



**HAL**  
open science

# Intérêt d'une approche pneumo-rhumatologique dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des pneumopathies interstitielles diffuses

Sébastien Khalèche

► **To cite this version:**

Sébastien Khalèche. Intérêt d'une approche pneumo-rhumatologique dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des pneumopathies interstitielles diffuses. Rhumatologie et système ostéo-articulaire. 2019. dumas-03226525

**HAL Id: dumas-03226525**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03226525v1>**

Submitted on 14 May 2021

**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.

**INTÉRÊT D'UNE APPROCHE PNEUMO-  
RHUMATOLOGIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE  
DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES  
PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe  
BASTARAUD des Antilles et de la Guyane  
Et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 4 octobre 2019

Pour obtenir le grade de  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

KHALECHE SARAH

Examineurs de la thèse :	M Philippe Dieudé	Professeur Président
	M Sébastien Ottaviani	Directeur de thèse
	M Michel Debandt	Professeur
	M Bruno Crestani	Professeur

## **REMERCIEMENTS**

**Au président du jury,**

**Monsieur le Professeur Philippe Dieudé,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, veuillez accepter pour cela mes sincères remerciements. Ce fut pour moi un privilège de travailler dans votre service.

**Au directeur de thèse,**

**Monsieur le Docteur Sébastien Ottaviani,**

Merci de m'avoir confié ce travail. Merci pour ta patience, ta bienveillance, ton humour, ta bonne humeur, ton encadrement, ton aide précieuse durant l'élaboration de cette thèse et pour tout ce que tu m'as appris.

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur Michel Debandt,**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre gentillesse. Ce premier stage au sein de votre service m'a confirmé que j'avais fait le bon choix.

**Monsieur le Professeur Bruno Crestani,**

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, je vous exprime toute ma gratitude pour cela.

**A mes rencontres professionnelles,**

**A toute l'équipe du 3C et 5D,** Marie, Dr Numeric, Dr Deligny, Kathleen, Florence, merci pour tout ce que vous m'avez appris.

**A toute l'équipe de dermatologie du CHU de Martinique,** Emilie, Emmanuelle, Gladys, Audrey, merci de m'avoir fait découvrir et aimer votre belle spécialité.

**Au Dermatosquad,** nous avons survécu au « Galegate » ensemble, dans la bonne humeur et grâce à quelques boîtes de Stromectol. Merci pour tous ces bons moments partagés en stage et ailleurs.

**A toute l'équipe de Bichat**, Marine, Lucie, Germain, Dr Palazzo, pour cette ambiance incroyable et ce stage si formateur. Une année inoubliable pour moi grâce à vous.

**A Julia**, je te remercie tout particulièrement pour ton accueil, ton indulgence, ton soutien, et tes goûts musicaux exquis. Mi co-interne mi chef tu as été exceptionnelle et je te souhaite le meilleur pour la suite, par pitié ne te fais pas croquer par un requin.

**Au Rhumatosquad**, quel bonheur d'avoir travaillé à vos côtés ! Merci pour toutes ces franches rigolades, cette complicité naturelle, et merci de m'avoir si vite adoptée.

**A Astrid**, poursuivre l'aventure rhumatologique avec toi à Lariboisière me permet de profiter encore un peu plus de ton élégance, de ta gentillesse et de ton intelligence.

**Aux secrétaires, IDE, AS, ASH du 14<sup>ème</sup> Nord/Est. Barbara** merci de m'avoir accueillie les bras ouverts dans ton bureau pour le recueil des données et la rédaction de cette thèse, et merci d'avoir eu les bons mots lors des pics de stress.

**A toute l'équipe de Lariboisière** : Pr Orcel, Pr Richette, Pr Bardin, Pr Lioté, Pr EA, Pr Beaudreuil, Dr Frazier, Jérémy, Vanina. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

**A Thomas**, merci pour ton aide, ta patience et ta bienveillance.

**A Augustin**, merci pour ton accueil chaleureux, ton sourire et ta disponibilité sans faille.

**A ma famille,**

**A mes parents**, qui ont tant sacrifié pour que j'en sois là aujourd'hui.

**A mes sœurs, Lydia, Sabrina, Lynda** et mon frère **Rayan**, je serai toujours là pour vous, n'en doutez jamais.

**A mes tantes Malika et Hakima, et à ma grand-mère** pour leur soutien et leurs encouragements durant mes études.

**A mes (f)amis,**

**A Nesrine,** pour l'amie d'enfance fidèle et précieuse que tu représentes à mes yeux.

**A Myriem,** pour avoir ensoleillé ma vie de lycéenne grâce à ton humour et ta joie de vivre et pour la merveilleuse maman que tu es devenue.

**A Radia,** pour la femme admirable que tu es, mon respect et mon affection te sont acquis.

**Au Bloc Santé,** qui a illuminé mon année 2011-2012, pour nos vacances du Bloc qui nourrissent tant de souvenirs.

**A mes « girls »,** à Claire pour cette P2 magnifiquement festive qui a donné naissance à une si chère amitié, à Justine pour ta personnalité unique, pour tes convictions, ta force et ta sensibilité, à Lulu pour ton émerveillement devant les choses simples de la vie, et ton âme d'enfant que j'aime tant, à Charlotte F pour ta force quelles que soient les circonstances, ton soutien et ta présence dans les bons moments comme dans les mauvais.

