac a souvent été décrit comme pouvant avoir un impact sur l'activité érosive de la PR, il est communément admis qu'il a également un rôle sur les atteintes extra articulaires, comme les nodules rhumatoïdes mais aussi les vascularites.(14)

L'impact du tabac n'est pas seulement clinique, et de nombreuses études ont récemment démontré qu'il avait également un rôle néfaste sur l'efficacité des traitements de fond dans les polyarthrites immunopositives .Ainsi, les fumeurs actifs nécessiteraient plus fréquemment une combinaison de traitements de fond conventionnels, et un recours à une biothérapie (15,16).

La figure suivante (**Figure 1**) illustre le lien gène-tabagisme dans la PR.

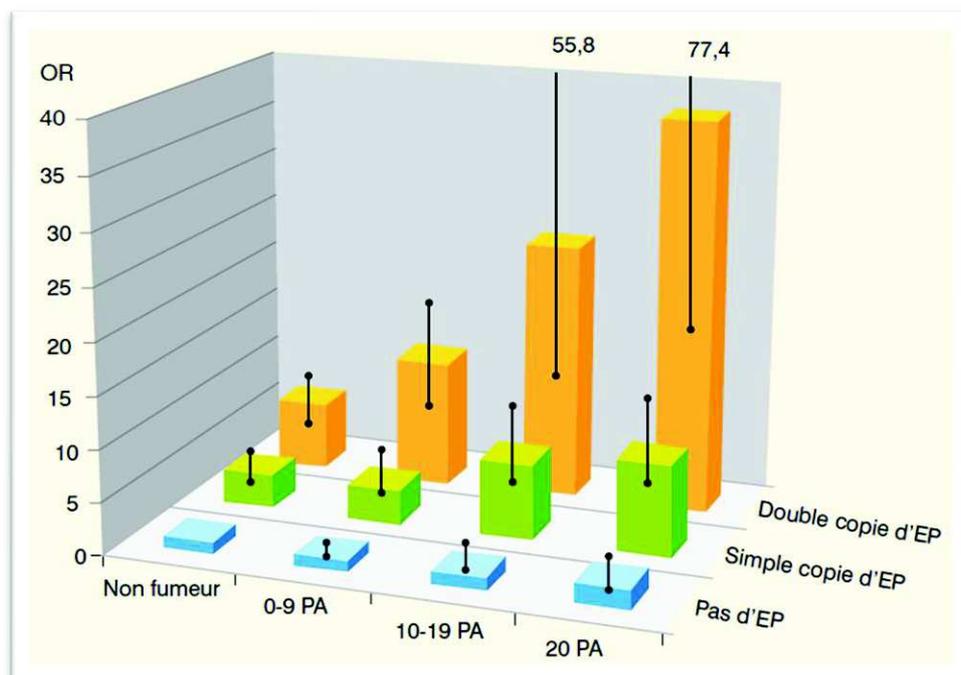


Figure 1 : Risque de développer une PR avec anti CCP en fonction du tabagisme (avec dose cumulée en paquets-année) et le nombre de copies de l'épitope partagé d'après H.Kallberg et al (17)

b) Les infections

La physiopathologie de la PR reste à ce jour encore imparfaitement élucidée. Le micro-environnement dans lequel sont créés les autoanticorps semble cependant déterminant. De nombreux pathogènes ont été étudiés pour leur capacité à produire des peptides citrullinés, c'est notamment le cas de *Porphyromonas Gingivalis* (germe à tropisme buccal) qui est le seul micro-organisme connu pour posséder une peptidylarginine déiminase bactérienne. Des études ont montré la corrélation entre la présence de ce pathogène et la production d'anti-CCP, avec notamment l'observation d'arthrite plus sévère chez les patients atteints de parodontopathie (18).

Très récemment, différentes espèces de *Prevotella* dont *P. copri* ont été identifiées en abondance dans l'intestin des patients en phase pré-clinique de la PR, suggérant qu'une dysbiose pourrait précéder le développement des manifestations articulaires. Cependant, il reste à déterminer si la dysbiose est la cause de la PR ou une conséquence du processus inflammatoire (19).

De plus, la découverte de TLR (Toll Like Recepteur) dans la synoviale de patients atteints de PR prouve l'implication du système immunitaire inné dans la physiopathologie (20). En effet, Les TLRs sont des récepteurs présents à la surface des cellules dendritiques et des macrophages qui ont la propriété de reconnaître des molécules exprimées par les pathogènes.

3. Facteurs hormonaux

Les facteurs hormonaux sont également à prendre en compte puisque la PR a un sex-ratio de 3/1 en faveur des femmes et se manifeste plus souvent à la ménopause. On constate également une période de rémission clinique durant la grossesse avec, à contrario, une rechute durant le post-partum ou l'allaitement. Ces observations suggèrent l'implication de facteurs hormonaux endogènes dans la physiopathologie de la PR. Une large cohorte suédoise a permis d'étudier l'impact d'une contraception hormonale chez des femmes atteintes de PR. Les femmes qui avaient déjà eu recours à des contraceptifs oraux avaient un risque plus faible de développer une PR par rapport à celles qui n'en avaient jamais utilisé (21). Bien que les œstrogènes semblent impliqués dans l'évolution de la PR, d'autres facteurs hormonaux doivent intervenir, comme le montre la survenue de PR chez les hommes.

4. Auto-immunité

La physiopathogénie de la PR est complexe, et implique une interaction entre les cellules de l'immunité telles que les lymphocytes B et T, ou encore les cellules dendritiques. Les facteurs environnementaux et génétiques induisent une perte de tolérance vis-à-vis des protéines citrullinées et favorisent ainsi la formation d'auto-anticorps. Deux populations d'anticorps sont majoritairement représentées à savoir les facteurs rhumatoïdes et les anti-CCP.

a) Les Facteurs Rhumatoïdes

Le facteur rhumatoïde a été le premier autoanticorps décrit dans la PR dès 1940 par Waller. Il fut ensuite introduit dans les critères diagnostiques de l'ACR dès 1987 (22).

Il appartient à une famille hétérogène d'auto-anticorps réagissant avec le fragment Fc des IgG humaines et animales. Le plus fréquemment, ils sont d'isotype IgM, mais il en existe de classe IgA et IgG.

Leur présence, leur titre et leur isotype ont des implications importantes sur le diagnostic, le pronostic, et les atteintes extra articulaires. En effet, les nodules rhumatoïdes et les vascularites sont plus souvent observés chez des patients ayant des FR, tout comme une activité plus importante de la maladie.

Bien qu'il soit appelé rhumatoïde, ce facteur n'est pas spécifique de la PR. En effet, on le retrouve dans les infections chroniques comme l'hépatite C, les endocardites, la sarcoïdose, ou encore dans d'autres maladies auto-immunes comme le lupus. Il a également été détecté chez 4% de patients sains (23).

Un des nombreux défis dans la prise en charge de la PR est de poser le plus tôt possible le diagnostic, afin d'initier un traitement et de limiter la destruction articulaire. La recherche de marqueur biologique idéalement présent dès l'instauration des symptômes avec une spécificité proche de 100% est donc devenue l'objectif de multiples travaux, ayant permis de découvrir les anti-CCP ou ACPA.

b) Les Anti -CCP

En 1998, Schellekens *et al* ont décrit pour la première fois l'existence d'anticorps dirigés contre des protéines citrullinées chez des patients atteints de PR ; ils étaient retrouvés chez 76% d'entre eux et avaient une spécificité de 96% (24). Du fait de leur intérêt pour le

diagnostic mais également pour évaluer le risque de sévérité de la maladie ainsi que leur association à certaines manifestations extra-articulaires, ils ont été ajoutés aux critères ACR EULAR 2010 (tableau 1), qui constituent aujourd’hui la référence dans l’établissement du diagnostic ou plus précisément dans l’indication à la mise en place d’un traitement de fond (DMARD).

Tableau 1 : Critères ACR/EULAR 2010 de classification de la PR selon Hua C, Combe B (25)		
Domaines	Items	Score
A - Articulations atteintes	1 grosse articulation	0
	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations	2
	4-10 petites articulations	3
	>10 articulations dont au moins 1 petite	5
B - Sérologie	FR et ACPA négatifs	0
	FR et/ou ACPA positifs à taux faibles	2
	FR et/ou ACPA positifs à forts taux	3
C - Marqueurs d'inflammation	VS et CRP normales	0
	VS et/ou CRP anormales	1
D - Durée d'évolution	<6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1

Les ACPA constituent une vaste famille d’autoanticorps dont font partie les anti-CCP, initialement baptisés anti-filaggrine (26).

Ces autoanticorps sont détectés plusieurs années avant les manifestations cliniques et sont associés à une évolution plus sévère de la maladie. Cependant, on peut distinguer deux groupes de patients, ceux qui sont ACPA négatifs (environ 25% de la population) et les autres qui sont ACPA positifs, ce qui prouve l’hétérogénéité des facteurs physiopathologiques. Bien que ces deux groupes soient similaires dans la première phase d’évolution de la PR, le fait d’avoir des anti-CCP est un facteur de mauvais pronostic avec des destructions articulaires plus marquées. Néanmoins, environ 35% des patients ACPA-négatifs produisent des anticorps anti-protéines carbamylées qui sont des autoanticorps reconnaissant des protéines ayant subi une autre modification post-traductionnelle appelée « carbamylation ». Fait intéressant, le produit chimique de la carbamylation (c'est-à-dire la lysine convertie en homocitrulline) est structurellement très similaire à la citrulline (27).

Les protéines citrullinées sont la clé de voûte de la production des auto-anticorps et sont les instigateurs d'une cascade de réactions amenant à la destruction articulaire. En effet, ces protéines, produites sous l'effet de facteurs environnementaux, peuvent être présentées par des CPA à des lymphocytes auto-réactifs sous l'influence de facteurs génétiques de prédisposition, et ainsi induire l'activation de l'immunité adaptative. Ces lymphocytes stimuleraient, par l'intermédiaire de cytokines, les synoviocytes et les macrophages présents dans le tissu synovial des articulations. Elles favoriseraient également l'inflammation et conduiraient à l'activation des ostéoclastes, responsables de l'ostéolyse et des érosions.

Les ACPA et les antigènes citrullinés forment des complexes immuns qui stimulent le processus inflammatoire. La production continue de ces complexes immuns entraîne une inflammation chronique caractéristique de la PR.

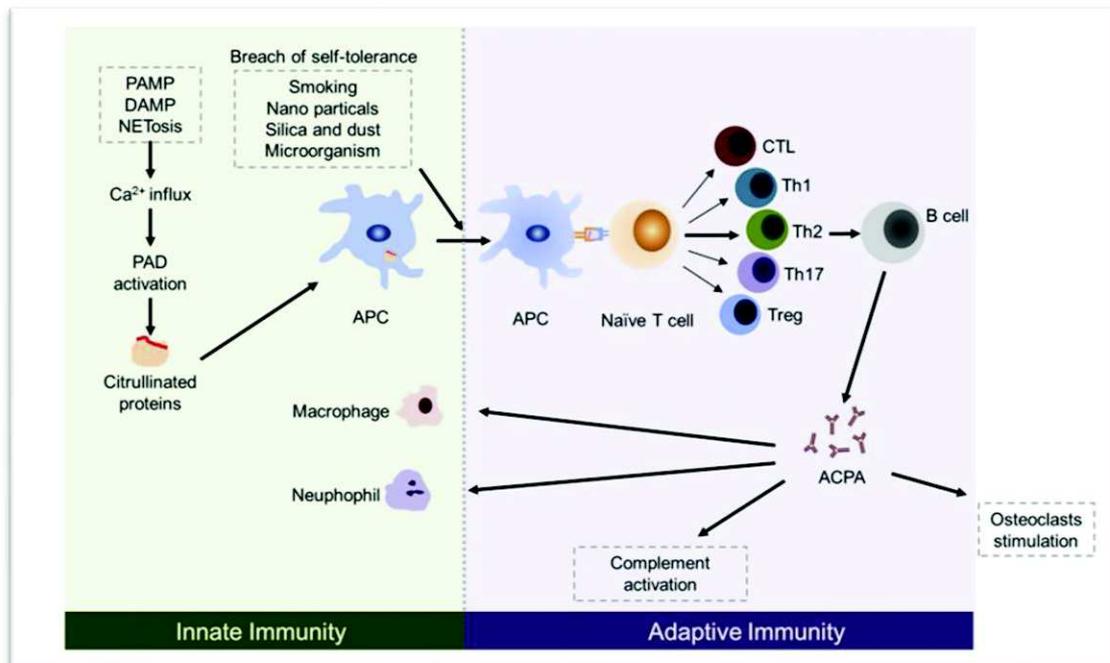


Figure 2 : Mécanismes de production des ACPA d'après (26)

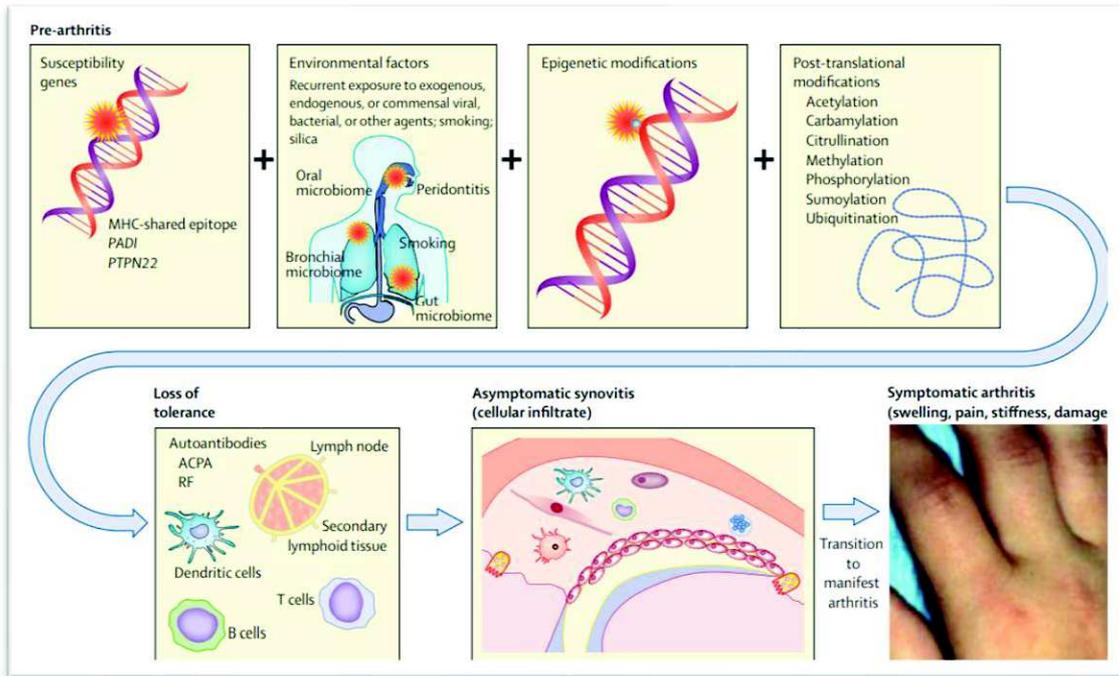


Figure 3 : Physiopathologie de la PR d'après Smolen JS, et al (2)

C. Le Facteur Rhumatoïde IgA

Du fait de leur hétérogénéité et de leur variété d'actions, les isotopes des facteurs rhumatoïdes ont été depuis longtemps étudiés avec attention, dans la volonté de déterminer le marqueur le plus pertinent pour le diagnostic et le pronostic des patients atteints de PR.

Bien que le facteur rhumatoïde IgM soit le plus fréquemment détecté dans le sérum des patients, l'isotype IgA a été décrit depuis 1987 comme étant un marqueur de mauvais pronostic tant sur l'évolution structurale, que sur l'apparition de manifestations extra articulaires (28).

Le FR-IgA a été découvert dès les années 1960 dans le sérum des patients atteints de PR (29). Tout comme les FR-IgM, il n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde et on peut le rencontrer dans le lupus ou le syndrome de Gougerot Sjögren.

1. Intérêt physiopathologique

Des travaux portant sur l'immunité ont démontré qu'il existait une différence structurelle et fonctionnelle entre le système immunitaire local, situé dans les muqueuses, et le système immunitaire systémique. En effet, il existe une différence entre le taux d'IgA sécrété dans le sérum et dans les muqueuses. Celui-ci représente 70% de toutes les Ig produites dans les sécrétions chez les mammifères tandis qu'il est en quantité faible dans le sérum (30).

L'immunité des muqueuses respiratoires est largement médiée par les IgA et constitue une barrière de défense contre les micro-organismes en contact directs avec celles-ci, en association avec les cellules cillées bordant l'épithélium bronchique.

Le BALT (bronchus-associated lymphoid tissue) est un tissu lymphoïde associé aux bronches permettant une circulation des lymphocytes présentant un tropisme muqueux appelé « homing ». Ces sites représentent un lieu d'interaction privilégié entre les cellules B et les cellules endothéliales de la *lamina propria* par l'intermédiaire de molécules d'adhésion cellulaire (mal connues pour le poumon).

Il existe une très large spécificité des IgA polyclonales pour les agents infectieux, avec notamment une « exclusion immune » dans la lumière de la muqueuse via l'inhibition de l'adhésion des bactéries dans l'épithélium. Elle peut également agglutiner les pathogènes et activer les leucocytes qui expriment le récepteur Fc alpha (31).

Bien que l'IgA soit principalement responsable de l'immunité des muqueuses, elle est aussi présente dans la circulation systémique sous forme de complexes immuns et contribue à la destruction de tissus cibles comme les articulations (32) (notamment en activant les neutrophiles via son récepteur Fc α RI).

Les pathologies induites par le déficit en IgA sont un reflet de l'importance de son rôle dans l'immunité. Bien que les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces observations ne soient pas encore bien connus, l'observation d'une prédisposition à une atopie, à des infections récurrentes digestives, des maladies néoplasiques ou encore auto-immunes, démontrent l'importance de son action.

La surface muqueuse de l'organisme est estimée à 400 m² dont 100 m² sont rattachés au tractus respiratoire. L'implication de l'immunité médiée par les IgA et son lien avec l'apparition de pathologies respiratoires prend alors toutes ses dimensions (33). D'autant que de multiples travaux soulèvent l'origine muqueuse de la PR du fait de la production d'anti-CCP IgA mais également de FR IgA (34–37).

2. Intérêt clinique

Plusieurs études ont noté que les FR-IgA avaient une meilleure valeur prédictive que les FR-IgM pour la progression radiologique de l'atteinte articulaire (38–41). Dans le cadre de la cohorte Normande VErA qui a recruté des patients atteints de rhumatismes inflammatoires débutants (PR et rhumatismes inclassés) naïfs de DMARDS, les FR-IgA présents au début de la maladie, constituent un marqueur associé à l'apparition d'érosions osseuses (atteinte structurale) à 2 ans d'évolution du rhumatisme (42). De plus, il est communément admis que les auto-anticorps tels que le facteur rhumatoïde sont présents dans le sérum des patients des années avant la survenue de la maladie. En effet, le FR-IgA apparaît plus précocement que les autres isotypes dans le sérum des patients à la phase pré-clinique de la PR (43). Une autre étude a également retrouvé les FR-IgA bien avant les premières manifestations de la maladie, sans avoir toutefois la spécificité des anti-CCP pour prédire le risque de survenue de la PR (44).

En 1995, Jónsson T *et al* ont également mis en évidence une association significative entre les manifestations extra-articulaires et la présence d'un titre élevé de FR-IgA (45). A ce titre, Jorgensen *et al* ont montré qu'il existait une augmentation de la prévalence du syndrome sec chez les patients ayant des FR-IgA dans leur sérum. Cette observation laisse à penser qu'il y a une possible connexion avec le syndrome de Gougerot Sjogren, pathologie très fréquemment associée à la présence des facteurs rhumatoïdes (46). Comme nous l'avons vu, le tabagisme semble avoir un lien étroit avec la production des ACPA; il pourrait également y avoir une corrélation avec l'élévation des titres des facteurs rhumatoïdes et notamment ceux de classe IgA.(47).

Les données de la littérature sont discordantes concernant le lien entre le FR-IgA et son implication dans l'activité de la PR. Il semblerait que son association avec d'autres autoanticorps de la PR soit un argument en faveur d'un mauvais pronostic. À notre connaissance, aucune étude ne s'est attachée à analyser le lien entre la présence et/ou les taux de facteur rhumatoïde IgA et l'atteinte des voies aériennes dans la PR.

D. Manifestation extra articulaire de la PR : l'atteinte pulmonaire

Les manifestations extra-articulaires sont présentes chez 40 à 50% des patients atteints de PR (6). Elle revêt des caractéristiques variées allant de la vascularite au syndrome de Gougerot Sjögren secondaire.

Cependant, les complications liées à l'atteinte bronchopulmonaire sont à l'origine de 10 à 20% de la mortalité associée à la PR, ce qui en fait donc un facteur important à contrôler et à connaître (48).

1. Epidémiologie

Le terme d'atteinte pulmonaire dans la polyarthrite rhumatoïde regroupe un ensemble hétérogène qui concerne à la fois les voies aériennes supérieures, le parenchyme, les bronches et bronchioles, mais aussi la plèvre et la vascularisation pulmonaire. Nous nous limiterons dans ce travail au compartiment parenchymateux ainsi qu'aux localisations bronchique et bronchiolaire du fait de leur fréquence et de leur sévérité potentielle.

Tableau 2 : Manifestations respiratoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde d'après Lioté et al (49)	
Poumon Rhumatoïde	
Compartiment pleural	Pleurésie Lymphocytaire - Empyème aseptique - Fibrothorax
Compartiment parenchymateux	Nodules - Pneumopathies infiltrantes diffuses : NSIP, UIP, PO
Compartiment bronchique et bronchiolaire	Bronchiolite folliculaire, bronchiolite constrictive, bronchiolectasies, broncheectasies
Pathologie iatrogène	
Infectieuse	
Médicamenteuse	

PID : pneumopathie interstitielle diffuse, PIC : Pneumopathie interstitielle commune, PO : Pneumopathie organisée, BR-ILD : Bronchiolite respiratoire, DAD : dommage alvéolaire diffus.

De ces atteintes découle une morbi-mortalité importante (50). En effet, un travail de 2010 portant sur une cohorte américaine évaluait un risque de décès relatif multiplié par 3 chez les patients présentant une pneumopathie interstitielle, comparativement aux patients indemnes. En effet, la médiane de survie après le diagnostic d'atteinte pulmonaire était de 2,6 ans, ce qui est loin des estimations de survie pour une même population de même âge (51).

De plus, il existe également des atteintes pulmonaires attribuées aux thérapeutiques utilisées comme traitement de fond dans la PR, ou encore liées à des infections opportunistes du fait

de l'immunodépression induite, compliquant de ce fait l'identification de ces pathologies et leur prise en charge.

La première description d'une atteinte pulmonaire de la PR remonte à 1948 par Ellman and Ball (52) qui rapportent 2 cas de manifestations typiques de PR associée à des manifestations pulmonaires confirmées par l'autopsie.

Malgré un enjeu diagnostique et thérapeutique croissant, un consensus manque quant au dépistage et à la prise en charge des atteintes interstitielles de la PR, bien qu'il s'agisse de la manifestation extra-articulaire la plus fréquente (53). Des études randomisées et contrôlées sont nécessaires à l'établissement de recommandations, ce qui n'a pas été réalisé jusqu'alors du fait de difficultés méthodologiques.

La prévalence des atteintes pulmonaires a longtemps été sous-estimée du fait du manque de moyens sensibles à notre disposition pour l'évaluer. En effet, la radiographie thoracique ne permet pas d'acquérir une résolution suffisante pour son dépistage. A cet égard, 64% des patients présentant une PID à la tomographie à haute résolution (TDM- HR) n'ont pas d'anomalie visible sur la radiographie standard. Grâce à l'avènement de la TDM-HR, on estime aujourd'hui que 50 à 60% des PR se compliqueraient d'une PID, mais seulement 10% d'entre elles seraient symptomatiques (53). L'exacte prévalence reste tout de même sous-estimée du fait de l'absence d'indication claire à la réalisation d'un TDM thoracique dans le parcours de soins, de l'hétérogénéité des outils de détection utilisés ainsi que des populations étudiées.

Dans la pratique courante, la TDM thoracique est réalisée dans différentes circonstances à savoir lors de l'apparition de symptômes respiratoires, d'anomalies auscultatoires, en cas de doute sur la radiographie pulmonaire ou lors du bilan pré-biothérapie (s'il existe un tabagisme actif ou pour la recherche d'une atteinte tuberculeuse sous-jacente).

Par ailleurs, la quantification et la caractérisation des pneumopathies interstitielles sont complexes et très variables d'un lecteur à l'autre.

2. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont la plupart du temps frustes si bien qu'il existe déjà des dommages lésionnels avant les manifestations cliniques. Les symptômes se traduisent par une dyspnée, une toux sèche, ou des expectorations hémoptoïques dans de rares cas.

Bien que les atteintes extra articulaires tendent à diminuer du fait de l'amélioration de la prise en charge, notamment thérapeutique, l'incidence de l'atteinte pulmonaire tend à stagner. (53)

Connaître les facteurs de risques d'apparition permettrait également d'introduire un arsenal thérapeutique plus précocement dans l'histoire de la maladie et ainsi en limiter son évolution.

3. Facteurs de risques

Une étude de séquençage de l'exome a montré que les patients présentant une PR-PID avaient en commun des mutations dans les gènes auparavant liés à la pneumopathie interstitielle familiale, notamment TERT, RTEL1, PARN, et SFTPC (54).

Plus récemment, un variant du promoteur MUC5B rs35705950, principal élément de susceptibilité génétique dans la FPI, a été identifié comme étant un facteur de risque de la PR-PID et du pattern UIP en général, ce qui pourrait être utilisé afin de détecter une phase préclinique dans les PID. L'ensemble de ces données suggère qu'il existe une voie commune physiopathologique entre la FPI et la PR-PID (55).

Le tabagisme joue un rôle important dans le développement des anti-CCP et dans l'apparition d'une PID. En effet, Makrygiannakis *et al* ont mis en évidence, dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, un taux plus important de protéines citrullinées dans les poumons de patients fumeurs que chez les patients naïfs, indépendamment de la présence d'une PR. Il existait également une expression plus importante de la peptidylarginine deiminase 2 au niveau des bronches (54). La production d'anti-CCP serait donc favorisée par la citrullination induite par le tabagisme actif et une prédisposition génétique. Dans la cohorte de Solomon JJ *et al* le tabagisme était associé à une fréquence plus élevée du pattern FPI (55).

Certaines études font état également d'une association entre le niveau d'activité de la PR et l'apparition d'une PID. Les PR « séropositives » à la fois pour les anti-CCP mais aussi pour les facteurs rhumatoïdes sont communément associées au risque de développer une PID. D'autres facteurs de risque ont également été décrits notamment l'âge, le sexe, et la fonction pulmonaire (56). La capacité pulmonaire semble la plus importante au regard du pronostic. Dans l'étude de Solomon *et al* (55), l'atteinte de la fonction pulmonaire était fortement associée à une diminution de la survie. Parmi les paramètres physiques étudiés, les altérations

de la capacité pulmonaire totale (CPT) et du transfert de l'oxyde de carbone (DLCO) étaient associées à une hausse de la mortalité.

De plus, Zamora-Legoff *et al* (57) ont démontré dans une analyse multivariée qu'une valeur basse de la DLCO associée à l'âge et à la durée de la PR étaient prédicteurs de la mortalité. Ceci montre que la physiologie respiratoire a un impact plus important sur la survie que le pattern de la PID en lui-même.

4. Caractéristiques en imagerie

L'atteinte interstitielle de la PR fait partie du groupe des pneumopathies infiltrantes diffuses soumises à une classification radiologique. Celle-ci a été définie par l'American Thoracic Society (ATS) et l'European Respiratory Society (ERS) en 2002, actualisée en 2013, puis en 2018 dont les conclusions ont été résumées dans la **figure 6**. Le diagnostic de certitude des PID est le plus souvent histologique (par biopsie pulmonaire), mais l'imagerie scanographique à haute résolution a une place prépondérante dans l'approche diagnostique. La recherche étiologique des PID repose sur un faisceau d'arguments cliniques, anamnestiques, biologiques, anatomopathologiques et d'imagerie. Pris isolément chacun de ces critères ne permettent pas de poser le diagnostic. Ces 5 paramètres sont parfois mis en échec et l'évolution des lésions seules, sur les examens de contrôle, permet de se prononcer.

Les lésions élémentaires retrouvées et recherchées sur la TDM HR afin de classer les PID sont :

- Un épaississement des septas interlobulaires
- Des plages de verre dépoli
- Un syndrome micro-nodulaire
- Présence sous pleurale de kystes en rayon de miel
- Distorsion architecturale
- Bronchectasie par traction

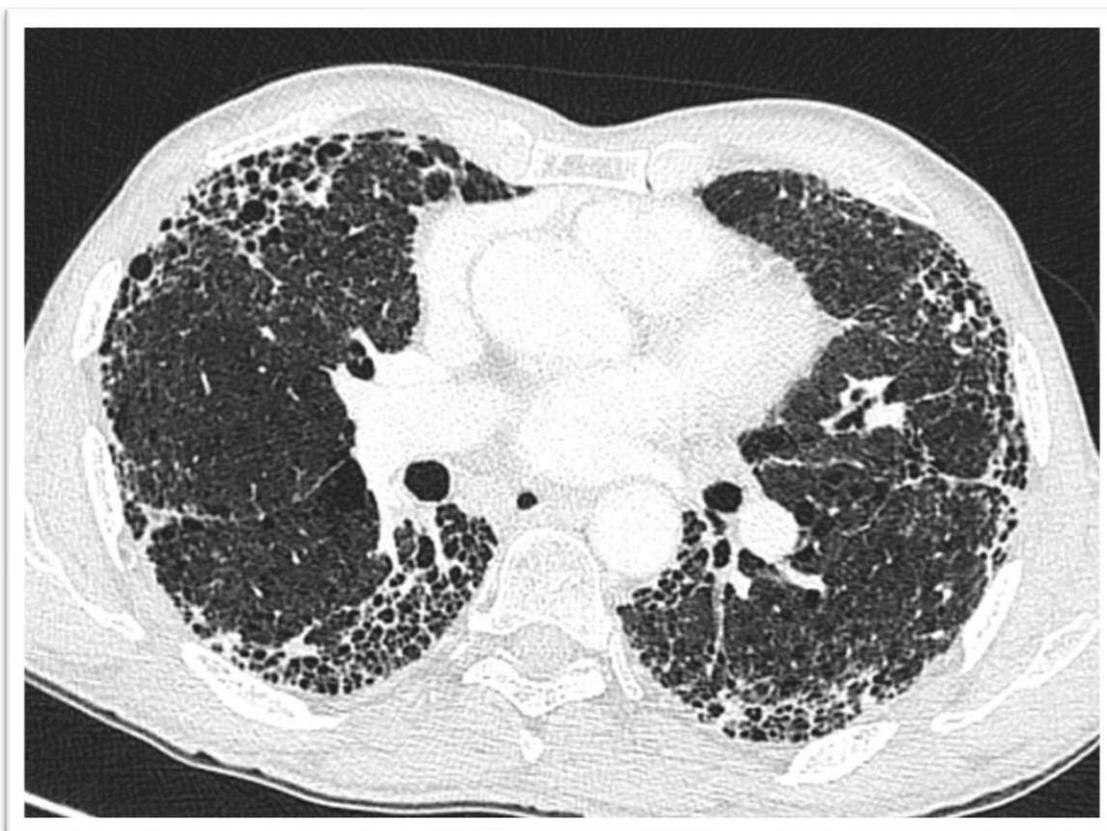


Figure 4 : Aspect tomodensitométrique de pneumopathie interstitielle commune ou PIC, comportant des opacités réticulaires de prédominance basale et sous-pleural, un aspect en rayon de miel, des bronchectasies par traction. Image tirée de l'article des recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (58)

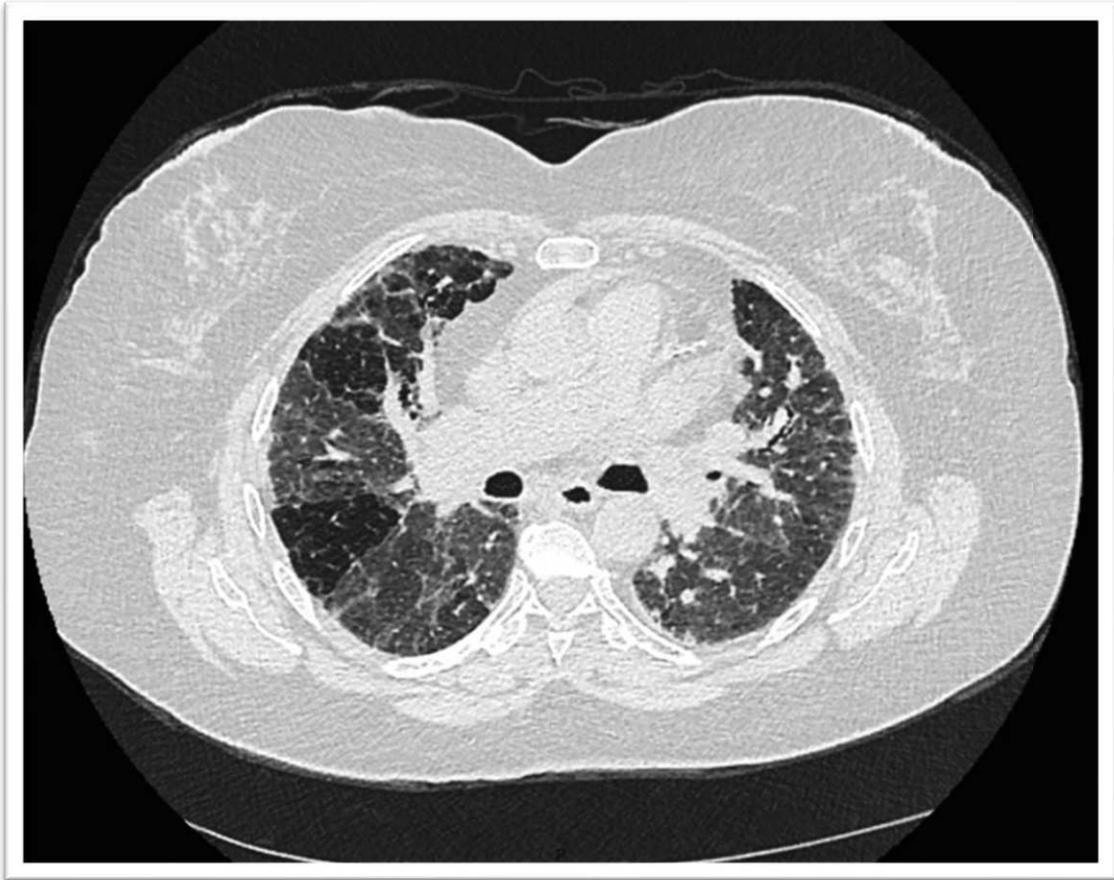


Figure 5 : Aspect typique de pneumopathie interstitielle non spécifique avec plage de verre dépoli , réticulations et absence de rayon de miel , image issue de l'article de Juge et al (53)

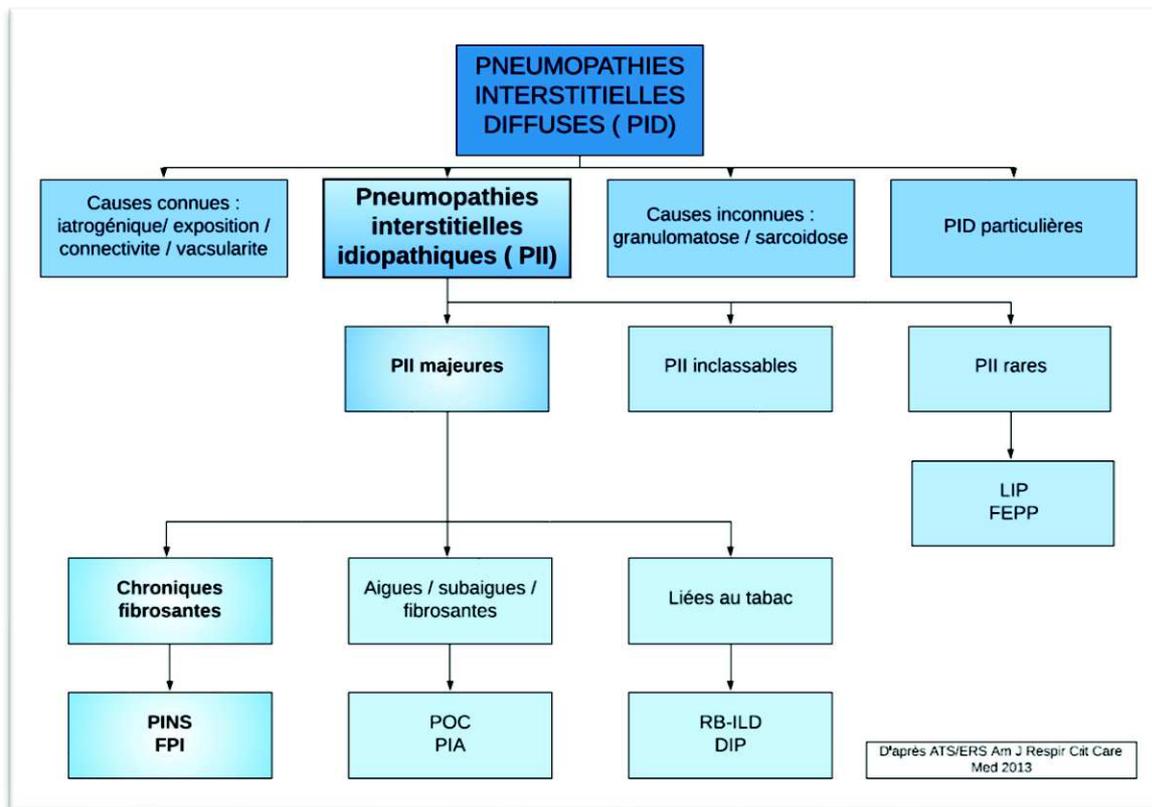


Figure 6 : Classification des PID : FPI : Fibrose pulmonaire Idiopathique , PINS : Pneumopathie Interstitielle non Spécifique , POC : Pneumopathie Organisée Cryptogénique , PIA : Pneumopathie interstitielle Aigue , RB-ILD : Respiratory Bronchiolitis Lung Disease , DIP : Desquamative Interstitial Pneumonia , LIP : Lymphoid Interstitial Pneumonia , FEPP : Fibroélastose Pleuro-Parenchymateuse.