**A Bichette, Quentin, Fred,** pour former avec moi depuis la P1 ce quatuor à l'épreuve du temps et de la distance, si indispensable à mon équilibre. Nous avons débuté cette aventure ensemble et je ne peux retenir mon émotion quand je pense à nous quatre et au chemin parcouru.

**A Bichette,** pour les regards sans nul besoin de sous titres, pour tout l'amour et la bienveillance dont tu fais preuve à mon égard depuis toutes ces années.

**A Fred,** pour ton humour et ta maîtrise parfaite de l'art de râler 24h/24.

**A Quentin,** pour cette liberté et cette curiosité qui te caractérisent si bien, sans oublier ta souplesse de corps et d'esprit.

**A Charlotte O,** pour ton sourire, tes encouragements, ton énergie, ton amitié, nos conférences téléphoniques et tes demi câlins.

**A Alexis,** pour ton Amour inconditionnel, ton aide incommensurable tout au long de la rédaction de cette thèse. Tu crées jour après jour mes moments de bonheur. Je t'aime.

## Résumé

### **Objectif :**

La recherche d'une maladie auto-immune (MAI) est essentielle lors de l'exploration d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID). La découverte d'une MAI (polyarthrite rhumatoïde (PR), myosites, sclérodermies, lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), vascularite à ANCA...) peut conditionner la prise en charge thérapeutique. En effet, les PID associées aux MAI ont le plus souvent un meilleur pronostic que les formes idiopathiques du fait d'une potentielle réponse aux immunosuppresseurs. Cependant, certaines PID ont des signes cliniques et/ou biologiques frustrés de MAI sans en remplir les critères de classification. Ces formes sont appelées : PID avec manifestations auto-immunes ou IPAF pour les anglo-saxons. L'objectif de ce travail est de déterminer si une enquête rhumatologique systématique peut être utile dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des PID et de leurs maladies sous-jacentes.

### **Méthode :**

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique conduite au CHU Bichat-Claude Bernard à Paris. Ont été consécutivement inclus les patients hospitalisés en pneumologie pour exploration d'une PID avec ou sans symptomatologie articulaire.

Pour chaque patient, étaient réalisées : 1) une **évaluation pneumologique** : interrogatoire, examen clinique, bilan immunologique large (anticorps de PR, de sclérodermie, anticorps spécifiques des myosites, ANCA, lupus et antigènes solubles), explorations fonctionnelles respiratoires, scanner thoracique, recherche de syndrome sec; et 2) une **évaluation rhumatologique** : recherche de signes cliniques de connectivite, un examen articulaire à la recherche de synovite, une échographie articulaire mains et pieds à la recherche de synovite, ténosynovite ou d'érosions et une échographie des glandes salivaires (parotides et sous-mandibulaires) à la recherche de signes évocateur de SGS.

### **Résultats :**

Entre mars 2018 et juin 2019, 100 patients (âge moyen  $\pm$ ET :  $66,6 \pm 13,6$  ans, 47% de femmes, et 53% de fumeurs) ont été analysés. Des arthralgies étaient observées chez 52 patients. Parmi les 100 patients avec PID, 42 n'avaient ni MAI ni pathologie mécanique. Parmi les 58 patients restants avec plainte rhumatologique, 19 avaient une pathologie mécanique isolée sans critère de MAI. Les 39 patients restants avaient une pathologie auto-immune : PR isolée (n=16), SGS isolé (n=10), PR associé à un SGS (n=3), syndrome des anti-synthétase associé à une PR et/ou SGS (n=4) classique, autres MAI (n=6). Parmi ces 39 patients, l'expertise rhumatologique a permis de confirmer un diagnostic de MAI chez 15 patients et de suggérer un diagnostic de MAI chez 20 patients. L'échographie articulaire a permis de mettre en évidence une synovite, une ténosynovite ou une érosion chez respectivement, 37, 13 et 17 patients. L'échographie des glandes salivaires a montré des signes évocateurs de SGS chez 13 patients. Sur le plan thérapeutique, une modification thérapeutique a été suggérée chez 21 patients et validée par les pneumologues pour 20 patients. Il s'agissait d'indication de biothérapie dans tous les cas pour une atteinte rhumatologique isolée ou mixte pneumo-rhumatologique. Quatre autres patients ont eu une indication de biothérapie posée seulement par les pneumologues pour une indication uniquement pulmonaire.

***Conclusion :***

Les plaintes rhumatologiques sont fréquentes chez les patients avec PID. Le rhumatologue peut éliminer certains diagnostics de pathologies dégénératives pouvant mimer une MAI mais peut aussi aider au diagnostic positif de ces maladies. Enfin, sur le plan thérapeutique, l'expertise rhumatologique peut favoriser une meilleure prise en charge thérapeutique de par l'analyse articulaire plus fine et de par sa maîtrise d'une large gamme de biothérapies. Une approche pneumo-rhumatologique systématique paraît donc utile dans la démarche diagnostique et thérapeutique d'une PID et de sa MAI sous-jacente.