Lorsqu'un patient présente une combinaison de plusieurs patterns ne permettant pas de poser le diagnostic de certitude, on parlera de PII inclassable.

Les PINS et FPI sont les deux patterns les plus souvent retrouvés dans les PID, et notamment dans la PR. Par ailleurs, les PINS ont un meilleur pronostic et une relative bonne réponse au traitement contrairement à la fibrose idiopathique (55).

Le pattern de la FPI se caractérise par une atteinte en rayon de miel qui est prédominante, des bronchectasies de traction, des opacités réticulées, un gradient apico-basal avec une prédominance sous pleurale et très peu de verre dépoli. Concernant la PINS, il existe, au contraire de la FPI, une majorité de lésions en verre dépoli avec des réticulations intra et interlobulaires, des bronchectasies de traction une distribution symétrique, un gradient apico-basal sans rayon de miel.

L'atteinte interstitielle de la PR partage des points communs avec la fibrose pulmonaire idiopathique, incluant des facteurs de risques environnementaux, une plus grande prévalence du pattern PIC ou UIP (Usual Interstitial Pneumonia), une évolution fibrosante marquée et un pronostic défavorable (59).

5. Diagnostic différentiel

Dans 10 à 20% des cas, l'atteinte pulmonaire précède le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (60). Il convient alors de démasquer une atteinte systémique pouvant faire évoquer une pathologie en particulier. Le diagnostic est parfois posé après un suivi plus ou moins prolongé des patients afin d'apprécier l'évolution de la PID en faveur d'une étiologie.

Les principaux diagnostics différentiels sont listés dans le tableau suivant (61) :

Tableau 3 : Principaux diagnostic différentiels du poumon rhumatoïde selon Bendstrup E et al (61)
Pneumopathie d'hypersensibilité induite par les DMARDS ou les biothérapies
Infections opportunistes
Pneumopathie obstructive chronique
Insuffisance cardiaque
Epanchements pleuraux
Néoplasie (lymphome, cancer pulmonaire)
Exacerbation aiguë des RB-ILD

II.OBJECTIF DE L'ETUDE

Les atteintes interstitielles pulmonaires sont fréquentes dans la PR et peuvent engager le pronostic vital. Pour ces raisons, il semble important de mieux appréhender ses manifestations et d'en prévenir leur évolution.

De plus, le facteur rhumatoïde IgA semble jouer un rôle déterminant dans la physiopathogénie de la PR. En effet, Rantapää-Dahlqvist *S et al* ont montré que, parmi les 3 isotypes de facteurs rhumatoïdes, l'IgA avait la meilleure valeur prédictive positive, ainsi que la meilleure sensibilité pour prédire la survenue d'une PR. De plus, dans cette étude, le FR IgA était également le premier marqueur biologique à apparaître dans le sérum des patients, bien avant les manifestations cliniques (62) .

A notre connaissance, peu de travaux se sont intéressés à étudier le lien qui pouvait exister entre la présence/les taux du FR IgA et les atteintes bronchopulmonaires. Ceux-ci ont par ailleurs mené à des conclusions discordantes quand il s'agissait d'étudier le lien entre les différents isotypes du facteur rhumatoïde et leur implication dans les manifestations de la PR et son activité (63,64).

Compte tenu du nombre limité de publications sur cette thématique, Bernstein *et al* ont étudié s'il existait un lien entre la présence d'autoanticorps comme les anti-CCP, les facteurs rhumatoïdes IgM, les facteurs rhumatoïdes IgA, et la présence d'une haute zone d'atténuation sur des scanners cardiaques, témoin d'une inflammation compatible avec une pneumopathie interstitielle sous-jacente (indépendamment des données cliniques des patients et du tabagisme). Les patients étaient issus de la cohorte Américaine baptisée « The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) ». Leurs résultats suggèrent que des titres de FR IgA plus élevés, même en l'absence de PR cliniquement parlante, sont associés à une zone d'inflammation pulmonaire et donc au risque de développer une PID (65). Cette étude, malgré son effectif important, présente quelques limites puisqu'elle utilisait des images de TDM cardiaque , qui ne permettaient pas de voir l'entièreté du parenchyme pulmonaire pour dépister une PID. De plus, la majorité des patients ne présentait pas de PR.

L'objectif principal de notre étude était donc de déterminer si la positivité du FR-IgA était plus souvent corrélée à une atteinte bronchopulmonaire chez les patients atteints de PR.

Nos objectifs secondaires étaient de déterminer :

- S'il existait une corrélation entre le titre du FR IgA et l'existence d'une PID
- Si la positivité concomitante des FR IgA et de d'autres populations d'autoanticorps (FR IgM et/ou anti-CPP) avait un impact plus important sur l'association avec une PID.
- Si la présence/les titres des FR-IgA étaient associés à certaines lésions bronchiques et/ou parenchymateuses au TDM-HR du thorax.

III.MATERIELS ET METHODES

A. Sélection des patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au CHU de Rouen sur une cohorte de patients constituée à partir de la base de données du laboratoire d'Immunologie Clinique et Expérimentale. Notre recherche portait sur l'ensemble des dosages consécutifs de FR-IgA réalisés sur les échantillons sériques prélevés du 20 novembre 2009 au 29 novembre 2017. La recherche des FR-IgA ainsi que la détermination de leurs titres étaient effectués à partir d'une technique ELISA développée dans le laboratoire. Après épissage des données non exploitables, nous avons classé les données en trois groupes :

- Le groupe FR-IgA positif défini par une valeur supérieure ou égale à 20 UA/ml
- Le groupe FR-IgA nul défini pour une valeur comprise entre 10 et 19 UA /ml (zone critique)
- Le groupe FR-IgA négatif défini par une valeur strictement inférieure à 10 UA/ml

Lorsqu'il existait deux dosages pour un même patient, réalisés à des temps différents, nous avons retenu la valeur la plus basse dans l'analyse, afin de limiter les biais de sélection et de diminuer le risque de conclure à une association par excès.

Une étude des dossiers médicaux informatisés a ensuite été réalisée à partir des patients sélectionnés selon les données biologiques afin de déterminer si le dosage avait été effectué chez un patient atteint de PR.

1. Inclusion

Pour être inclus, les patients devaient avoir plus de 18 ans, avoir eu un dosage du FR-IgA au CHU de Rouen, avoir bénéficié d'une radiographie de thorax, et devaient également avoir une PR. Celle-ci était définie si les critères ACR EULAR 2010 étaient satisfaits

2. Non-inclusion

Les patients ayant une connectivité associée à leur PR (type rhupus ou association PR/sclérodémie ou connectivité mixte) et susceptible d'avoir un retentissement pulmonaire

n'étaient pas pris en compte dans cette étude, du fait de la difficulté de différencier les deux atteintes potentielles.

3. Technique de dosage du FR-IgA

Le dosage des FR-IgA a été obtenu à partir d'un test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) réalisé au laboratoire d'Immunologie Clinique et Expérimentale. C'est une technique immunoenzymatique qui permet le dosage des anticorps. Le sérum à doser est ajouté dans des puits contenant l'antigène fixé (plaque sensibilisée ou coating). On rajoute le deuxième anticorps (conjugué) couplé à un marqueur enzymatique, permettant la détection de celui-ci. Ici, l'antigène utilisé pour le coating était des IgG de lapin déposées au fond de puits sur des plaques Maxisorb®.

Pour tous les dosages, le protocole suivant a été respecté :

- Coating des plaques avec une IgG de lapin à 10 µg/ml
- Saturation en PBS/SVF pendant 30 minutes à température ambiante
- Incubation des sérums dilués au 1/100^{ème} pendant 35 minutes à température ambiante
- Incubation avec un Fab'2 de chèvre anti-IgA marqué à la peroxydase au 1/5000^{ème} pendant 30 minutes à température ambiante
- Incubation avec un substrat chromogène TMB (Tétraméthyl bezidine) 5 minutes
- Arrêt de la réaction par une solution stop composée d'H₂SO₄ 1N.

COURBE ROC IgA TM EFS/PR

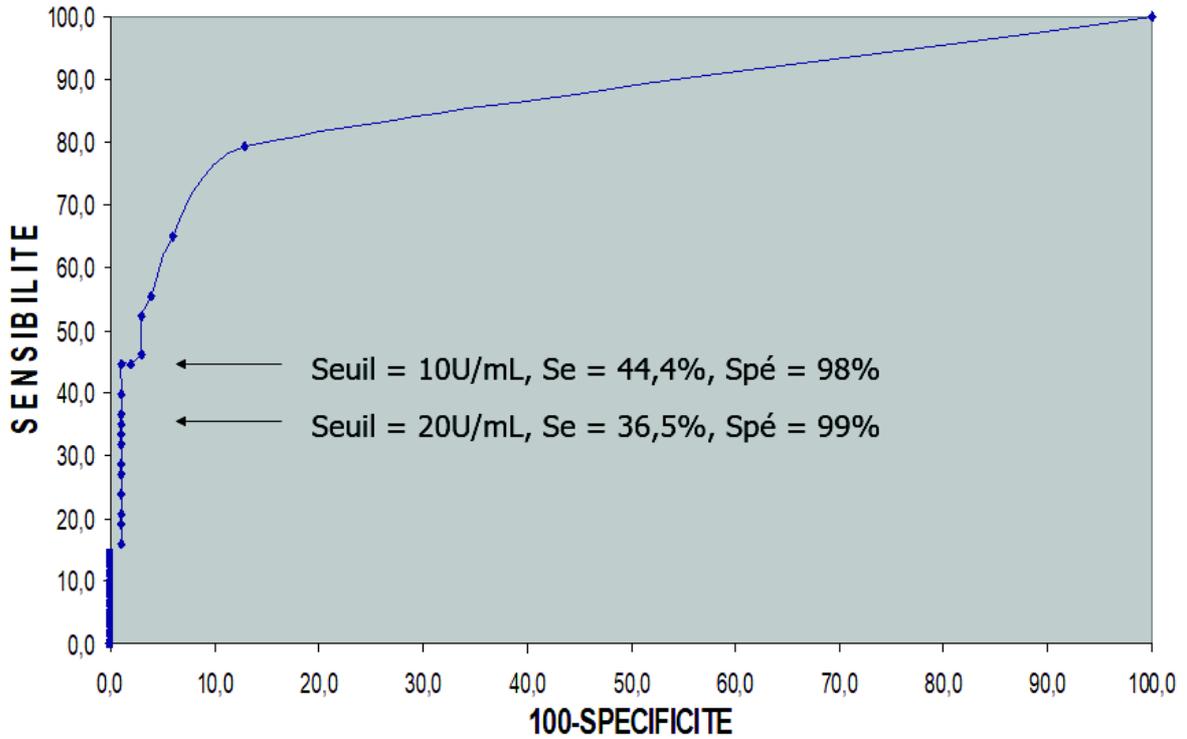


Figure 7 : Courbe ROC des performances du test ELISA réalisé pour le dosage des FR-IgA

Le seuil a été défini à 20 UA/ml et la zone critique entre 10-20 UA/ml.

Le coefficient de variabilité inter-essai était caractérisé comme suit :

Seuil	5	15,7	49	240
CV	3,6	1,5	3	7,8

Le coefficient de variabilité intra-essai était :

Seuil	7,3	15,7	52	245
CV	1,5	3,8	6,9	7,1

4. Définition de l'atteinte pulmonaire

Dans notre étude, l'atteinte pulmonaire était imputée à la PR après consultation d'un pneumologue expert en pathologie interstitielle. Ces données étaient recensées auprès des comptes rendus de consultations dédiées, le plus souvent demandées par le rhumatologue devant un signe d'appel, à savoir un symptôme bronchopulmonaire, une anomalie auscultatoire ou des lésions radiologiques.

La définition d'une pneumopathie interstitielle diffuse correspondait à celle retenue par les recommandations de 2013, réactualisées en 2018, de l'ATS (American Thoracic Society) et de l'ERS (European Respiratory Society)(66). Celles-ci ont abouti à une nouvelle classification des PIC en PIC certaine, probable et indéterminée, dont les définitions ont été utilisées dans notre travail et expliquées ci-dessous (tableau 4).

Tableau 4: Descriptions des tableaux TDM de PIC selon le guide pratique clinique 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT					
	PIC	PIC PROBABLE	PIC INDETERMINEE		SUGGESTIF DE DIAGNOSTICS ALTERNATIFS DE PIC
Répartition	<ul style="list-style-type: none"> Prédominance sous-pleurale basale (souvent hétérogène, parfois diffuse et asymétrique) 	<ul style="list-style-type: none"> Prédominance sous-pleurale basale (souvent hétérogène) 	<ul style="list-style-type: none"> PIC débutante Prédominance sous-pleurale basale 	<ul style="list-style-type: none"> PIC réellement indéterminée Distribution variable ou diffuse 	<ul style="list-style-type: none"> Prédominance supérieure ou moyenne Distribution péribronchovasculaire
Lésions principales	<ul style="list-style-type: none"> Rayon de miel 	<ul style="list-style-type: none"> Réticulations Bronchectasies de traction périphériques 	<ul style="list-style-type: none"> Réticulations Verre dépoli discret 	<ul style="list-style-type: none"> Lésions de fibrose: rayon de miel, bronchectasies 	<ul style="list-style-type: none"> Distribution périlymphatique
Signes associés	<ul style="list-style-type: none"> Bronchectasies de traction périphériques Réticulations Verre dépoli peu étendu Ossifications pulmonaires Pas d'élément pour un diagnostic alternatif 	<ul style="list-style-type: none"> Verre dépoli mineur Pas d'élément pour un diagnostic alternatif 	<ul style="list-style-type: none"> Pas d'élément pour un diagnostic alternatif 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic de PIC secondaire Plaques pleurales (asbestose) Dilatation œsophagienne (sclérodermie) Erosion claviculaire (polyarthrite rhumatoïde) Adénomégalies Epanchements pleuraux (connectivites) 	<ul style="list-style-type: none"> Kystes Mosaïque marquée Verre dépoli Prédominant Micronodules diffus Nodules centrolobulaires Nodules Condensation

Tableau 4 : Description des tableaux tomodensitométriques de PIC selon le guide pratique clinique 2018 des sociétés ATS/ERS/JRS/ALAT

Dans notre étude, nous avons souhaité distinguer l'atteinte des voies aériennes et l'atteinte interstitielle afin de déterminer si le FR IgA était plus ou moins associé à l'une ou l'autre de ces atteintes.

En tenant compte de la possibilité d'observer des zones minimales d'hypo-atténuation, des anomalies discrètes du calibre des bronches et d'un épaississement minime des parois

bronchiques chez des sujets sains (67), l'atteinte significative des voies aériennes dans notre étude a été définie après concertation entre radiologues et pneumologues comme suit, tout en considérant l'importance des variabilités inter-observateur :

- Présence de bronchectasies modérées ou sévères
- Présence d'épaississements bronchiques modérés ou sévères
- Pattern de bronchiolite oblitérante ou folliculaire
- Présence de bronchectasie minime associée à la présence d'au moins 3 lobules clairs ou à la présence d'épaississements bronchiques.

Afin de ne pas multiplier les analyses statistiques sur un faible échantillon et ainsi augmenter le risque de biais, nous n'avons pas distingué les atteintes bronchiques des atteintes bronchiolaires.

Concernant les épaississements bronchiques qui étaient qualifiés de minime à sévère, ceux-ci étaient définis tels que les parois bronchiques apparaissent anormalement épaisses de façon multifocale :

- Minime : sans que la paroi ne représente plus d'1/6 du calibre total
- Modéré : paroi représentant plus d'1/6 de l'épaisseur totale et/ou épaississement à plus de 2mm de la paroi postérieure du tronc intermédiaire.
- Sévère : paroi représentant plus de la moitié de l'épaisseur totale.

De même, les critères « minimes », « modérés » et « sévères » des bronchectasies étaient définis comme suit :

- Minime :
 - Augmentation du calibre des bronches cylindriques supérieure au diamètre artériel
 - Absence de réduction de calibre vers la distalité
 - Présence de bronchioectasie distale isolée
- Modérée :
 - Augmentation du calibre des bronches cylindriques qui est supérieur à 1,5 fois le diamètre artériel et absence de réduction de calibre vers la distalité.
 - Augmentation du calibre des bronches cylindriques supérieur au diamètre artériel et présence de bronchioectasies distales.

- Sévère :
 - Broncheectasies variqueuses, kystiques avec ou sans foyer localisé de dilatation des bronches.
 - Présence de bronchocèles

B. Recueil des données

Les données cliniques de chaque patient ont été recueillies grâce à un suivi standardisé reporté dans les comptes rendus d'hospitalisation de jour, d'hospitalisation en secteur conventionnel, de consultation et/ou dans les cahiers d'observation issus des archives en cas de donnée manquante. Pour chaque patient inclus, nous consultons le Système d'Archivage et de Communication d'Images (PACS) afin de collecter les données des scanners thoraciques réalisés tout au long de son parcours. Tous les TDM thoraciques recensées et réalisées au CHU de Rouen ont fait l'objet d'une double lecture par deux radiologues (spécialisés dans l'analyse des pathologies pulmonaires) en aveugle des données cliniques et sérologiques, afin de caractériser au mieux les lésions visualisées à la fois sur le parenchyme pulmonaire mais aussi sur les bronches et bronchioles. Les examens antérieurs à la base de données du PACS, mais réalisés au CHU de Rouen, ont été récupérés lorsque ceci s'est avéré possible, grâce au concours du service Informatique du CHU qui a réintégré les images dans le PACS.