# **TABLE DES MATIERES**

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>11</b>
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
1.1.    Pneumopathies interstitielles diffuses .....	12
1.1.1. Définition .....	12
1.1.2. Classification.....	13
1.1.3. Diagnostic étiologique .....	14
1.1.4. Epidémiologie .....	17
1.2.    PID associées aux connectivites.....	19
1.2.1. La polyarthrite rhumatoïde.....	20
1.2.2. Le syndrome de Gougerot-Sjögren.....	25
1.2.3. Les myosites.....	26
1.2.4. La sclérodermie systémique.....	29
1.2.5. Les connectivites mixtes .....	29
1.2.6. Le Lupus érythémateux disséminé .....	30
1.3.    Concept de pneumopathie interstitielle avec manifestations auto-immunes ..	31
<b>2. OBJECTIF .....</b>	<b>36</b>
<b>3. MATÉRIEL ET MÉTHODE .....</b>	<b>37</b>
3.1.    Type d'étude.....	37
3.2.    Critères d'inclusion .....	37
<b>4. RÉSULTATS .....</b>	<b>41</b>
4.1.    Caractéristiques générales des patients.....	41
4.2.    Expertise rhumatologique .....	42
4.3.    Données immunologiques.....	43
4.4.    Diagnostic final de la PID.....	44
4.5.    Impact diagnostique et thérapeutique de l'analyse rhumatologique .....	47
<b>5. DISCUSSION.....</b>	<b>48</b>



<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>52</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>61</b>
<b>Annexe 1 : Critères diagnostiques ACR/EULAR 2010 .....</b>	<b>61</b>
<b>Annexe 2 : CRITERES ACR/EULAR 2016.....</b>	<b>62</b>
<b>Annexe 3 : Critères diagnostiques de Troyanov 2005.....</b>	<b>63</b>
<b>Annexe 4 : Critères diagnostiques de Bohan 1997.....</b>	<b>64</b>
<b>Annexe 5 : CRITERES DE CLASSIFICATION ACR/EULAR 2013 .....</b>	<b>65</b>
<b>Annexe 6 : CRITERES Sharp et d'Alarcon-Ségovia.....</b>	<b>66</b>
<b>Annexe 7 : Critères SLICC 2010 .....</b>	<b>67</b>
<b>Annexe 8 : Critères de classification des IPAF 2015.....</b>	<b>68</b>
<b>Annexe 9 : Protocole Fibrose pulmonaire / Echographie articulaire.....</b>	<b>69</b>

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1** : Classification ATS/ERS 2012 des PID

**Figure 2** : Images scannographiques correspondant à chaque pattern histopathologique

**Figure 3** : Types histopathologiques et leurs diagnostics différentiels cliniques

**Figure 4** : Distribution et prévalence des différentes étiologies de PID

**Figure 5** : Connectivites-PID : taux de prévalence estimés, types de lésions pulmonaires et présentation clinique

**Figure 6** : Atteintes respiratoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde

**Figure 7** : Courbe de survie Kaplan–Meier de patients atteints de PR-PIC, de PR-non PIC et de FPI

**Figure 8** : Courbe de survie Kaplan-Meier pour les patients atteints de PID associée à une PR

**Figure 9** : Schéma des mécanismes biologiques associant le tabagisme et le poumon dans la pathogenèse de l'anticorps anti-peptide citrulliné (ACPA), lors de la phase pré clinique de la PR

**Figure 10** : Hypothèse physiopathogénique de la PID associée à la PR

**Figure 11** : Image scannographique de pneumopathie interstitielle lymphoïde

**Figure 12** : Anticorps présents dans les myosites, leurs antigènes cibles et leur signification clinique

**Figure 13** : Classification des Myopathies inflammatoires basée sur l'histologie et l'immunologie

**Figure 14** : Critères de classification des IPAF

**Figure 15** : Courbe Kaplan-Meier, comparaison des survies moyennes entre IPAF, FPI, CTD-ILD

**Figure 16** : Comparaison des caractéristiques cliniques IPAF/CTD-ILD/FPI

**Figure 17** : Caractéristiques cliniques et sérologiques des IPAF

**Figure 18** : Lésions échographiques selon l'OMERACT

**Figure 19** : Stades échographiques des anomalies parenchymateuses des glandes salivaires

**Figure 20** : Caractéristiques générales des patients

**Figure 21** : Caractéristiques cliniques et échographiques des patients

**Figure 22** : Caractéristiques immunologiques des patients

**Figure 23 :** Diagnostics étiologiques retenus après analyse multidisciplinaire

**Figure 24 :** Caractéristiques cliniques, sérologiques et pneumologiques des patients

**Figure 25 :** Patterns correspondants aux différents diagnostics retenus

**Figure 26 :** Impact diagnostique et thérapeutique du rhumatologue

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACPA : Anticorps Anti-Peptides Citrullinés  
BR-PID : Bronchiolite Respiratoire avec Pneumopathie Interstitielle Diffuse  
CIEP : Pneumopathie Eosinophilique Chronique Idiopathique  
CVF : capacité vitale forcée  
DAD : Dommage Alvéolaire Diffus  
DLCO : Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide  
DM : Dermatomyosite  
EFR : Épreuves Fonctionnelles Respiratoires  
FIP : Fibrose Pulmonaire Idiopathique  
FR : facteur rhumatoïde  
HLA : HumanLeukocyteAntigen  
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire  
ILD : Interstitial Lung Disease  
IPAF : Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features  
LAM : Lymphangiomyomatose  
LED : Lupus Érythémateux Disséminé  
LES : Lypus Érythémateux Systémique  
LIP : Pneumopathie Interstitielle Lymphoïde  
MI : Myosites à Inclusions  
MNAI : Myosites Nécrosantes Autoimmunes  
MUC 5B : Mucin 5B  
PAD : PeptidylArginineDeiminase  
PAP : Protéïnose Alvéolaire Pulmonaire  
PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune  
PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse  
PII : Pneumopathie Interstitielle Diffuse Idiopathique  
PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique  
PLCH : Histiocytose Pulmonaire Langerhansienne  
PM : Polymyosite  
PO : Pneumopathie Organisée  
PR : Polyarthrite rhumatoïde  
SAS : Syndrome des Antisynthétases  
ScS : Sclérodémie Systémique  
SGS : Syndrome de Gougerot Sjögren  
TDM-HR : Tomodensitométrie Haute Résolution  
VEMS : Volume expiratoire maximal seconde

# **1. INTRODUCTION**

## **1.1. Pneumopathies interstitielles diffuses**

### 1.1.1. Définition

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont des maladies pulmonaires qui se traduisent par des opacités parenchymateuses pulmonaires diffuses en imagerie thoracique, caractérisées par une atteinte de l'interstitium pulmonaire, tissu conjonctif de soutien du poumon sur le plan histopathologique[1].

Cliniquement, la symptomatologie n'est pas spécifique, la dyspnée d'effort plus ou moins accompagnée d'une toux sèche, les crépitations secs de type VELCRO® et l'hippocratisme digital, sont les éléments les plus fréquemment décrits. Sur le plan fonctionnel, les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent retrouver :

- Un trouble ventilatoire restrictif pur défini par une diminution de la capacité pulmonaire totale et une diminution homogène des volumes (capacité vitale) et des débits (VEMS) avec un rapport de Tiffeneau > 70%.
- Une altération de la fonction échangeur pulmonaire objectivée par une diminution de la capacité de diffusion du CO (DLCO) < 70% de la valeur théorique témoin d'un trouble de la diffusion alvéolocapillaire, une hypoxémie et une désaturation en oxygène au test de marche de 6 minutes[2].

Le diagnostic positif peut être fait par la radiographie standard mais la tomodensitométrie à haute résolution (TMD-HR) est plus sensible[3]. Elle permet de rechercher les lésions élémentaires pulmonaires classées en 4 types :

- Les lésions nodulaires (nodules, micronodules et masses)
- Les hyperdensités étendues (alvéolaires ou en verre dépoli)
- Les opacités linéaires et réticulées
- Les hyperclartés aériques (kystes, rayon de miel, emphysème...)

### 1.1.2. Classification

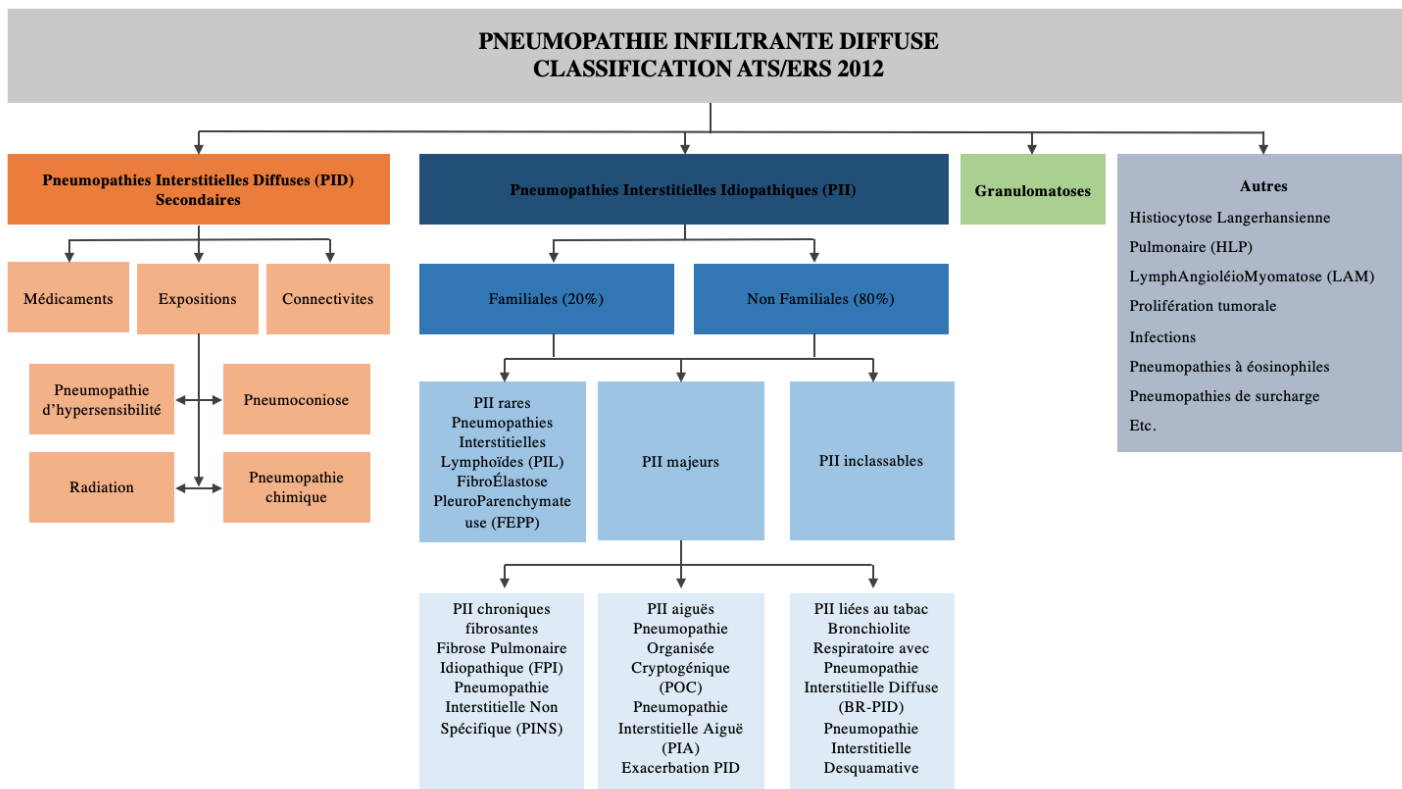
Les pneumopathies interstitielles diffuses forment un groupe complexe composé de centaines de pneumopathies avec une présentation clinique, morphologique et pronostique distinctes.