Quand la TDM n'avait pas été réalisée au CHU de Rouen, nous avons consulté les dossiers archivés afin de retrouver les CD-ROM des examens, et ainsi pouvoir les intégrer au sein du PACS pour les soumettre à l'interprétation des radiologues experts.

Les scanners thoraciques ont été réalisés du 01/01/2003 au 16/05/2019 avec ou sans injection. Les paramètres étaient typiquement : 100-120 kv 1mas/kg en apnée inspiratoire maximale avec une hélice jointive reconstruite en coupe entre 0.6 et 1 mm couvrant l'ensemble du thorax des apex jusqu'aux angles costophréniques en décubitus dorsal. Les paramètres de fenêtre utilisées étaient en moyenne de -600 à -700 Hounsfield avec une largeur de 1000 à 1500. Des techniques de reconstruction ont été réalisées sur les TDM afin de mieux préciser l'atteinte pulmonaire visualisée, à savoir des coupes en MPR, MIP et MinIP.

Les reconstructions MinIP (mode « minimal intensity projection ») de 3 à 8 mm d'épaisseur permettent de mieux distinguer des lobules hyperaérés et de différencier les images dites en rayon de miel de celles correspondant à des broncheectasies de traction. Les reconstructions

MIP (mode « maximal intensity projection »), quant à elles, permettent de détecter et de caractériser les syndromes micronodulaires et les nodules suspects (68).

Une des grandes limites de l'interprétation scanographique étant soumise à la subjectivité du lecteur, les deux radiologues ont ensuite mis en commun leur description. Afin de mieux caractériser le pattern identifié et en cas de litige entre l'analyse des deux radiologues, la décision finale était prise par un pneumologue expert dans la prise en charge des pneumopathies interstitielles afin de déterminer le pattern représenté après levée de l'aveugle sur les données cliniques.

Les radiologues évaluaient les coupes scanographiques et déterminaient la présence ou l'absence des anomalies suivantes :

- Artéfacts ou défauts techniques gênant l'analyse
- Epanchement pleural
- Nodules ou condensations > 1 cm
- Pneumopathie interstitielle diffuse définie par la présence d'une anomalie diffuse de l'interstitium pulmonaire à savoir : hyperdensité en verre dépoli diffuse, lobules clairs profus (> 3), micronodules profus, réticulations intra ou extralobulaires, fibrose, kystes profus.
- Bronchectasies
- Épaississements bronchiques
- Bronchiolite oblitérante (aspect de perfusion en mosaïque éventuellement associée à des bronchectasies proximales et des épaississements bronchiques)
- Bronchiolite folliculaire (présence de micronodulations centrolobulaires branchées en V ou Y, solides ou en verre dépoli flou)
- Emphysème
- Topographie prédominante
- Impaction intra bronchique

La présence de plaques pleurales, d'anomalies post radique et d'atteinte trachéobronchique autre étaient notées (trachéomalacie, adenolectasie, diverticules).

La description des lésions d'emphysèmes a été réalisée selon les recommandations de la Fleischner Society (69).

Toujours selon les critères de l'ATS/ERS Journal of The Respiratory Society (70) les atteintes à type de PID ont été classées comme suit :

- UIP (Usual Interstitial Pneumonia) ou PIC (Pneumopathie Interstitielle Commune)
- NSIP (Non Specific Interstitial Pneumonia) ou PINS (Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique)
- RB-ILD (Respiratory Bronchiolitis Lung Disease) ou BR-ILD
- LIP (Lymphoid Interstitial Pneumonia)
- PO (Pneumopathie organisée)
- DAD (Domage alvéolaire diffus)

1. Données démographiques

Le recueil des données cliniques a permis de colliger les différents paramètres suivants :

- L'âge du patient au moment du dosage du FR IgA
- Son sexe
- Son statut fumeur ou non-fumeur

2. Données rhumatologiques

Les informations recueillies au moment du dosage du FR IgA étaient :

- L'activité du rhumatisme avec le calcul du Disease Activity Score (DAS) 28, paramètre obtenu à partir du nombre d'articulations douloureuses et gonflées sur 28, l'EVA globale du patient sur 100 et les valeurs de la VS ou de la CRP. Quatre niveaux d'activité ont été définis :
 - Rémission du rhumatisme si $DAS\ 28 < 2,6$
 - Activité faible : $2,6 \leq DAS\ 28 < 3,2$
 - Activité modérée : $3,2 \leq DAS\ 28 \leq 5,1$
 - Activité élevée : $DAS\ 28 > 5,1$
- L'année du diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde ;
- La présence ou non d'un syndrome sec touchant au moins deux muqueuses
- Les traitements par DMARDS synthétiques (méthotrexate, léflunomide...) et/ou biologiques (anti-TNF,...) ;

- La présence ou non d'une atteinte structurale (érosive) appréciée sur la lecture de radiographies standard des articulations habituellement atteintes dans la PR ;
- Le nombre et la nature des manifestations extra-articulaires ;
- Les paramètres biologiques tels que la vitesse de sédimentation à la première heure (VS) et la C-réactive protéine (CRP) (paramètres objectifs de l'inflammation) mais aussi la présence ou non d'une hypergammaglobulinémie .
- Le statut immunologique de la PR avec la présence ou non d'anticorps anti- CCP, de facteurs rhumatoïdes IgM et d'anticorps anti-nucléocytosplasmiques détectés selon les techniques usuelles ;

3. Données pulmonaires

Pour les patients porteurs d'une atteinte pulmonaire, les données recueillies étaient :

- La présence de symptômes pulmonaires tels que la toux, la dyspnée ou les infections respiratoires répétées (≥ 2 épisodes par an)
- Les données des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) classées en pathologiques ou non
- La réalisation de Gaz du Sang
- La réalisation et les résultats du lavage broncho-alvéolaire
- La réalisation ou non d'une TDM thoracique et l'endroit de sa réalisation
- Les anomalies observées aux TDM (cf supra)

C. Analyse Statistique

Les données quantitatives ont été décrites par leur moyenne, leur écart type, leur médiane et les valeurs extrêmes, et les données qualitatives ont été décrites par leur effectif et pourcentage. Les données manquantes ont été remplacées par des données aléatoires devant le faible effectif. Les sujets inclus dans l'étude ont été décrits globalement puis par groupes (groupe FR-IgA positif et groupe FR-IgA négatif ou douteux)

Le critère de jugement principal (présence d'une atteinte pulmonaire liée à la PR) est de nature dichotomique. L'exposition principale, les FR IgA, avait trois valeurs possibles : positif, négatif ou douteux. Pour l'analyse principale, les FR IgA douteux ont été regroupés avec les FR IgA

négatifs. L'analyse principale était la comparaison des pourcentages d'atteintes pulmonaires entre les deux groupes (FR IgA positif et FR IgA négatif ou douteux) par un test exact de Fisher.

Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant le groupe douteux comme positif plutôt que comme négatif. Ainsi, le groupe FR IgA positif ou douteux a été comparé au groupe FR IgA négatif.

L'analyse principale a été complétée par une comparaison de risque d'atteinte pulmonaire entre le groupe IgA positif et le groupe IgA négatif/douteux dans un modèle de régression logistique ajusté sur l'âge (quantitatif continu, exprimé sur une unité de 10 ans), le sexe, le tabagisme (absent, passé ou actif), l'activité de la maladie (DAS28-CRP : rémission, faible activité, activité modérée ou élevée) la présence de manifestations extra-articulaires autres que pulmonaires, la positivité ou non des anticorps anti-CCP et/ou des FR-IgM.

Les quelques données manquantes ont été imputées sur des valeurs aléatoires au vu de leur faible nombre. Ces données manquantes concernaient 15 patients, soit 19 données manquantes (4 données manquantes sur le DAS 28 CRP, 1 sur l'atteinte extra-articulaire, 12 sur les FR-IgM, 2 sur les anti-CCP). Ainsi, 13 patients avaient une donnée manquante, un avait 2 données manquantes et un avait 4 données manquantes.

Concernant les critères de jugement secondaires, la présence d'une atteinte parenchymateuse et la présence d'une atteinte bronchiolaire devaient être analysées de la même façon que le critère de jugement principal. Les effectifs statistiques pour les atteintes bronchiques étaient insuffisants pour des comparaisons ; ces analyses furent donc abandonnées.

En analyses secondaires, la présence d'une atteinte pulmonaire liée à la PR a été comparée entre différents groupes de patients par des tests exacts de Fischer et des régressions logistiques avec les mêmes ajustements que pour le critère de jugement principal, comme décrit précédemment.

Les groupes de comparaison étaient les suivants :

- Le groupe FR-IgA et anti-CCP positifs (double positivité) versus le groupe dont au moins un des 2 tests est négatif ou douteux

- Le groupe FR-IgM et anti-CCP positifs (double positivité) versus le groupe dont au moins un des 2 tests est négatif ou douteux
- Le groupe FR-IgA, FR-IgM et anti-CCP positifs (triple positivité) versus le groupe dont au moins un des 3 tests est négatif ou douteux
- Le groupe FR IgM positif versus le groupe FR IgM négatif ou douteux
- Le groupe Anti-CCP positif versus le groupe Anti-CCP négatif

En analyse *post hoc*, la relation entre les titres des autoanticorps (FR IgA, FR IgM, anti-CCP) et l'atteinte pulmonaire globale (1^{er} critère de jugement) ainsi que l'atteinte parenchymateuse (2^{ème} critère de jugement) a été étudiée à l'aide d'une courbe ROC ajustée sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, le DAS-28 CRP, les autres atteintes extra-articulaires et les autres anticorps (anti-CCP, FR IgM, FR IgA). Cet ajustement de courbe ROC s'est fait par pondération sur l'inverse de la probabilité du critère de jugement (atteinte pulmonaire globale ou atteinte parenchymateuse). Les intervalles de confiance de courbes ROC ajustées ont été calculés par bootstrap percentile avec 5000 échantillons de bootstrap. Ces courbes ROC ont été comparées à la valeur 0.50 par des tests de différences bilatéraux.

La correction de multiplicité des tests de Holm a été employée pour les analyses multivariées, mais elle n'a pas été appliquée aux tests exacts de Fisher, ni à la régression logistique univariée. Elle s'est ainsi appliquée à 7 tests dans des régressions logistiques ainsi que 6 tests de comparaison de courbe ROC à la valeur 0.50. Les intervalles de confiance n'ont pas subi de correction, seul le petit p étant modifié par la correction.

Une différence a été considérée comme statistiquement significative pour un degré de significativité $\leq 5\%$, corrigé ou non corrigé pour la multiplicité des tests selon l'analyse.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel de statistique R (version 3.6, The R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

IV.RESULTATS

A. Sélection des patients et caractéristiques de la population étudiée

Sur les 2384 dosages recensés allant de la période du 20 Novembre 2009 au 29 novembre 2017, 2065 étaient négatifs, 135 étaient négatifs ou douteux et 184 positifs. Après exclusion des dossiers manquants, à savoir non retrouvés dans la base de données informatiques (n=1047) donc a priori correspondant à des sujets suivis dans un autre établissement de la région, puis des patients ne répondant pas aux critères ACR/EULAR 2010 de la PR (n=1152) et ceux pour lesquels il nous manquait des données, et enfin 2 patients exclus car présentant un doublon quant au dosage, nous avons pu inclure 183 patients. Parmi ceux-ci, 75 avaient un dosage positif des FR IgA, 33 avaient un dosage nul ou douteux et 75 autres avaient un résultat négatif (**Figure 8**).

Dans notre cohorte, 152 des 183 prélèvements (83%) avaient été réalisés dans les suites d'une demande rhumatologique (consultation, hospitalisation ou bilan en hôpital de jour); seuls 3 ont été réalisés à la suite d'une consultation avec un pneumologue ; le reste des prélèvements a été demandé pour la plupart dans le cadre d'un bilan de maladie auto-immune, en hôpital de jour de médecine interne, de dermatologie ou de neurologie.

Dans notre étude, la durée moyenne entre la réalisation d'une TDM thoracique et le diagnostic du rhumatisme était d'environ 10 ans. L'ancienneté du rhumatisme, quant à lui, au moment du dosage des FR IgA, c'est-à-dire le temps écoulé entre le diagnostic de PR et le dosage du FR-IgA était en moyenne de 8,27 (écart-type 9.43 ; médiane= 4.41, Q1=0.20, Q3=13,28) ans. L'âge moyen (écart-type) de nos patients était de 61 (16) ans. Le sexe ratio était de 2,6 femmes pour 1 homme. Concernant leur statut immunologique, 51 (27,9%) des patients avaient une triple positivité des auto-anticorps à savoir présence conjointe des FR-IgA , anti-CCP et FR-IgM. La distribution des différentes populations d'autoanticorps est rapportée dans les **figures 9 et 10**.

Concernant le traitement de ces PR au moment du dosage des FR IgA, 62 (33,9 %) des patients bénéficiaient d'un traitement par méthotrexate et 28 (15,3%) avaient un biomédicament. 33% des sujets ont bénéficié d'un dosage des FR-IgA dans les six premiers mois de leur maladie, 37% dans la première année et 40% dans les deux premières années. Il existe donc des cas

incidents et des cas prévalents L'ensemble des caractéristiques de notre population sont résumées dans les **tableaux 5a et 5b** et dans la **figure 11**.

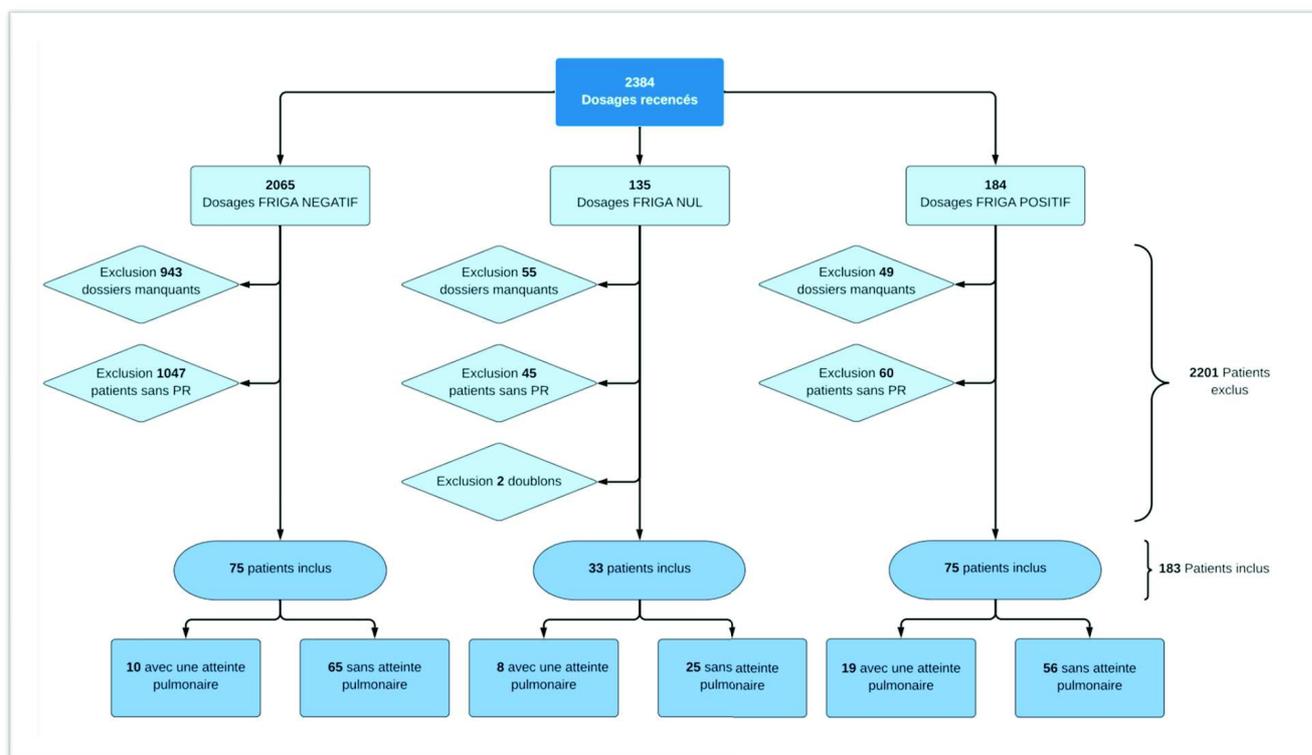


Figure 8 : Diagramme de flux

Tableau 5a : Caractéristiques de la population générale		
Caractéristiques	Fréquence	Pourcentage
Sexe		
Hommes	51/183	27,9%
Femmes	132/183	72,1%
Statut tabagique		
Non-fumeur	118/183	64,5%
Tabagisme actif	32/183	17,5%
Tabagisme sévré	33/183	18,0%
Statut immunologique		
Anti-CCP +	136/183	74,3%
FR IgM +	108/183	59,0%
FR IgA +	75/183	41,0%
FR IgA -	75/183	41,0%
FR IgA nul	33/183	18,0%
FR IgA + FR IgM + Anti-CCP +	51/ 183	27,9%
FR IgA + Anti-CCP +	66/183	36,1%
FR IgA + FR IgM +	56/183	30,6%
FR IgM + Anti-CCP +	101/183	55,2%
Hypergammaglobulinémie	51/183	27,9%
Activité du rhumatisme		
DAS 28 rémission	37/179	20,7%
DAS 28 faible	18/179	10,1%
DAS 28 modéré	81/179	45,3%
DAS 28 élevé	43/179	24,0%
Atteinte structurale	124/181	68,51%
Atteinte extra-articulaire (hors pulmonaire)	67/182	36,81%
SICCA syndrome	36/183	19,67%
Traitements		
Traitement par Méthotrexate	62/183	33,9%
Traitement par Biomédicament	28/183	15,3%
Données pulmonaires		
Atteintes pulmonaires globales	37/183	20,2%
Atteintes bronchiques isolées	16/183	8,7%
Atteintes parenchymateuses isolées	26/183	14,2%
Atteintes parenchymateuses+ bronchiques	6/183	3,3%

Tableau 5b : Caractéristiques de la population générale		
Caractéristiques	Moyenne	Déviati on Standard
Age	61	16
Durée du rhumatisme au moment du dosage	8,27	9,43
Syndrome inflammatoire biologique		
VS, (mm 1ère h)	31,6	27,6
CRP (mg/l)	18,7	35,1
Titres des autoanticorps		
FR IgA , (UA/ml)	68,3	277,5
FR IgM , (UI/ml)	128,5	297,4
Anti-CCP , (UA/ml)	156	145,5
AAN, dilution	212,5	359,6

B. Caractéristiques de la population en fonction du statut des FR IgA

Après réalisation d'un test exact de Fisher, l'analyse bivariée met en évidence de manière significative dans le groupe de PR avec FR-IgA une prédominance du sexe masculin, une plus forte exposition au tabac, des taux plus élevés des marqueurs de l'inflammation, des titres plus élevés des FR-IgM et des anti-CCP, une positivité conjointe des FR-IgM et des anti-CCP plus fréquente et enfin une altération plus marquée des EFR (dans la limite d'un effectif faible pour ce dernier paramètre).