Les différentes sociétés savantes ont publié en 2002 avec une révision en 2013, une classification consensuelle des PID en définissant différents sous-groupes (Figure 1).

Les PID sont ainsi séparées en 4 groupes [4] :

- Les **pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue**(PID secondaires)
- Les **pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques** (PII)
- Les pneumopathies interstitielles diffuses liées aux **granulomatoses**
- Les **autres formes** de pneumopathies interstitielles diffuses

**Figure 1** : Classification ATS/ERS 2012 des PID



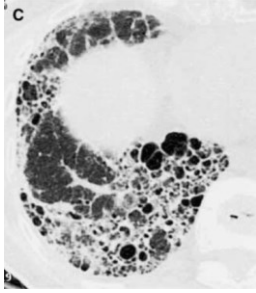
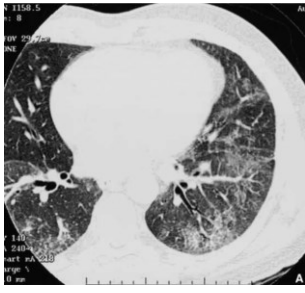
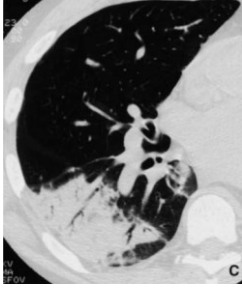
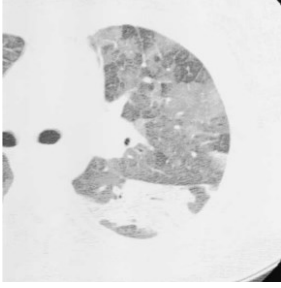
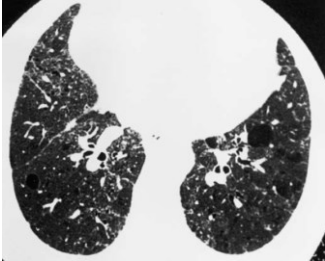
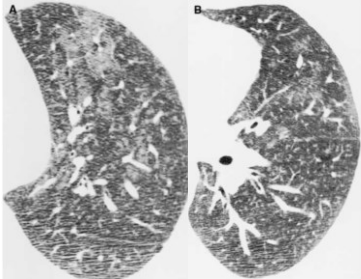
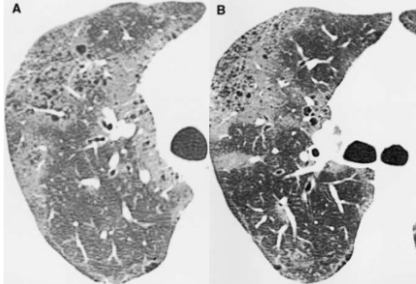
Source :Adaptée de American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [4]

### 1.1.3. Diagnostic étiologique

La démarche diagnostique devant une PID impose donc la recherche d'une cause secondaire à une PID, la recherche d'arguments pour une granulomatose ou une exposition médicamenteuse ou environnementale. L'imagerie et notamment le TDM-HR apporte des éléments précieux pour le diagnostic étiologique. En effet, ce grand nombre d'entités cliniques contraste avec un nombre limité de lésions histologiques. L'analyse scannographique des lésions élémentaires permet en fonction de leur association de définir des groupements lésionnels ou patterns (Figures 2 et 3) :

- Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC)
- Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS)
- Pneumopathie Organisée (PO)
- Dommage Alvéolaire Diffus (DAD)
- Pneumopathie Interstitielle Lymphoïde (PIL)
- Bronchiolite Respiratoire avec Pneumopathie Interstitielle Diffuse (BR-PID)
- Pneumopathie Interstitielle Desquamative

**Figure 2 :** Images scannographiques correspondant à chaque pattern histopathologique

Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC)	Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS)
	
Pneumopathie Organisée (PO)	Dommage Alvéolaire Diffus (DAD)
	
Pneumopathie Interstitielle Lymphocytaire (PIL)	Bronchiolite Respiratoire avec Pneumopathie Interstitielle Diffuse (BR-PID)
	
Pneumopathie Interstitielle Desquamative	
	

Source : American Thoracic Society [5]



**Figure 3 :** Types histopathologiques et leurs diagnostics différentiels cliniques

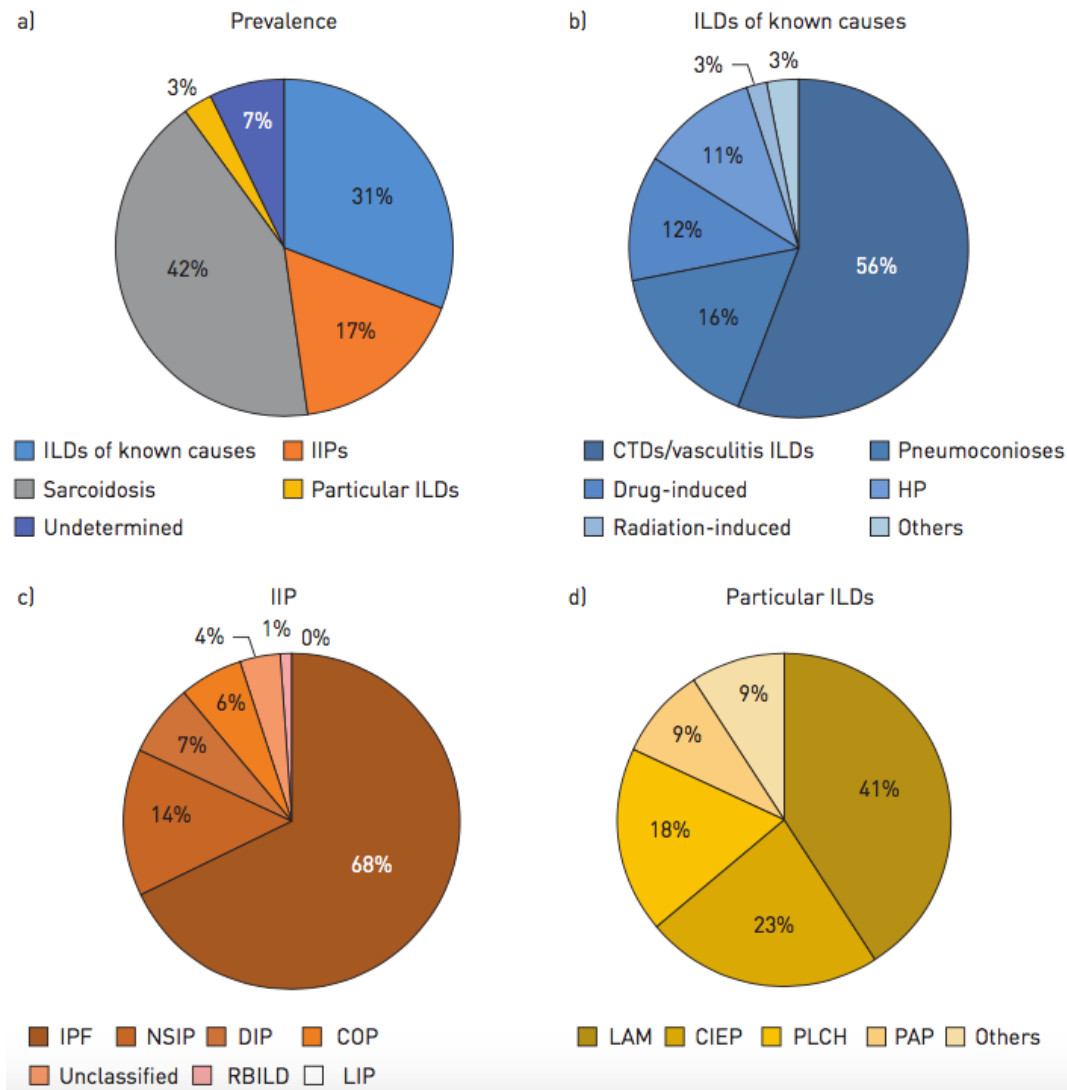
<b>Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC)</b>
Fibrose pulmonaire idiopathique Collagénoses: polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, etc. Asbestose Alvéolite allergique chronique Pneumopathie médicamenteuse
<b>Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS)</b>
PINS idiopathique Collagénoses : sclérodermie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, etc. Alvéolite allergique Pneumopathie médicamenteuse
<b>Pneumopathie Organisée (PO)</b>
Pneumopathie organisée cryptogénique (COP) Collagénoses : sclérodermie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, etc. Alvéolite allergique Pneumopathie médicamenteuse Pneumopathie actinique (cancer du sein) Phase d'organisation de la pneumopathie interstitielle aiguë idiopathique
<b>Dommage Alvéolaire Diffus (DAD)</b>
Pneumopathie interstitielle aiguë idiopathique (AIP) Agression pulmonaire aiguë (« Acute lung injury » ALI), syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) Syndrome de pneumonie idiopathique après greffe de moelle
<b>Pneumopathie Interstitielle Lymphoïde (PIL)</b>
Pneumopathie interstitielle lymphocytaire idiopathique Collagénoses : syndrome de Sjögren, etc. Immunodéficience : VIH, immunodéficience commune variable
<b>Bronchiolite Respiratoire avec Pneumopathie Interstitielle Diffuse (BR-PID)</b>
Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse (BR-PID)
<b>Pneumopathie Interstitielle Desquamative</b>
Pneumopathie Interstitielle Desquamative

Source : Les PID idiopathiques : classification et démarche diagnostique ; Revue Médicale Suisse [6]

#### 1.1.4. Epidémiologie

L'accès variable à la TDM-HR, pierre angulaire du diagnostic de PID d'une part, l'hétérogénéité ethnique d'autre part rendent difficile une estimation précise de la prévalence et de l'incidence de ces maladies à l'échelle mondiale. Une étude française publiée en 2017 portant sur la prévalence et l'incidence des PID dans un échantillon de population multi-ethnique a permis une estimation résumée dans la figure 4[7]. Selon cette étude, les PID de cause connue représentent 31% des PID en termes de prévalence. Les pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) représentent quant à elles 17% de l'ensemble des PID. Les autres causes de PID sont dominées par la sarcoïdose (42%) ; 7% restent de cause indéterminée ; 3% sont attribuées à des PID particulières telles que la lymphangioloïomyomatose (LAM) ; la pneumopathie éosinophilique chronique idiopathique (CIEP) ; l'histiocytose pulmonaire langerhansienne (PLCH) ; la protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP). Parmi les formes idiopathiques, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est largement prédominante suivie par la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) et la pneumopathie organisée cryptogénique dont la prévalence est de 68%, 14% et 6% respectivement.