Concernant le traitement de fond, l'activité et l'atteinte structurale du rhumatisme, le nombre de manifestations extra-articulaires, aucune différence significative n'a été objectivée en sachant toutefois que le recours à un biomédicament tend à être plus fréquent en cas de positivité des FR-IgA

Les atteintes pulmonaires, quant à elles, étaient également similaire entre les deux groupes avec un effectif cependant très restreint concernant l'atteinte bronchique. Il faut noter néanmoins une tendance à une association entre la positivité des FR-IgA et l'existence d'une atteinte parenchymateuse

L'ensemble des données est illustré dans le **tableau 6**

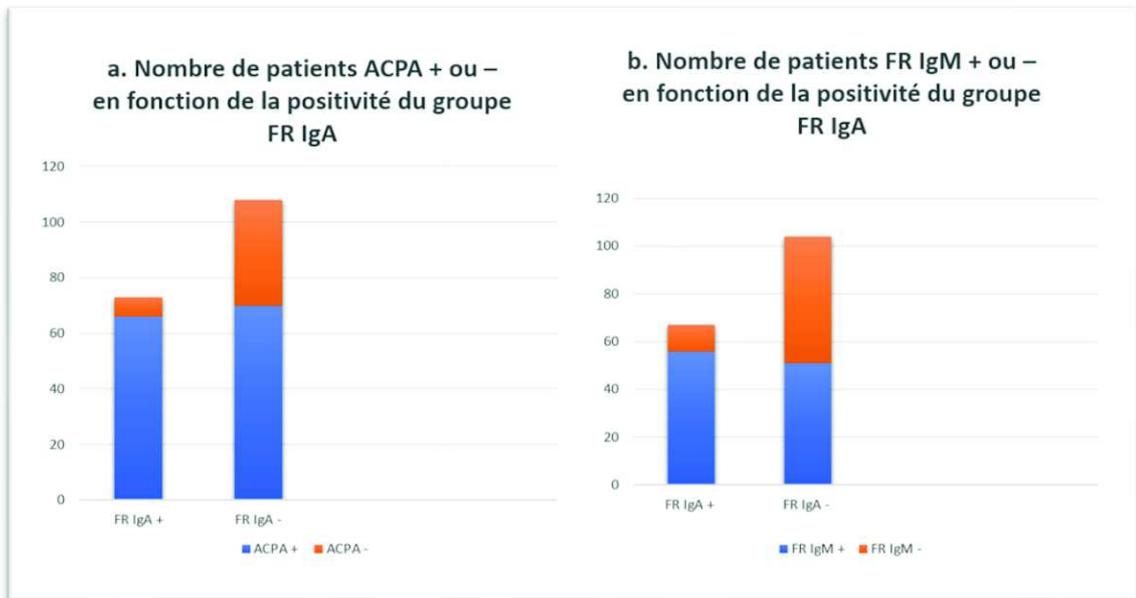


Figure 9 : a. Nombre de patients ACPA positif ou négatif en fonction du FR-IgA, b. Nombre de patients FR-IgM positif ou négatif en fonction des FR-IgA

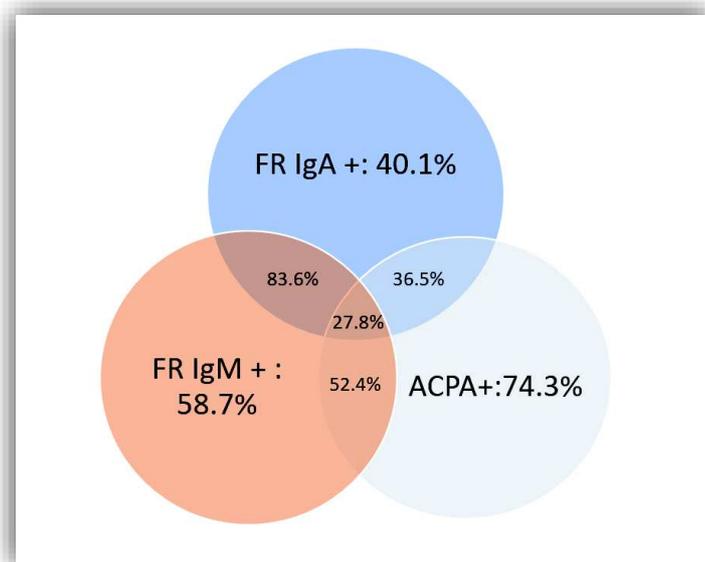


Figure 10 : Distribution de la positivité des FR-IgM, des ACPA et des FR-IgA dans la population. Les valeurs sont exprimées en pourcentage de patients positifs pour chaque population d'anticorps.

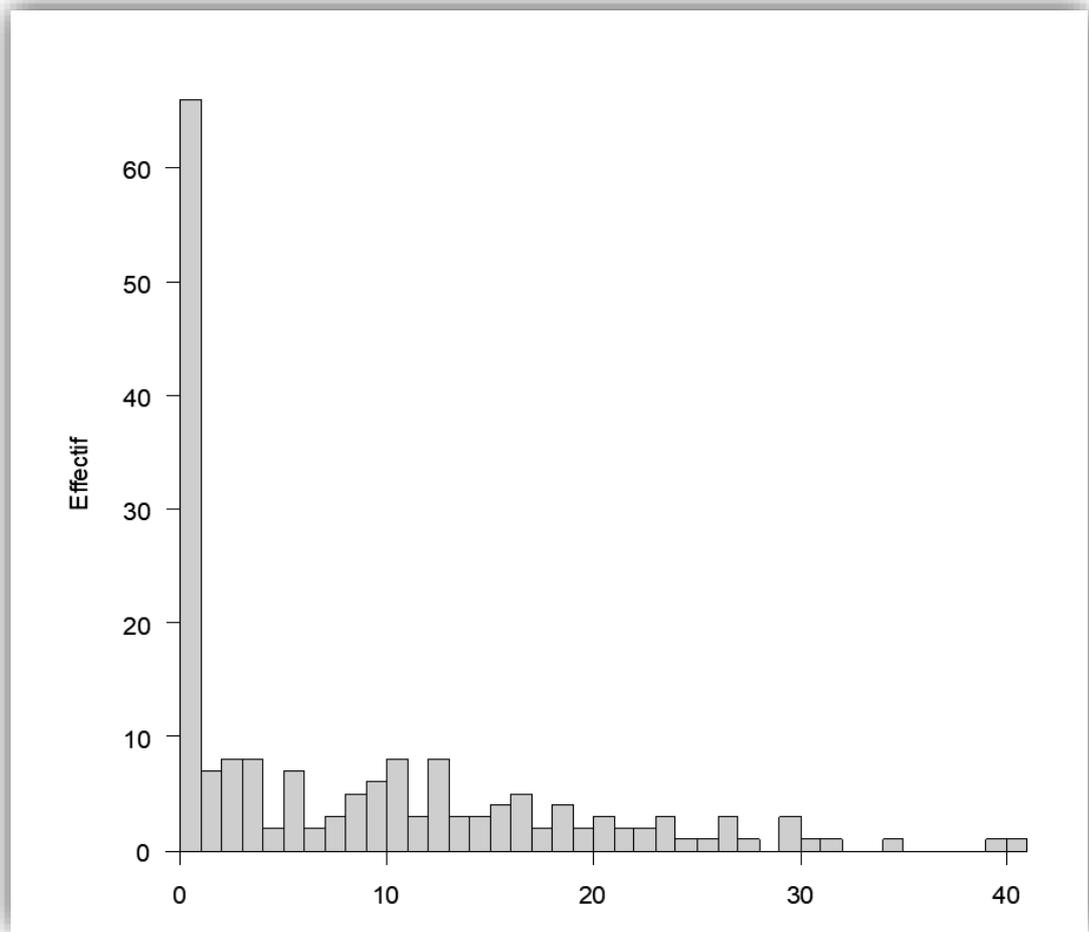


Figure 11 : Temps entre le diagnostic et le prélèvement des FR-IgA (années)

Tableau 6 : Caractéristiques de la population selon le statut FR-IgA

Caractéristique de la population	Groupe « positif »	Groupe « négatif et douteux »	p
Homme, n(%)	27/75 (36%)	24/108 (22,2%)	0,046
Age, années, moyenne (déviati on standard)	60,3 (16)	61,5 (16)	0,618
Non fumeur, n(%)	36/75 (48%)	82/108 (75,8%)	< 0,001
Tabagisme sévéré, n(%)	20/75 (26,7%)	13/108 (12%)	0,018
Tabagisme actif, n(%)	19/75 (25,3%)	13/108 (12%)	0,029
Vitesse de sédimentation, mm 1ère h, moyenne (déviati on standard)	36,9 (27,9)	28 (27)	0,037
CRP (mg/l), moyenne (déviati on standard)	23,6 (35,1)	15,2 (34,8)	0,113
Taux de FR, moyenne (déviati on standard)	262,2 (435,2)	42,3(74)	<0,001
Taux d'anti-CCP, moyenne (déviati on standard)	201,5 (139,9)	125,2 (141,7)	<0,001
Taux d'AAN, moyenne (déviati on standard)	200,6 (353,4)	220,8 (365,4)	0,715
Hypergammaglobulinémie, n(%)	24/66 (36,4%)	27/77 (35,1%)	1
FR positifs, n(%)	56/67 (83,6%)	51/104 (49%)	<0,001
Anti-CCP positifs, n(%)	66/73 (90,4%)	70/108 (64,8%)	<0,001
Double positivité FR et Anti-CCP, n(%)	55/66 (83,3%)	48/104 (46,2%)	<0,001
DAS rémission, n(%)	13/72 (18,1%)	24/107 (22,4%)	0,573
DAS 28 faible, n(%)	8/72 (11,1%)	10/107 (9,3%)	0,801
DAS 28 modéré, n(%)	31/72 (43,1%)	50/107 (46,7%)	0,649
DAS 28 élevé, n(%)	20/72 (27,8%)	23/107 (21,5%)	0,375
Atteinte structurale, n(%)	54/73 (74%)	70/108 (64,8%)	0,253
Atteinte extra articulaire, n(%)	32/74 (43,2%)	35/108 (32,4%)	0,16
EFR anormaux, n(%)	19/27 (70,4%)	16/37 (43,2%)	0,043
Symptômes pulmonaires, n(%)	32/75 (42,7%)	41/108 (38%)	0,542
Traitement par biothérapie, n(%)	16/75 (21,3%)	12/108 (11,1%)	0,064
Traitement par Méthotrexate, n (%)	27/75 (36%)	35/108 (32,4%)	0,636
Atteinte pulmonaire globale, n (%)	19/75 (25,3%)	18/108 (16,7%)	0,19
Atteinte bronchique, n(%)	6/75 (8%)	10/108 (9,3%)	1
Atteinte parenchymateuse, n(%)	15/75 (20%)	11/108 (10,2%)	0,084

C. Caractéristiques des atteintes bronchique et parenchymateuse dans la population étudiée

Parmi les patients inclus, 100 ont eu une TDM pulmonaire, dont 81 ont été réalisées au CHU et accessibles dans la banque de donnée du PACS .75 ont pu être analysées et six d'entre elles étaient ininterprétables (quatre du fait d'artéfacts liés à l'injection de produit de contraste, un lié à des artéfacts de respirations et un à cause d'une analyse en coupe médiastinale) ; 27 des 75 TDM étaient injectées.

Les 83 autres patients n'ont pas eu de TDM dans la mesure où la radiographie de thorax était normale.

Parmi les scanners interprétés par les radiologues en aveugle, 15 ont été relus par un pneumologue expert du fait de difficultés à caractériser les patterns pulmonaires après levée de l'aveugle sur les données cliniques. Les lésions broncho-pulmonaires recensées sont résumées dans les **tableaux 7a et 7b**.

Parmi les 75 patients dont la TDM a été analysée, 34 (45.3%) d'entre eux ont été retenus comme ayant une atteinte pulmonaire en lien avec la PR. Si l'on se rapporte à l'échelle globale de la cohorte c'est-à-dire aux 183 patients, 37 patients avaient une atteinte imputable à la PR. Les TDM des 3 patients pour lesquels nous n'avons pas pu disposer de l'examen dans notre étude avaient cependant été relues par un pneumologue expert et considérées comme anormales, en faveur d'une atteinte pulmonaire globale. Pour un de ces trois patients, les données recueillies n'étaient cependant pas suffisantes pour la classer par la suite en atteinte parenchymateuse ou bronchique.

Sur les 37 patients :

- 26 présentaient une atteinte parenchymateuse au TDM. 24 de ces TDM ont été relus par nos radiologues. Les deux autres patients pour lesquels nous ne disposons pas des TDM, ces dernières avaient cependant été relues par un pneumologue expert en pathologie interstitielle qui avait noté respectivement des nodules rhumatoïdes et une PIC certaine. Ces données sont résumées dans le **tableau 7b**.
- 16 patients avaient une atteinte bronchique
- 6 patients présentaient une atteinte à la fois parenchymateuse et bronchique.

Lorsque cela s'avérait possible, les TDM étaient également comparées aux TDM antérieures ou postérieures afin de mieux apprécier la chronicité des lésions et éliminer les causes de pneumopathies interstitielles aiguës.

Les plages de fibrose localisées étant la plupart du temps des manifestations séquellaires de radiothérapie ou séquellaire d'un évènement infectieux (comme par exemple la tuberculose) elles n'ont pas été prises en compte dans l'analyse.

Sur les 75 TDM analysées :

- Une patiente présentait une trachéobronchomalacie sévère associée à une PIC indéterminée sans association à une connectivite autre que la PR .
- 4 patients présentaient un cancer pulmonaire, soit 5% de la cohorte des 75 patients avec TDM analysées. Parmi eux, 2 présentaient à la fois un antécédent de tabagisme actif et de fibrose pulmonaire évolutive, 1 patient présentait une localisation secondaire d'un cancer colo-rectal et le dernier patient avait seulement un tabagisme actif sans fibrose associée.
- 15 patients avaient des lésions emphysémateuses sur la TDM ; 12 d'entre eux étaient connus pour avoir un tabagisme actif ou sevré ; 3 patients ont été identifiés comme ayant une SR-ILD associé à un tabagisme connu et ancien.
- 1 patiente avait une LIP en lien avec une atteinte d'un Gougerot Sjogren associé après relecture du scanner.

Sur les 37 patients avec atteinte pulmonaire liée à la PR , 21 (56.7%) ont subi un lavage broncho-alvéolaire ; parmi eux, 10 (47.6%) avaient une alvéolite macrophagique et un présentait une histiocytose langerhansienne.

En termes de symptomatologie, 83,7% des patients avaient une dyspnée, une toux ou des crachats à l'interrogatoire.

Trente-deux ont bénéficié d'une EFR dont 18 (56.2%) étaient anormales avec notamment une DLCO pathologique pour 10 (34%) d'entre eux.

Tableau 7a : Caractéristiques de l'atteinte pulmonaire sur les TDM analysées		
Caractéristiques pulmonaires	Fréquence	Pourcentage
Anomalies parenchymateuses		
Lobules clairs > 3	35/75	46,7%
Fibrose	24/75	32,0%
Emphysème	15/75	20,0%
Nodules > 1 cm	8/75	10,7%
Epanchement pleural	7/75	9,3%
Anomalies des voies aériennes		
Dilatations des bronches	32/75	42,7%
<i>Minimes</i>	19/32	59,4%
<i>Modérées</i>	6/32	18,8%
<i>Sévères</i>	7/32	21,9%
Épaississement pariétal	37/75	49,3%
<i>Minime</i>	25/37	67,6%
<i>Modéré</i>	8/37	21,6%
<i>Sévère</i>	4/37	10,8%
Impactions	23/75	30,7%
Bronchiolite oblitérante	21/75	28,0%
Bronchiolite folliculaire	13/75	17,3%
Trachéobronchomalacie	1/75	1,3%

Tableau 7b : Patterns des atteintes parenchymateuses parmi les TDM analysées		
Type d'atteinte parenchymateuse	Fréquence	Pourcentage
PINS	3/24	12,5%
PIC Indéterminée	8/24	33,3%
PIC Probable	3/24	12,5%
PIC Certaine	8/24	33,3%
Nodules rhumatoïdes	2/24	8,3%

PINS/NSIP : Pneumopathie Interstitielle non Spécifique, PIC/UIP : Pneumopathie interstitielle commune.

D. Caractéristiques des patients en fonction de leur atteinte pulmonaire « globale », bronchique ou parenchymateuse.

Pour évaluer la positivité ou non du FR-IgA comme facteur associé à une atteinte pulmonaire, l'analyse multivariée a été ajustée sur les paramètres considérés comme habituellement liés à ce type d'atteinte, à savoir l'âge, le sexe, la consommation de tabac, l'activité de la maladie, la présence de d'autres manifestations articulaires et la positivité des FR et des anti-CCP.

Concernant l'atteinte pulmonaire « globale », l'âge semble multiplier par 2 le risque de développer une atteinte pulmonaire. En effet, un patient de 80 ans a 2,1 fois plus de risque de développer une atteinte pulmonaire que le même patient à 70 ans (OR : 2.1, CI 95% : 1.44-3.14, $p < 0.0001$). Le sexe masculin est également un facteur de risque d'atteinte pulmonaire. (OR : 3.5, CI 95% : 1.32-9,42, $p = 0.012$). La positivité ou non du FR IgA, en revanche, n'était pas identifiée comme un facteur de risque significatif (OR : 1,1 CI95% 0.45-2.66 $p=1.00$) après ajustement sur les variables précédemment citées. Les autres caractéristiques de la population, à savoir le tabagisme, l'activité du rhumatisme et l'atteinte extra-articulaire n'étaient pas corrélées de manière significative à l'atteinte pulmonaire.

Sur le plan biologique, aucune association avec les autres populations d'anticorps n'a été mise en évidence dans notre étude après ajustement.

L'ensemble des données est résumé dans **les tableaux 8a et 8b**.

Concernant l'atteinte parenchymateuse, seul l'âge a été identifié comme étant un facteur de risque (OR : 2.5, CI 95% : 1.57-4,43, $p = 0.0001$). **Tableau 8b**. Comme pour l'atteinte pulmonaire globale, la positivité des anti-CCP ou des FR IgM, pris isolément, étaient associés comme facteur de risque au critère de jugement en analyse univariée. Cependant, lors de l'ajustement sur les autres variables d'intérêt, cet effet n'existe plus. En outre, l'activité du rhumatisme, tout comme l'atteinte extra-articulaire ou le sexe masculin n'étaient pas associés au risque d'atteinte parenchymateuse.

La recherche d'une association entre la présence des FR-IgA et l'atteinte bronchique n'a pu être réalisée du fait d'un trop faible effectif, en effet, seulement 6 patients satisfaisaient les critères d'atteinte bronchique.

Tableau 8a : Recherche d'une association entre les paramètres étudiés et l'existence d'une atteinte pulmonaire « globale »							
Variable	Atteinte pulmonaire dans la population	Bivarié			Multivarié		
		OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
FR IgA							
Groupe "Négatif et douteux", n(%)	18/108 (16.7)	1 (référence)			1 (référence)		
Groupe "Positif", n(%)	19/75 (25.3)	1,7	[0,82; 3,53]	0,15	1,1	[0,45; 2,66]	1,00
Age							
Age, moyenne (SD)	70.7 (8.3)	1,9	[1,4; 2,68]	<0,0001	2,1	[1,44; 3,14]	<0,0001
Sexe							
Femme, n(%)	20/132 (15.2)	1 (référence)			1 (référence)		
Homme, n(%)	17/51 (33.3)	2,8	[1,31; 5,96]	0,008	3,5	[1,32; 9,42]	0,012
Tabac							
Non fumeur, n(%)	24/118 (20.3)	1 (référence)			1 (référence)		
Tabagisme sévère, n(%)	9/33 (27.3)	1,5	[0,58; 3,5]	0,40	0,8	[0,22; 2,41]	0,65
Tabagisme actif, n(%)	4/32 (12.5)	0,6	[0,15; 1,6]	0,29	0,9	[0,2; 3,5]	0,87
DAS-28-CRP							
Rémission, n(%)	9/37 (24.3)	1 (référence)			1 (référence)		
Faible, n(%)	3/19 (15.8)	0,6	[0,12; 2,29]	0,45	0,6	[0,11; 3,02]	0,57
Modéré, n(%)	15/84 (17.9)	0,7	[0,27; 1,78]	0,42	0,6	[0,21; 1,8]	0,36
Elevé, n(%)	10/43 (23.3)	0,9	[0,33; 2,69]	0,91	0,7	[0,22; 2,41]	0,60
Atteinte extra-articulaire							
Non, n(%)	19/115 (16.5)	1 (référence)			1 (référence)		
Oui, n(%)	18/68 (26.5)	1,8	[0,87; 3,79]	0,11	2	[0,84; 4,68]	0,12
Anti-CCP							
Négatif, n(%)	4/45 (8.9)	1 (référence)			1 (référence)		
Positif, n(%)	33/138 (23.9)	3,2	[1,19; 11,3]	0,02	2,5	[0,71; 10,97]	0,16
RF IgM							
Négatif, n(%)	8/69 (11.6)	1 (référence)			1 (référence)		
Positif, n(%)	29/114 (25.4)	2,6	[1,16; 6,46]	0,02	1,9	[0,67; 5,73]	0,24

Tableau 8b : Recherche d'une association entre les paramètres étudiés et l'existence d'une atteinte parenchymateuse

Variable	Atteinte parenchymateuse dans la population	Bivarié			Multivarié		
		OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
FR IgA							
Groupe "Négatif et douteux", n(%)	11/108 (10.2)	1 (référence)			1 (référence)		
Groupe "Positif", n(%)	15/75 (20)	2,2	[0,96; 5,23]	0,064	1,3	[0,48; 3,63]	1,00
Age							
Age, moyenne(SD)	71,8 (7,3)	2	[1,4; 3,04]	<0,0001	2,5	[1,57; 4,43]	<0,0001
Sexe							
Femme, n(%)	13/132 (9.8)	1 (référence)			1 (référence)		
Homme, n(%)	13/51 (25.5)	3,1	[1,33; 7,4]	0,009	2,5	[0,83; 7,82]	0,10
Tabac							
Non fumeur, n(%)	14/118 (11.9)	1 (référence)			1 (référence)		
Tabagisme sévère, n(%)	9/33 (27.3)	2,8	[1,05; 7,14]	0,04	2	[0,53; 7,17]	0,30
Tabagisme actif, n(%)	3/32 (9.4)	0,8	[0,17; 2,55]	0,69	1,5	[0,25; 7,78]	0,64
DAS-28-CRP							
Rémission, n(%)	5/37 (13.5)	1 (référence)			1 (référence)		
Faible, n(%)	3/19 (15.8)	1,2	[0,22; 5,54]	0,82	1,5	[0,23; 9,24]	0,64
Modéré, n(%)	11/84 (13.1)	1	[0,32; 3,27]	0,95	0,8	[0,23; 3,1]	0,76
Elevé, n(%)	7/43 (16.3)	1,2	[0,36; 4,57]	0,73	0,9	[0,22; 3,97]	0,92
Atteinte extra-articulaire							
Non, n(%)	15/115 (13)	1 (référence)			1 (référence)		
Oui, n(%)	11/68 (16.2)	1,3	[0,54; 2,98]	0,56	1,2	[0,43; 3,12]	0,76
Anti-CCP							
Négatif, n(%)	2/45 (4.4)	1 (référence)			1 (référence)		
Positif, n(%)	24/138 (17.4)	4,5	[1,27; 28,92]	0,017	2,4	[0,47; 18,87]	0,31
RF IgM							
Négatif, n(%)	4/69 (5.8)	1 (référence)			1 (référence)		
Positif, n(%)	22/114 (19.3)	3,9	[1,41; 13,76]	0,007	2,6	[0,72; 11,66]	0,15

E. Etude de l'association entre l'atteinte pulmonaire et les différentes populations d'anticorps selon leur titre ou leur positivité conjointe.

Le **tableau 9**, portant sur l'analyse des différentes combinaisons d'autoanticorps, montre une association significative entre la positivité concomitante des FR IgM et des anti-CCP et l'atteinte pulmonaire en analyse univariée (OR :2,79, CI 95% : 1,27-6,64, p = 0.01). Cependant, après ajustement sur les autres variables, cet effet n'est pas retrouvé (p=0,36). Il en est de même pour l'association des FR IgA et des anti-CCP.

Sur les **Figures 12a et 12b**, les titres des trois populations d'anticorps ont tendance à être plus élevés dans le groupe avec atteinte pulmonaire; cependant, après ajustement et correction de la multiplicité des tests, cette tendance n'est pas significative. De plus, les aires sous la courbe ROC sont, dans la majorité des cas, inférieurs à 0.70 suggérant une faible association entre la présence de chacun de ces autoanticorps et les lésions pulmonaires (**Tableau 10**)

Tableau 9 : Recherche d'une association entre la positivité concomitante de différentes populations d'anticorps et l'atteinte pulmonaire *							
Variable	n (%)	Bivarié			Multivarié		
		OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
FR IgA + et FR IgM +							
Pas d'atteinte pulmonaire	22/123 (17.9%)	1 (référence)			1 (référence)		
Atteinte Pulmonaire	15/60 (25%)	1,53	[0,72; 3,21]	0,27	1,57	[0,38; 2,43]	1,00
FR IgA + et Anti-CCP +							
Pas d'atteinte pulmonaire	18/115 (15.7%)	1 (référence)			1 (référence)		
Atteinte Pulmonaire	19/68 (27.9%)	2,09	[1,01; 4,37]	0,0483	0,97	[0,65; 3,79]	1,00
FR IgM + et Anti-CCP +							
Pas d'atteinte pulmonaire	9/78 (11.5%)	1 (référence)			1 (référence)		
Atteinte Pulmonaire	28/105 (26.7%)	2,79	[1,27; 6,64]	0,01	2,75	[1,12; 7,31]	0,36
FR IgA+ et Anti-CCP+ et FR IgM +							
Pas d'atteinte pulmonaire	22/127 (17.3%)	1 (référence)			1 (référence)		
Atteinte Pulmonaire	15/56 (26.8%)	1,75	[0,82; 3,68]	0,15	1,5	[0,61; 3,61]	1,00

*Test de Fisher, Analyse ajustée sur le sexe, l'âge, le statut tabagique, l'activité du rhumatisme (DAS28), l'atteinte extra articulaire et les anti-CCP.

Tableau 10 : Relation entre les titres de chacun des autoanticorps et l'atteinte pulmonaire			
Variable	Aire sous la courbe ROC non ajustée	Aire sous la courbe ROC ajustée*	Petit p aire sous la courbe ROC ajustée
Atteinte pulmonaire			
FR IgA	0.60 [0.50 - 0.70]	0.48 [0.35 - 0.61]	1.00
FR IgM	0.65 [0.55 - 0.75]	0.55 [0.41 - 0.68]	1.00
anti-CCP	0.64 [0.55 - 0.74]	0.60 [0.43 - 0.75]	1.00
Atteinte parenchymateuse			
FR IgA	0.65 [0.54 - 0.76]	0.41 [0.21 - 0.63]	1.00
FR IgM	0.70 [0.59 - 0.81]	0.53 [0.37 - 0.69]	1.00
anti-CCP	0.68 [0.57 - 0.78]	0.55 [0.25 - 0.79]	1.00

* Ajusté par IPW (inverse probability weighting) d'une prédiction d'un modèle de régression logistique expliquant l'atteinte par l'âge, le sexe, le statut tabagique, le DAS-28 CRP, les autres atteintes extra-articulaires et les autres anticorps (anti-CCP, FR IgM et IgA) après transformation des rangs.

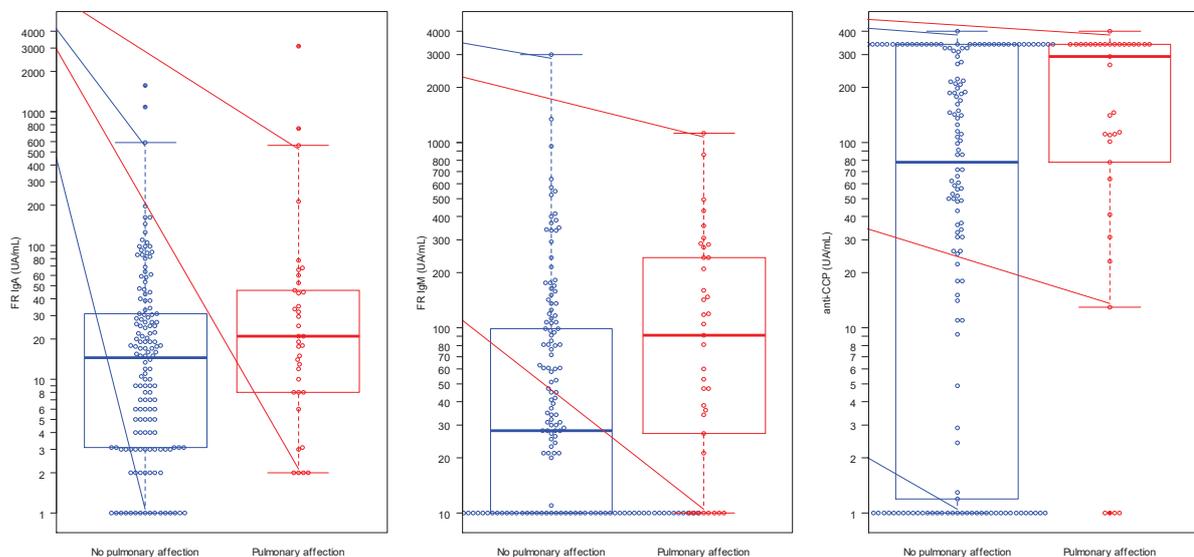


Figure 12a : Titre des différentes populations d'anticorps en fonction de l'existence ou non d'une atteinte pulmonaire présentée ici en diagramme à moustache de Turkey. Les valeurs de la boîte représentent respectivement le premier quartile, la médiane, et le troisième quartile. La moustache s'étendant à 1.5× l'intervalle interquartile. Le FR IgA est exprimé en UA/ml. (Analyse non ajustée)

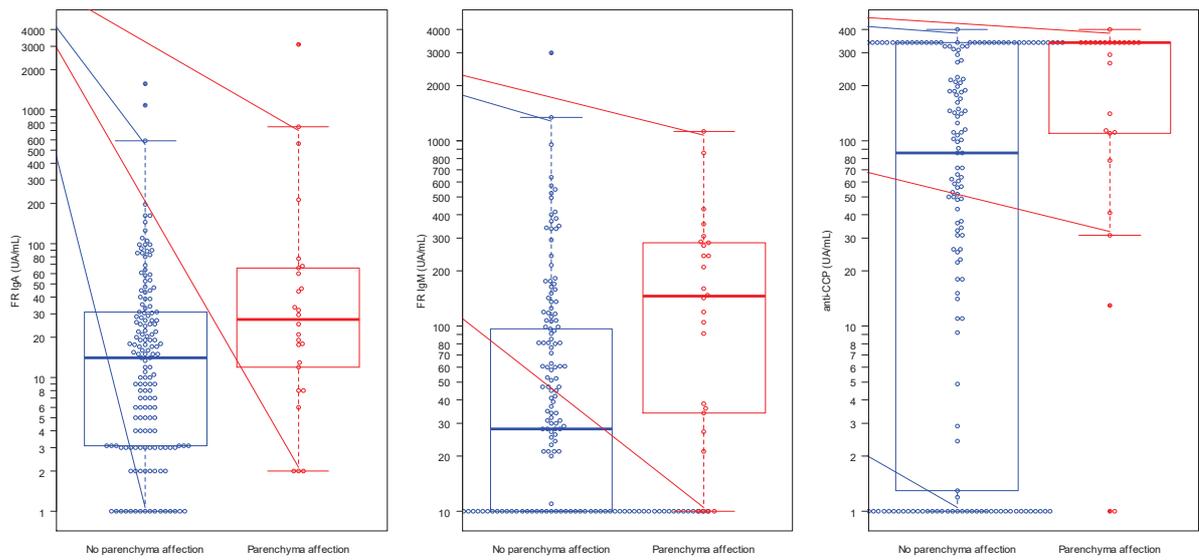


Figure 12b : Titre des différentes populations d'anticorps en fonction de l'existence ou non d'une atteinte parenchymateuse présentée ici en diagramme à moustache de Turkey. Les valeurs de la boîte représente respectivement le premier quartile, la médiane, et le troisième quartile. La moustache s'étendant à 1.5× de l'intervalle interquartile. Le FR IgA est exprimé en UA/ml.(Analyse non ajustée)

V.DISCUSSION

Nous assistons depuis quelques années à une diminution de la mortalité dans la PR du fait d'un diagnostic plus précoce de la maladie, d'une prise en charge thérapeutique plus adaptée permettant un contrôle optimal de l'inflammation systémique et d'une prise en compte des facteurs de risques cardio-vasculaire associés. Cependant, la mortalité liée à l'atteinte pulmonaire n'a pas baissé au cours de ces 50 dernières années.(71) Celle-ci requiert donc une attention particulière du rhumatologue du fait de son pronostic.

A notre connaissance, très peu d'études se sont intéressées au lien entre le FR-IgA et l'atteinte pulmonaire dans la PR. En effet, celles-ci se sont concentrées, pour une majorité d'entre elles, à étudier ce lien avec d'autres populations d'auto-anticorps comme les anti-CCP, les FR-IgM ou, plus récemment, les auto-anticorps anti-protéine carbamylées (72).

Du fait d'un intérêt toujours croissant pour l'atteinte pulmonaire de la PR et du besoin d'identifier des biomarqueurs capables de prédire son évolution, certaines études se sont attachées à rechercher d'autres témoins de mauvais pronostic, afin de construire un algorithme pronostique. Ces travaux se sont notamment basés sur les caractéristiques communes entre la fibrose pulmonaire idiopathique et la PR-PID.(73) Ainsi , l'ILD GAP model prédit un risque de mortalité en fonction de paramètres tels que le sexe , l'âge , la DLCO et la capacité vitale pulmonaire. D'autre part , l'étude de Doyle TJ et al a démontré qu'un taux sérique élevé en MMP7 PARC et SP-D permettrait également de dépister de manière précoce les PR-PID infraclinique.(74)

L'originalité de notre étude tient également à la prise en compte des taux d'auto-anticorps mais aussi à l'évaluation de leurs combinaisons, souvent plus informatives que la positivité isolée de l'un d'entre eux en dépit de quelques exceptions. Plusieurs exemples illustrent l'intérêt d'analyser à la fois la positivité d'un auto-anticorps (cas des anti-CCP dans les matrices de prédiction de la progression radiologique rapide (1)), son taux (cas des anti-ADN et de la néphrite lupique ou des anti-cardiolipine et des thromboses) ou de la présence conjointe d'au moins 2 auto-anticorps (notamment pour le diagnostic de plusieurs maladies auto-immunes).

A. Résultats commentés du critère de jugement principal

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une éventuelle association entre la positivité des FR IgA et l'atteinte pulmonaire. Bien que le titre des FR IgA semble être plus élevé dans le sous-groupe de PR avec atteinte pulmonaire, les résultats n'en restent pas moins non significatifs, après ajustement sur des facteurs de confusion potentiels. Il en va de même pour l'atteinte parenchymateuse. Quant à l'atteinte bronchique, celle-ci n'a pu être analysée du fait d'un effectif trop faible.

Même si les FR-IgA semblent moins spécifiques que les anti-CCP pour diagnostiquer la PR, plusieurs travaux ont montré qu'ils étaient détectés dans le sérum des patients au cours des années qui précèdent l'apparition des symptômes (44,75). Cette observation a conduit à formuler l'hypothèse d'un lien physiopathologique entre les FR-IgA et le développement de la PR. Il en est de même avec l'atteinte pulmonaire qui répond également à ces observations puisqu'elle a été objectivée chez des patients avant même l'atteinte articulaire dans 10 à 20 % des cas (60). Ces constatations soulèvent alors deux hypothèses : soit le poumon est une cible privilégiée de l'atteinte systémique de la PR, soit celui-ci est le lieu de production des auto-anticorps. Cette dernière hypothèse a fait l'objet de plusieurs études, notamment celle de Demoruelle MK et al (36). Basée sur 56 patients de la cohorte SERA (cohorte Américaine multicentrique prospective étudiant l'histoire naturelle et le développement de la PR) (76) , celle-ci a mis en exergue une atteinte des voies aériennes, notamment de type bronchiolite, chez les sujets ayant dans leur sérum des auto-anticorps habituellement associés à la PR mais sans atteinte clinique. Fait intéressant, dans l'hypothèse où le poumon serait au cœur de la production des autoanticorps: l'étude de Moreno et al (34) a observé la production d'anti-CCP dans les bronches, plus précisément au niveau de l'iBALT (Inductible Bronchus-Associated Lymphoid Tissues) des patients atteints de PR. Ils ont également démontré que les plasmocytes de ce tissu spécifique étaient réactifs aux portions Fc des IgG et au fibrinogène citrulliné suggérant que les facteurs rhumatoïdes et les anti-CCP seraient générés dans le poumon. Ainsi, il est fort possible que les anti-CCP, notamment de classe IgA et que les FR-IgA soient produits au niveau des bronches dans la phase pré-clinique, alors que le parenchyme pulmonaire serait la cible des anti-CCP (de classe IgG) à la phase avérée de la maladie d'où l'importance d'évaluer la relation entre ces auto-anticorps et

l'atteinte parenchymateuse dans la PR. Cette hypothèse reste néanmoins très débattue dans la communauté scientifique du fait de résultats souvent discordants qui s'expliquent par des effectifs faibles et une méthodologie différente. A ce titre, une méta-analyse récente objective une association significative entre la positivité des anti-CCP et l'atteinte interstitielle (OR: 4,7 ; CI 95%: 2,1-10,6) (77) alors que l'étude de Moreira et al ne montre pas une telle association; seuls les titres de ces auto-anticorps sont numériquement plus élevés en cas d'atteinte pulmonaire, sans corrélation significative. En revanche, elle objective une relation avec les auto-anticorps anti-carbamylées (anti-CarP) (72). Ces résultats corroborent les nôtres puisque, pris isolément, nous n'avons pas trouvé d'association entre les anti-CCP ou les FR IgM et l'atteinte pulmonaire, qu'il s'agisse de l'atteinte pulmonaire globale ou parenchymateuse. En outre, il faut également souligner que parmi les études ayant noté une telle association, celle-ci est souvent faible. De ce fait, en pratique clinique, il est difficile de statuer sur l'intérêt des anti-CCP et des FR quant à leur capacité à orienter vers une possible atteinte pulmonaire ou d'en prédire la survenue ou son aggravation lorsqu'elle est déjà présente (78). Concernant l'intérêt potentiel des anti-CarP, celui-ci reste à confirmer dans d'autres études.