**Figure 4 :** Distribution et prévalence des différentes étiologies de PID



**Legend:** IIPs: idiopathic interstitial pneumonias; CTDs: connective tissue diseases; HP: hypersensitivity pneumonitis; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; NSIP: nonspecific interstitial pneumonia; DIP: desquamative interstitial pneumonia; COP: cryptogenic organising pneumonia; RBILD: respiratory bronchiolitis with ILD; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; LAM: lymphangiomyomatosis; CIEP: chronic idiopathic eosinophilic pneumonia; PLCH: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis; PAP: pulmonary alveolar proteinosis.

Source: Distribution of prevalent interstitial lung disease (ILD) cases according to underlying aetiological diagnoses (reviewed cases) ; source: European Respiratory Journal [7]

## 1.2. PID associées aux connectivites

Parmi les formes secondaires de PID, on retrouve les causes médicamenteuses ainsi que les expositions environnementales à l'origine des pneumoconioses et des pneumopathies d'hypersensibilité, à rechercher par un interrogatoire rigoureux.

Cependant, les **connectivites** dominent ce groupe de par leur fréquence [7]. Les études récentes utilisant la TDM-HR de manière systématique dans l'exploration des différentes connectivites a permis de mieux préciser la prévalence de l'association connectivites-PID longtemps sous-estimée du fait de la moindre sensibilité de la radiographie standard.

La fréquence des PID au sein des connectivites est variable. On recense ainsi une PID :

- Chez plus de 70% des patients atteints de sclérodermie avec une prédominance dans les formes diffuses [8][9].
- Jusqu'à 45 à 61% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) [10][11].
- Chez environ 30% des patients atteints de myosite inflammatoire [12] et jusqu'à 55% des patients atteints de syndrome des anti synthétases (SAS) [13].
- Chez 3 à 11% des patients atteints de syndrome de Gougerot Sjörger [14].
- Chez 8 à 10% des patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) [15].

La PID est une cause majeure de morbidité et la principale cause de mortalité chez les patients atteints de connectivite [7] [16]. L'atteinte pulmonaire conditionne bien souvent de manière importante le pronostic vital de ces patients.

Contrairement aux autres connectivites, la PIC est l'atteinte pulmonaire prédominante dans la PR (40-50%) [15] [17] (Figure 5).

**Figure 5 :** Connectivites-PID : taux de prévalence estimés, types de lésions pulmonaires et présentation clinique

Connectivites	Prévalence estimée de PID	Pattern de PID	Fréquence de connectivites paucisymptomatiques
Polymyosite, dermatomyosite, syndrome des antisynthétases	40%	PINS avec PO, PINS, PO, PIC	Fréquent
Polyarthrite rhumatoïde	10% clinique 30% infraclinique	PIC, PINS, PO	Moins fréquent
Syndrome de Gougerot-Sjögren	40%	PINS, PIC, LIP	Moins fréquent
Sclérodemie systémique	30-40% clinique 80% infraclinique	PINS, PIC	Moins fréquent
Lupus érythémateux systémique	8-12%	DAH, PINS	PID rare
IPAF	100%	PINS, PO, PINS avec PO, PIC, LIP	Constant

Source : Adaptée de Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. Arthritis & Rheumatology[15]

### 1.2.1. La polyarthrite rhumatoïde

#### ▪ Généralités

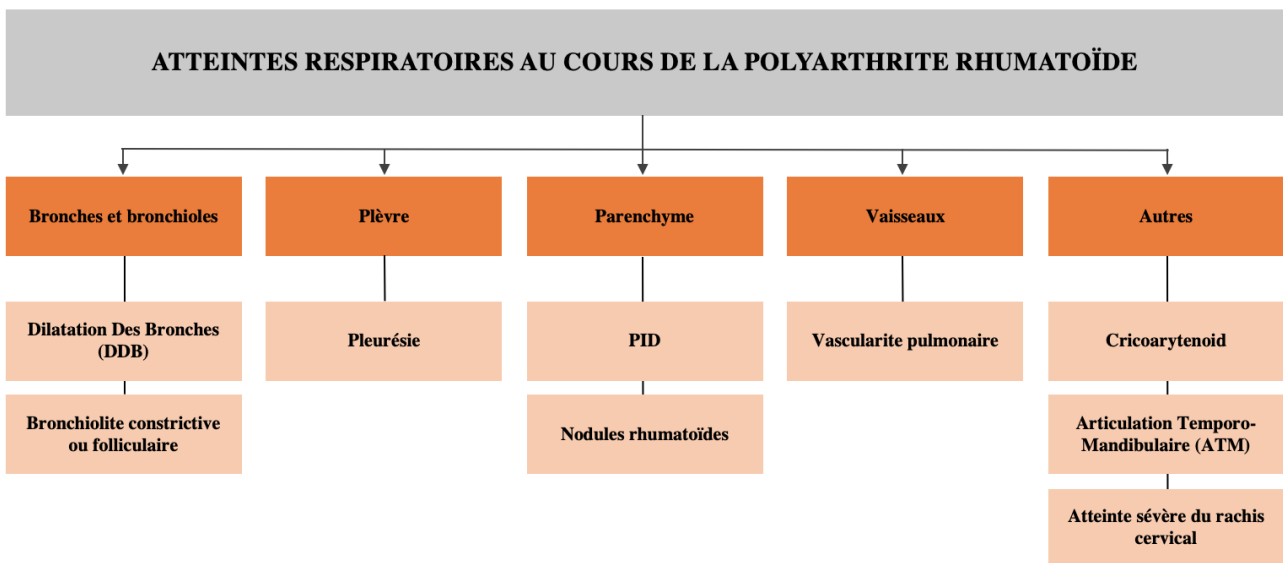
La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence mondiale globale était estimée en 2010 à 0,24% [18].