B. Lien entre la positivité des FR IgA et les paramètres étudiés dans l'étude.

L'absence de lien entre les FR-IgA et l'atteinte pulmonaire peut paraître surprenante d'autant que plusieurs travaux ont montré un lien entre cette population d'auto-anticorps et plusieurs éléments traduisant la sévérité de la maladie, telles que l'atteinte structurale ou l'existence de manifestations extra-articulaires. En effet, Le Loët et al. ont démontré qu'un taux élevé de FR IgA est un facteur de risque de développer une atteinte érosive à deux ans (42). De même, Teitsson et al. ont observé des atteintes structurales plus sévères chez des patients ayant des FR IgA (29). La présence de ces derniers dans le sérum des patients atteints de PR est également corrélée à des manifestations extra articulaires plus fréquentes tels que : les nodules rhumatoïdes , le SICCA syndrome, les vascularites ou encore le syndrome de Felty (79). Il a également été retrouvé un taux plus important de FR IgA dans les sécrétions salivaires des patients atteints de PR (80). Cette corrélation a également été mise en évidence chez des patients atteints de Gougerot Sjögren primaire

avec une association plus importante pour les atteintes extra-glandulaire de cette maladie (81).

Dans notre travail, nous avons évalué la relation entre la positivité des FR-IgA et plusieurs paramètres reflétant l'activité ou la sévérité de la maladie. Ainsi, notre étude n'a pas permis de démontrer un lien entre le syndrome inflammatoire biologique et la positivité des FR IgA. En outre, nous n'avons pas noté de différence significative entre les groupes en ce qui concerne l'atteinte érosive ou les autres atteintes extra-articulaires, notamment le syndrome sec secondaire. Cette discordance relève vraisemblablement d'aléas méthodologiques. En effet, la majorité des études portant sur les facteurs rhumatoïdes de classe IgA ont été réalisées au cours des années 80-90, ce qui signifie que les méthodes de dosage étaient différentes de celles utilisées actuellement. Il est donc intéressant de ré-évaluer la valeur de ces auto-anticorps. Dans une méta analyse américaine s'attachant à étudier la sensibilité et la spécificité des auto-anticorps utilisés dans le diagnostic de la PR à partir d'études menées de 1987 à 2006, il s'avère que les études publiées avant 2000 avaient tendance à objectiver une sensibilité et une spécificité plus élevées, quel que soit l'isotype des facteurs rhumatoïdes, par rapport aux études ultérieures (82). En effet, l'étude de Visser et al (83) réalisée entre 1989 et 1992 retrouvait une sensibilité de 83,3% et une spécificité de 58,1% contre seulement 34% de sensibilité pour le FR-IgA dans l'étude de Rantapää-Dahlqvist et al (62) réalisée en 2003. Par ailleurs, les modalités d'exploitation statistique ont évolué. A cet égard, celles utilisées antérieurement étaient basées avant tout sur des analyses bivariées sans ajustement ou encore sur des analyses post-hoc. Si l'on se focalise uniquement sur ce type d'analyse, notre travail tend à montrer une relation entre les FR-IgA et l'atteinte parenchymateuse et entre certaines combinaisons d'auto-anticorps, notamment la présence conjointe des FR (quelques soit l'isotype IgM ou IgA) et des anti-CCP, et l'atteinte pulmonaire globale. Cependant, nous n'avons pas pu étudier le lien entre les différents combinaisons d'auto-anticorps et leur titres sur l'atteinte parenchymateuse, devant la trop grande multiplicité des tests qui rendraient les résultats difficiles à interpréter. Il n'est pas exclu que l'ajustement ait porté sur un nombre trop important de facteurs de confusion puisque ceux-ci ont été prédéfinis à partir des données de la littérature dont certaines peuvent être contestées pour des raisons là encore méthodologiques. Pour ce faire, nous avons pris en compte l'âge des

patients, le sexe, la consommation de tabac, l'activité de la maladie, le statut immunologique et l'existence de manifestations extra-articulaires. Or, nous venons de discuter de la place controversée des FR et des anti-CCP dans leur lien avec l'atteinte pulmonaire. De plus, la présente étude n'a pas confirmé de lien entre l'existence de manifestations extra-articulaires (dont une forte proportion représentée par un syndrome sec toujours difficile à objectiver) et l'atteinte pulmonaire ; il en est de même pour l'activité du rhumatisme. Ainsi, si l'on se réfère aux résultats de l'étude, l'ajustement aurait pu se limiter à certains facteurs confondants que sont l'âge, le sexe, la positivité des anti-CCP et des FR. Il n'en reste pas moins que l'association, en analyse univariée, était faible et que celle-ci aurait été malgré tout gommée par un ajustement plus restrictif.

De même, nous n'avons pas montré de lien significatif entre le recours aux biomédicaments et la positivité du FR IgA bien que proportionnellement, les patients avec FR-IgA avaient plus de biomédicament dans leur traitement. Concernant le méthotrexate il n'y avait pas de différence significative entre les groupes bien que le pourcentage de patients sous ce traitement était faible dans notre cohorte, à savoir 33.9%. Ce chiffre est surprenant lorsque l'on connaît la place prépondérante du MTX dans le traitement de la PR. Cependant, nos patients présentaient dans la majorité des cas un rhumatisme peu actif au regard du DAS28.

Notons qu'une part non négligeable de notre cohorte, à savoir 25,3% pour le groupe FR IgA positif et 16,7% pour le groupe FR IgA négatif avaient une atteinte pulmonaire liée à la PR. Cette prévalence est conforme à d'autres études (84,85), bien que celle-ci puisse varier en fonction des séries et aller jusqu'à 65% (86) du fait de méthodes d'évaluation différentes. Une étude réalisée en post mortem chez des patients atteints de PR a noté une prévalence de 34% sur des biopsies pulmonaires (87). Elle se rapproche de celle observée dans notre étude malgré un faible effectif. Cependant, nous ne pouvons pas exclure la présence d'une pneumopathie interstitielle dans notre groupe témoin, du fait notamment de sa clinique frustrée et de l'absence de dépistage systématique.

C. Lien entre l'atteinte pulmonaire et les paramètres étudiés dans l'étude

Après ajustement, nous n'avons pas retrouvé de lien entre le tabagisme et les atteintes pulmonaires, bien que cette association soit décrite dans la littérature (88). L'absence de lien peut s'expliquer sûrement par le fait que nous ne disposions pas d'informations détaillées sur l'exposition au tabac à savoir le nombre de paquets-années, le temps écoulé entre l'arrêt du tabac et le dosage des FR IgA et une sous-évaluation du nombre de patients présentant un tabagisme actif voire passif. En effet, la prévalence de patients fumeurs dans notre étude est inférieure à la prévalence nationale puisqu'elle était de 17.5% dans notre cohorte alors qu'elle était estimée à 25.4% en France en 2018 selon le bulletin épidémiologique réalisé par la santé publique (89). Cette moindre prévalence pourrait être liée soit au non-recueil de cette information à l'interrogatoire (ou à son non-report dans le compte-rendu qui est le seul élément qui a été pris en compte dans cette étude rétrospective)), soit à une sous-déclaration de la part du patient devant la connotation négative.

Alors que la consommation de tabac ne ressort pas dans notre étude, l'âge et le sexe masculin apparaissent comme des facteurs de risque indépendants de l'atteinte pulmonaire. Ces résultats sont similaires à ceux qui ont déjà été rapportés dans d'autres travaux (90,91). L'âge est associé dans notre étude à un risque 2,5 fois plus important de développer une atteinte parenchymateuse. Là encore, notre observation est concordante avec les données de la littérature puisque le groupe ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Disease) a précédemment montré un lien entre l'âge et la PR-PID. L'âge moyen de survenue était de 64 ans contre 72 ans pour la nôtre (92). Cette étude retrouvait également une association avec une valeur plus élevée de la VS et un indice de retentissement fonctionnel HAQ altéré. Dans notre étude, le sexe masculin était associé à un risque plus élevé d'atteinte pulmonaire, avec proportionnellement plus de TDM-HR prescrit chez les hommes et plus d'anomalies objectivées à l'analyse. Cependant, aucune association n'a été observée entre le sexe masculin et l'atteinte parenchymateuse. En dehors de l'âge et du sexe masculin, aucune association n'a été mise en exergue entre les autres facteurs confondants et l'atteinte pulmonaire. Par ailleurs, lorsque nous recherchons un lien entre certains paramètres et l'atteinte pulmonaire, nous ne pouvons

pas nous soustraire à l'impact potentiel des traitements de fond dans la genèse de ces lésions.

Aucun traitement n'est pourvu d'une innocuité parfaite et peut être, à des degrés divers, potentiellement pneumotoxique. S'agissant des traitements de fond conventionnels, le lien entre le méthotrexate et la genèse de la PR-PID voire son aggravation potentielle est controversée. Bien qu'il soit démontré que le MTX puisse induire une pneumopathie immuno-allergique interstitielle aiguë, parfois grave, décrite dans 0,43% des cas (93) et survenant généralement dans la première année de l'introduction du traitement, cette atteinte ne doit pas être confondue avec l'atteinte pulmonaire systémique de la PR. De plus, il ne semble pas non plus qu'il existe une relation dose-effet puisque la pneumopathie spécifique au MTX est retrouvée aussi bien au décours de chimiothérapies anti-cancéreuses, où elle est prescrite à forte doses, que dans la PR où on l'utilise à faible dose. En 2002, Dawson et al a comparé un groupe de patients atteints de PR traitée par de faibles doses de MTX, d'une exposition moyenne de 30 mois, avec un groupe de patients atteints de PR naïfs de MTX. Des TDM-HR ainsi que des EFR ont été réalisés au début, pendant et à la fin du suivi de 2 ans. Aucune différence significative n'a été mise en évidence (94). Au contraire, des données suggèrent un retard potentiel du début de l'atteinte pulmonaire lors de l'utilisation précoce du MTX (95). Aucune corrélation de cause à effet convaincante entre le MTX et le développement de la PR-PID n'a clairement été établie (96). Lors du congrès de l'EULAR 2020, Pierre-Antoine Juge et al ont montré que le MTX n'avait pas de toxicité directe sur le poumon. S'agissant des traitements de fond biologiques, un lien a été établi entre les anti-TNF, le tocilizumab et à un moindre degré l'abatacept ou le rituximab et la survenue d'une pneumopathie interstitielle. Celui qui semble le moins inducteur de PID est l'abatacept qui pourrait favoriser l'amélioration des lésions actives dans un tiers des cas (97). En outre, Il semblerait que le lien entre bDMARDs et poumon soit surtout lié à des infections pulmonaires et à un moindre degré à des pneumopathies interstitielles chroniques (98). Dans le présent travail, du fait de l'hétérogénéité des traitements reçus par les patients, ce paramètre n'a pu être pris en compte dans l'analyse du lien entre le traitement et l'existence d'une atteinte pulmonaire, ni servir de variable d'ajustement.

Outre l'analyse à la fois de la positivité, des taux ou de la combinaison d'autoanticorps incluant le FR-IgA, l'autre originalité de notre étude a été également de rechercher une association éventuelle avec les différentes atteintes de la pathologie pulmonaire liée à la PR, à savoir l'atteinte parenchymateuse ou bronchique. A notre connaissance, peu d'études s'y sont intéressées. Concernant les données pulmonaires, il existe une tendance à l'association entre les FR-IgA et l'atteinte parenchymateuse ($p=0.084$), non confirmée après ajustement, probablement du fait d'un manque de puissance de notre étude. Néanmoins, cette tendance n'est pas anodine dans la mesure où, dans une file active américaine issue de la cohorte MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclérosis), des taux sériques plus élevés de FR-IgM et FR-IgA étaient détectés chez les patients présentant une atteinte pulmonaire, notamment parenchymateuse, indépendamment des manifestations cliniques de la PR (65).

S'agissant de l'atteinte parenchymateuse, nous avons retrouvé une fréquence plus élevée de PIC comparativement aux autres patterns, avec 33.3% de PIC certaines contre 12.5% de PINS. Ces données sont conformes à ce qui est décrit habituellement dans la littérature (99). Il est important de souligner que le pattern de PIC correspond à celui de la FPI sur le plan histologique et que sa prévalence au cours de la PR est plus importante que celle observée dans d'autres connectivites. En effet, les PINS sont plus souvent observées dans les sclérodermies et le lupus (100). A ces résultats vient s'ajouter le faible pourcentage d'emphysème constaté sur les TDM et qui corrobore le fait que les lésions visualisées ne sont pas dues à un tabagisme non dépisté par l'interrogatoire ou non retrouvé lors du recueil de données. Il existe dans notre cohorte un pourcentage élevé de cancers bronchopulmonaires (5%), dépistés à l'occasion de symptômes pulmonaires dans le cadre du suivi de la PR. Il apparait également que les pneumopathies interstitielles sont à risque d'évoluer vers des cancers du poumon dont le pronostic est moins favorable que celui des cancers non induits par une fibrose évolutive (101). Au regard de l'ensemble de ces données, se pose la question de la place de la TDM-HR dans le parcours de soins du patient. Il semble intéressant d'élargir les indications de sa prescription afin de pouvoir agir au plus tôt sur l'évolution d'une potentielle atteinte pulmonaire et d'en modifier son traitement. D'autant que la PID reste la seconde cause de mortalité au cours de la PR après les complications cardio-vasculaires (99). Les EFR constituent également un examen

important puisque ses résultats peuvent être un facteur de risque de mortalité lorsque la DLCO est abaissée ou encore lorsque la capacité vitale forcée prédite (CVF) est basse (102). Bien que les effectifs soient limités, les EFR étaient plus souvent pathologiques, notamment avec une DLCO basse, dans notre groupe FR-IgA positif comparativement au groupe FR-IgA nul ou douteux, et ce de façon significative en analyse bivariée ($p = 0.043$). Ce point mérite d'être approfondie dans d'autres études.

D. Limites et forces de l'étude

Notre étude comporte de nombreuses limites notamment à cause d'un manque de données important du fait de son caractère rétrospectif. Tout d'abord, 43,9 % des données étaient manquantes du fait de dosages réalisés pour d'autres centres hospitaliers de la région, dont nous ne possédons pas les données cliniques. De plus, du fait de son caractère rétrospectif, tous les patients n'ont pas pu bénéficier d'une TDM thoracique, limitant ainsi l'effectif potentiel de notre groupe avec atteinte pulmonaire (même asymptomatique). En outre, certaines TDM étaient ininterprétables à cause de problèmes d'acquisition ou d'artéfacts liés à la respiration, réduisant là encore l'effectif analysable. Nous pouvons ajouter que dans notre étude les patients ayant une radiographie de thorax dite « normale » sans réalisation de TDM-HR associée étaient considérés comme n'ayant pas d'atteinte pulmonaire. Or, nous savons que la radiographie de thorax n'est pas suffisante pour discriminer efficacement des lésions pouvant faire poser le diagnostic de PR-PID. Il existe donc peut-être des patients avec une atteinte pulmonaire non dépistée dans notre groupe de patient « témoin ». Concernant la définition de l'atteinte parenchymateuse, nous nous sommes référés aux recommandations de l'ATS/ERS/ALT 2018 (66). Toutefois, ces recommandations ont été réalisées initialement afin de diagnostiquer la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et non la pneumopathie interstitielle liée à la PR ; elles permettent néanmoins de caractériser au mieux les différents patterns, d'orienter sur l'étiologie sous-jacente et d'apporter un référentiel commun notamment quant à la technique d'acquisition scanographique nécessaire pour les mettre en évidence. La PR-PID partage également des caractéristiques similaires avec la FPI et notamment ses facteurs de risques (74). Ces

recommandations ont permis également de limiter le recours à la biopsie pulmonaire afin de déterminer l'atteinte parenchymateuse. En effet, cette décision doit idéalement se faire en réunion multidisciplinaire, après le scanner, avec des pneumologues, radiologues, et anatomopathologistes, afin d'orienter la suite de la prise en charge et la mise en place d'un éventuel traitement. La concertation entre radiologues et pneumologues est primordiale dans ces pathologies comme souligné ici ; c'est pourquoi nous avons eu recours aux deux spécialités dans l'analyse des TDM afin de décrire au mieux les lésions mises en évidence. Il reste cependant difficile à ce jour de déterminer de manière consensuelle une définition pour l'atteinte bronchique, étant donné la subjectivité inter-observateur dont elle relève. Par conséquent, le critère composite de l'atteinte bronchique élaboré dans notre étude a été réalisé à l'aide de plusieurs données de la littérature, limitant ainsi ce biais (103–105). Les patterns essentiels à la réalisation de notre critère composite sont issus d'une étude de Perez et al qui recherchait les anomalies des voies aériennes observées chez des patients atteints de PR (105). Concernant l'épaississement bronchique et les bronchectasies, nous avons utilisé l'article traitant de la sémiologie de l'atteinte bronchique au scanner de Grenier et al pour sa définition (106). La subjectivité dans la classification des bronchectasies en atteintes minimales, modérées ou sévères auraient pu être limitée en utilisant un logiciel de type Thoracic VCAR. Cependant, nous avons pris le parti de ne pas utiliser ce logiciel devant sa grande complexité d'utilisation, liée à la définition d'un seuil et à la localisation des lésions (atteintes focales et différentes en fonction des patients), générant de ce fait des paramètres complexes difficilement manipulables et interprétables au vu du faible effectif dont nous disposions. Malheureusement, en raison d'un faible effectif, la recherche d'une relation entre les autoanticorps et l'atteinte bronchique n'a pu être réalisée.

VI.CONCLUSION

Le diagnostic précoce de la PR-PID est capitale afin d'en ralentir son évolution, notamment grâce à l'introduction de DMARDs ou d'anti-fibrotique (107) Ainsi, la découverte et la validation de biomarqueurs pouvant améliorer notre capacité à la dépister à des stades précoces est un enjeu primordial. Dans notre étude, la positivité du FR IgA n'était pas associée à l'existence d'une atteinte pulmonaire dans la PR. Il faut noter néanmoins une tendance à la significativité entre la positivité des FR IgA et l'atteinte parenchymateuse. Ceci nécessite des études prospectives avec un effectif plus important et un contrôle des biais potentiels afin de valider cette dernière hypothèse. Néanmoins, il semble plus judicieux et prudent de considérer le rôle des FR IgA comme une valeur ajoutée pour classer le risque d'atteinte systémique, plutôt que de vouloir déterminer un seul « super-marqueur ». Il apparait que la positivité voire des titres élevés des FR IgA viennent comme un argument supplémentaire au risque d'évolution défavorable au lieu d'être la réponse à toutes les questions. C'est d'autant plus vrai s'ils sont associés à la positivité des anti-CCP. De plus, aux vu du mauvais pronostic que représente l'atteinte pulmonaire et notamment au risque accru de cancer en cas d'apparition de fibrose, il semble légitime de reconsidérer la place de la TDM HR dans la prise en charge de nos patients atteints de PR. Notre étude s'inscrit dans une volonté de construire un algorithme pronostique combinant les facteurs de risque cliniques (âge, sexe, tabagisme.) avec les auto-anticorps et des biomarqueurs expérimentaux afin de déterminer le risque de développer une atteinte pulmonaire voire un pattern particulier d'atteinte parenchymateuse ou bronchique.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Fautrel B, Cukierman G, Joubert J-M, Laurendeau C, Gourmelen J, Fagnani F. Characteristics and management of rheumatoid arthritis in France: Analysis of a representative French national claims database resulting in an estimated prevalence of 0.35%. *Joint Bone Spine*.2016;8:461-2.
- [2] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388:2023-38.
- [3] Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF. The contribution of H LA to rheumatoid arthritis. *Clin Genet*.2008;36:178-82.
- [4] McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-19.
- [5] Stastny P. Association of the B-Cell Alloantigen DRw4 with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*.1978;298:869-71.
- [6] Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.1987;30:1205-13.
- [7] Richez C, Barnette T, Schaefferbeke T, Truchetet M-E. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? *Rev Rhum Monogr*.2017;84:311-7.
- [8] Puéchal X, Fajac I, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Hubert D, Kaplan J-C, et al. Increased frequency of cystic fibrosis Δ F508 mutation in bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. *Eur Respir J*.1999;13:1281-7.
- [9] Scott TE, Wise RA, Hochberg MC, Wigley FM. HLA-DR4 and pulmonary dysfunction in rheumatoid arthritis. *Am J Med*.1987;82:765-71.
- [10] Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*.2010;35:10-4.
- [11] Goëb V, Klemmer N, Le Loët X, Vittecoq O. Tabac et maladies systémiques. *Rev Rhum*. 2007;74:726-31.
- [12] Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, 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.
- [13] Van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, le Cessie S, Huizinga TWJ, de Vries RRP, Toes REM. The HLA–DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*.2007;56:425-32.
- [14] Nyhall-Wahlin B-M. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.2006;65:601-6.
- [15] Canhao H, Rodrigues AM, Mourao AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J, et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*.2012;51:2020-6.
- [16] Saevarsdottir S, Wedrén S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Reg. *Arthritis Rheum*.2011;63:26-36.
- [17] Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*.2011;70:508-11.

- [18] Maeda Y, Takeda K. Host–microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med* 2019;51
- [19] Pianta A, Arvikar S, Strle K, Drouin EE, Wang Q, Costello CE, et al. Evidence for Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*.2017;69:964-75.
- [20] Morel J, Fautrel B, Loeuille D. Polyarthrite rhumatoïde : physiopathologie, épidémiologie et imagerie - Rheumatoid arthritis: physiopathology, epidemiology and imaging patterns.2005;5.
- [21] Sparks JA, Costenbader KH. Rheumatoid arthritis in 2017: Protective dietary and hormonal factors. *Nat Rev Rheumatol*.2018;14:71-2.
- [22] On The Occurrence Of A Factor In Human Serum Activating The Specific Agglutination of Sheep Blood Corpuscles. *APMIS*.2007;115:422-38.
- [23] Newkirk MM. Rheumatoid factors: what do they tell us? *J Rheumatol*.2002;29:2034-40.
- [24] Schellekens GA, Jong BA de, Hoogen FH van den, Putte LB van de, Venrooij WJ van. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*.1998;101:273-81.
- [25] Hua C, Combe B. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr*.2017;84:337-42.
- [26] Dong X, Zheng Z, Zhai Y, Zheng Y, Ding J, Jiang J, et al. ACPA mediates the interplay between innate and adaptive immunity in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*.2018;17:845-53.
- [27] Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GMC, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:17372-7.
- [28] Gioud-Paquet M, Auvinet M, Raffin T, Girard P, Bouvier M, Lejeune E, et al. IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.1987;46:65-71.
- [29] Teitsson I. IgA Rheumatoid Factor as Predictor of Disease Activity. *Scand J Rheumatol*.1988;17:233-7.
- [30] Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen F-E, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol*.2008;1:11-22.
- [31] Expression cloning of a human Fc receptor for IgA. *J Exp Med*.1990;172:1665-72.
- [32] Aleyd E, Al M, Tuk CW, van der Laken CJ, van Egmond M. IgA Complexes in Plasma and Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis Induce Neutrophil Extracellular Traps via Fc α RI. *J Immunol*.2016;197:4552-9.
- [33] Maury G, Pilette C, Sibille Y. Immunité sécrétoire des voies respiratoires. *Rev Mal Respir*. 2003;12.
- [34] Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall TD. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*.2006;116:3183-94.
- [35] Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, Chartier-Logan CJ, Parish MC, Pedraza IF, et al. Sputum Autoantibodies in Patients With Established Rheumatoid Arthritis and Subjects at Risk of Future Clinically Apparent Disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2545-54.
- [36] Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, Lynch DA, Sachs PB, Pedraza IF, et al. Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012;64:1756-61.

- [37] Harvey GP, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni AASSK, Marchant C, Haynes DR, Bartold PM. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontal Res.*2013;48:252-61.
- [38] Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis.*2006;65:453-8.
- [39] Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*2005;64:196-201.
- [40] D. A. Houssien, T. Jónsson, E. Davi. Rheumatoid factor isotypes, disease activity and the outcome of rheumatoid arthritis: Comparative effects of different antigens. *Scand J Rheumatol.*1998;27:46-53.
- [41] Courvoisier N, Dougados M, Cantagrel A, Goupille P, Meyer O, Sibia J, et al. Prognostic factors of 10-year radiographic outcome in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R106.
- [42] Loët XL, Brazier M, Mejjad O, Boumier P, Daragon A, Gayet A, et al. Serum IgA rheumatoid factor and pyridinoline in very early arthritis as predictors of erosion(s) at two years: A simple model of prediction from a conservatively treated community-based inception cohort. *Arthritis Care Res.*2010;62:1739-47.
- [43] Brink M, Hansson M, Mathsson-Alm L, Wijayatunga P, Verheul MK, Trouw LA, et al. Rheumatoid factor isotypes in relation to antibodies against citrullinated peptides and carbamylated proteins before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18.
- [44] Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis: Anti-CCP Antibody and IgA-RF Predict RA. *Arthritis Rheum.*2003;48:2741-9.
- [45] Jónsson T, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Steinsson K, Geirsson ÁJ, Jónsson H, et al. Raised IgA Rheumatoid Factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is Associated with Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1995;24:372-5.
- [46] Jorgensen C, Legouffe MC, Bologna C, Brochier J, Sany J. IgA isotype rheumatoid factor in rheumatoid arthritis: clinical implications. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:301-4.
- [47] Másdóttir B, Jónsson T, Manfreðsdóttir V, Víkingsson A, Brekkan Á, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.*2000;39:1202-5.
- [48] Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med.*2011;183:372-8.
- [49] Lioté H. Manifestations respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde : « le poumon rhumatoïde ». *Rev Mal Respir.* 2008;16.
- [50] Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA, et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.*2014;73:1487-94.
- [51] Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.*2010;62:1583-91.
- [52] Ellman P, Ball RE. "Rheumatoid Disease" with Joint and Pulmonary Manifestations. *Br Med J.*1948;2:816-20.

- [53] Juge P-A, Dieudé P. Pneumopathies interstitielles diffuses au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr*.2018;85:153-9.
- [54] Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren A-K, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1488-92.
- [55] Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*.2016;47:588-96.
- [56] Singh N, Varghese J, England BR, Solomon JJ, Michaud K, Mikuls TR, et al. Impact of the pattern of interstitial lung disease on mortality in rheumatoid arthritis: A systematic literature review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*.2019;49:358-65.
- [57] Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*.2017;56:344-50.
- [58] Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranet J, Dalphin JC, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir*.2013;30:879-902.
- [59] Juge P-A, Lee JS, Ebsstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*.2018;379:2209-19.
- [60] Brown KK. Rheumatoid Lung Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:443-8.
- [61] Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med*. 2019;8:2038.
- [62] Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis: Anti-CCP Antibody and IgA-RF Predict RA. *Arthritis Rheum*.2003;48:2741-9.
- [63] Jónsson T, Thorsteinsson J, Kolbeinsson A, Jónasdóttir E, Sigfússon N, Valdimarsson H. Population study of the importance of rheumatoid factor isotypes in adults. *Ann Rheum Dis*.1992;51:863-8.
- [64] Eberhardt KB, Svensson B, Truedsson L, Wollheim FA. The occurrence of rheumatoid factor isotypes in early definite rheumatoid arthritis--no relationship with erosions or disease activity. *J Rheumatol*.1988;15:1070-4.
- [65] Bernstein EJ, Barr RG, Austin JHM, Kawut SM, Raghu G, Sell JL, et al. Rheumatoid arthritis-associated autoantibodies and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax*.2016;71:1082-90.
- [66] Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*.2018;198:e44-68.
- [67] Dalal PU, Hansell DM. High-resolution computed tomography of the lungs: the borderlands of normality. *Eur Radiol*. 2006;16:771-80.
- [68] Lantuejoul L, Grangette E, Nerot A, Quetant S, Reymond E, Jankowski A, et al. Apports de la classification ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 au diagnostic de la fibrose pulmonaire idiopathique. *J Imag Diagn Interv*. 2019;2:217-27.
- [69] Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor H-U, Bankier AA, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*.2015;277:192-205.

- [70] American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by The ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
- [71] Abhishek A, Nakafero G, Kuo C-F, Mallen C, Zhang W, Grainge MJ, et al. Rheumatoid arthritis and excess mortality: down but not out. A primary care cohort study using data from Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology.*2018;57:977-81.
- [72] Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Casafont-Solé I, et al. Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis.*2020;79:587-94.
- [73] Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med.*2012;156:684.
- [74] Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of Rheumatoid Arthritis–Interstitial Lung Disease Is Enhanced by Serum Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.*2015;191:1403-12.
- [75] Kelmenson LB, Wagner BD, McNair BK, Frazer-Abel A, Demoruelle MK, Bergstedt DT, et al. Timing of Elevations of Autoantibody Isotypes Prior to Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:251-61.
- [76] Kolfenbach JR, Deane KD, Derber LA, O'Donnell C, Weisman MH, Buckner JH, et al. A prospective approach to investigating the natural history of preclinical rheumatoid arthritis (RA) using first-degree relatives of probands with RA. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1735-42.
- [77] Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A Metaanalysis of the Increased Risk of Rheumatoid Arthritis-related Pulmonary Disease as a Result of Serum Anticitrullinated Protein Antibody Positivity. *J Rheumatol.*2014;41:1282-9.
- [78] Doyle TJ, Dellaripa PF, Batra K, Frits ML, Iannaccone CK, Hatabu H, et al. Functional Impact of a Spectrum of Interstitial Lung Abnormalities in Rheumatoid Arthritis. *Chest.*2014;146:41.
- [79] Jonsson T, Thorsteinsson H, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Clinical implications of IgA rheumatoid factor subclasses. *Ann Rheum Dis.*1995;54:578-81.
- [80] Dunne JV, Carson DA, Spiegelberg HL, Alspaugh MA, Vaughan JH. IgA rheumatoid factor in the sera and saliva of patients with rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.*1979;38:161-5.
- [81] Müller K, Oxholm P, Høsier-Madsen M, Wiik A. Circulating IgA- and IgM-rheumatoid Factors in Patients with Primary Sjögren Syndrome: Correlation to Extraglandular Manifestations. *Scand J Rheumatol.*1989;18:29-31.
- [82] Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti–Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.*2007;146:797.
- [83] Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*1996;55:157-61.
- [84] Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid Arthritis–related Lung Diseases: CT Findings. *Radiology.*2004;232:81-91.
- [85] Turesson C. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.*2003;62:722-7.

- [86] Juge P-A, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*.2017;49
- [87] Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Giovagnoni A. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: Prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine (Baltimore)*. sept 2019;98:e17088.
- [88] Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*.2018;70:1544-54.
- [89] Journée mondiale sans tabac 2019 / World No Tobacco Day 2019. 2019;16.
- [90] Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1583-91.
- [91] Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum*.1996;39:1711-9.
- [92] Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology*.2010;49:1483-9.
- [93] Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*.2009;68:1100-4.
- [94] Dawson JK. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology*.2002;41:262-7.
- [95] Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*.2019;9:e028466.
- [96] Fragoulis GE, Conway R, Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature. *Rheumatology*.2019;58:1900-6.
- [97] Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero R, Loricera J, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, et al. Op0212 Abatacept in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. National Multicenter Study of 263 Patients. *Ann Rheum Dis*.2020;79:132-132.
- [98] Lioté H. Complications respiratoires des nouveaux traitements de la maladie rhumatoïde. *Rev Mal Respir*. déc 2004;21
- [99] Juge P-A, Dieudé P. Pneumopathies interstitielles diffuses au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr*.2018;85:153-9.
- [100] De Lauretis A, Veeraghavan S, Renzoni E. Review Series: Aspects of Interstitial lung disease: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011;8:53-82.
- [101] Li N, Hu H, Wu G, Sun B. Value of immune factors for monitoring risk of lung cancer in patients with interstitial lung disease. *J Int Med Res*.2019;47:3344-53.
- [102] Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Predictors of mortality in RA-ILD. *Respirology*.2014;19:493-500.
- [103] Pipavath SJ, Lynch DA, Cool C, Brown KK, Newell JD. Radiologic and Pathologic Features of Bronchiolitis. *Am J Roentgenol*. 2005;185:354-63.

- [104] Bankier AA, Fleischmann D, Mallek R, Windisch A, Winkelbauer FW, Kontrus M, et al. Bronchial wall thickness: appropriate window settings for thin-section CT and radiologic-anatomic correlation. *Radiology*.1996;199:831-6.
- [105] 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.
- [106] Grenier P-A, Beigelman-Aubry C. Sémiologie de l'atteinte bronchique en scanner. *J Radiol*. 2020;18.
- [107] Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, 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

VIII.RESUME

Introduction

L'atteinte pulmonaire dans la polyarthrite rhumatoïde (PR-PID) représente la deuxième cause de mortalité après l'atteinte cardiovasculaire. Un titre élevé des facteurs rhumatoïdes de classe IgA (FR IgA) est associé à l'activité du rhumatisme, à une progression radiologique plus importante et aux manifestations extra articulaires. L'objectif de notre étude était donc d'étudier le lien entre la présence/les titres des FR IgA, considérés seuls ou en combinaison avec d'autres autoanticorps et l'atteinte bronchopulmonaire de la PR

Patients et Méthodes

Etude observationnelle, rétrospective et monocentrique portant sur l'ensemble des dosages consécutifs des FR IgA réalisés sur les 10 dernières années à partir d'un ELISA maison. Etaient inclus les patients atteints de PR répondant aux critères diagnostiques de l'ACR/EULAR 2010 et classés en deux groupes : FR IgA positif et FR IgA négatif ou douteux. Les données cliniques, biologiques et thérapeutiques étaient recueillies grâce à un suivi standardisé dans notre centre. Le diagnostic de PR-PID était établi après analyse des scanners thoraciques de haute résolution qui faisaient l'objet d'une double lecture par des radiologues spécialisés permettant de classer les lésions en atteinte parenchymateuse et/ou bronchique. Les discordances d'interprétation faisaient l'objet d'une adjudication par un pneumologue expert. L'analyse principale a utilisé un modèle de régression logistique ajusté sur l'âge, le sexe, le tabagisme, l'activité de la maladie, la présence de manifestations extra-articulaires et les FR/anti-CCP.

Résultats

L'analyse des 2384 dosages recensés a permis d'inclure, 183 patients qui étaient répartis en 75 et 108 PR dans les groupes FR IgA + et FR IgA négatif et douteux respectivement. L'âge moyen était de 61 ± 16 ans et 72,1% de la cohorte était des femmes. Les patients FR IgA+ étaient plus fréquemment des hommes fumeurs, avaient des taux plus élevés de FR IgM et d'anti-CCP et recouraient plus souvent à un biomédicament. 20,2% de la population présentait une atteinte pulmonaire globale dont 14,2% avec atteinte parenchymateuse et 8,7% avec atteinte bronchique. Le pattern scanographique le plus fréquent était la pneumopathie interstitielle commune (PIC) avec 55,8% des atteintes. En analyse univariée non ajustée, la positivité des FR IgA tendait à être associée à une atteinte parenchymateuse ($p = 0,06$) ; l'association était significative pour les FR-IgM, les anti-CCP, les combinaisons FR IgM (ou FR IgA) + anti-CCP. Les titres de chacun de ces autoanticorps étaient faiblement associés à l'atteinte pulmonaire. En revanche, en analyse multivariée ajustée, seuls l'âge et le sexe masculin sont des facteurs associés à l'atteinte pulmonaire globale, et seulement l'âge pour l'atteinte parenchymateuse.

Conclusion

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre la positivité/les titres des FR IgA et l'atteinte bronchopulmonaire de la PR. Contrairement à d'autres études, en analyse ajustée sur les principaux facteurs de risque, aucun autoanticorps ne semble associé à ce type d'atteinte, ce qui corrobore les données d'une étude récente mettant en exergue la place des anti-protéines carbamylées.

Mots-clés : polyarthrite rhumatoïde - atteinte pulmonaire - pneumopathie interstitielle diffuse - facteur rhumatoïde IgA – anti-CCP- facteurs rhumatoïdes IgM