Elle touche plus particulièrement des patients entre 40 et 60 ans mais peut survenir à tout âge. Le sexe ratio est de 3/1 pour la femme, mais cette différence s'atténue au-delà de 70 ans. Le diagnostic se fait, selon les critères ACR/EULAR 2010 sur la présence de synovite et/ou d'anticorps dirigés contre les peptides citrullinés (ACPA) et/ou facteur rhumatoïde (FR) et/ou la présence d'érosions (*Annexe 1*).

- **Atteinte pulmonaire de la PR**

Jusqu'à 50% des patients atteints de PR présentent des manifestations extra articulaires [19]. Parmi elles, le poumon est l'organe le plus fréquemment touché. Toutes les structures pulmonaires peuvent être atteintes mais la PID reste la présentation la plus fréquente (Figure 6).

**Figure 6 :** Atteintes respiratoires au cours de la polyarthrite rhumatoïde.



Source : Manifestations respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde « le poumon rhumatoïde » [20]

- ◆ Terrain :

Le risque de développer une PID au cours de la PR est supérieure à celui de la population générale et augmente avec le temps. L'âge, le sexe masculin, la positivité et un taux élevé d'ACPA sont des facteurs de risque établis de PID[21]. Certains facteurs génétiques, comme TERT, RTEL1 ou MUC5B ont aussi été identifiés comme associés au développement de PID au cours de la PR. MUC5B est un facteur de risque génétique majeur dans la FPI[22]. Une étude comparant 620 patients atteints de PR-PID avec 614 patients atteints de PR uniquement et 5448 controls retrouve une association de l'allèle avec la PR-PID en général et la PR-PIC en particulier[23].

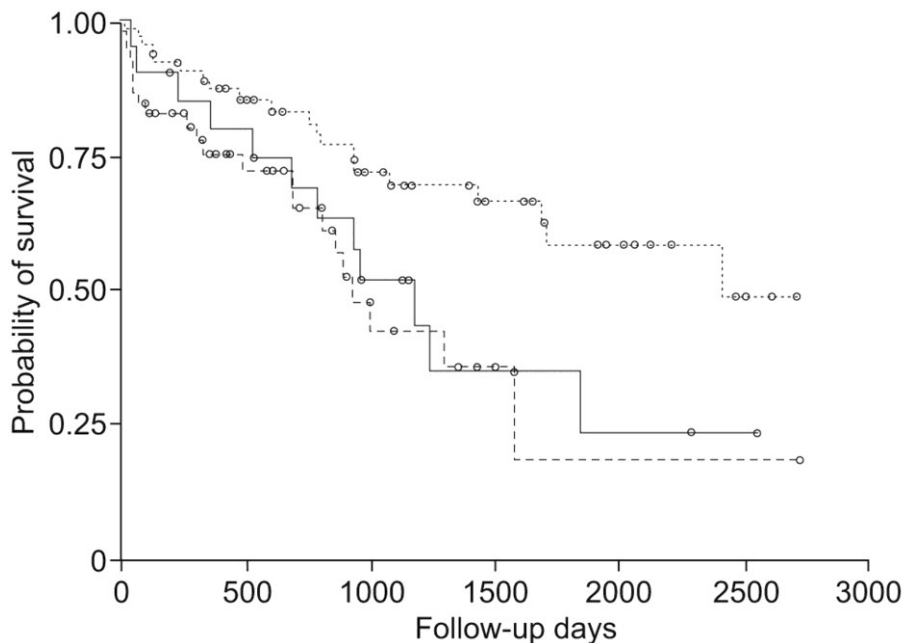
Selon certaines études, le tabagisme est associé à un sur-risque de PID au cours de la PR évalué à 3.8 pour une intoxication supérieure à 25 paquets-année [24] [25].

Cependant, ces résultats sont à nuancer, selon une étude récente comparant 620 patients atteints de PR-PID et 614 PR sans PID, le tabagisme n'est pas un facteur de risque de la PR-PID [23].

◆ Pronostic

La PR-PID en général, et la PR-PIC en particulier se caractérisent par une sévérité pronostique avec une médiane de survie allant de 3 à 10 ans, un pronostic qui s'assombrit chez les patients symptomatiques avec une médiane de survie aux alentours de 3.2 années [26] (Figures 7 et 8). La PIC associée à la PR a un pronostic plus sombre que celle des PINS, proche de celui des FPI (Figures 7 et 8).

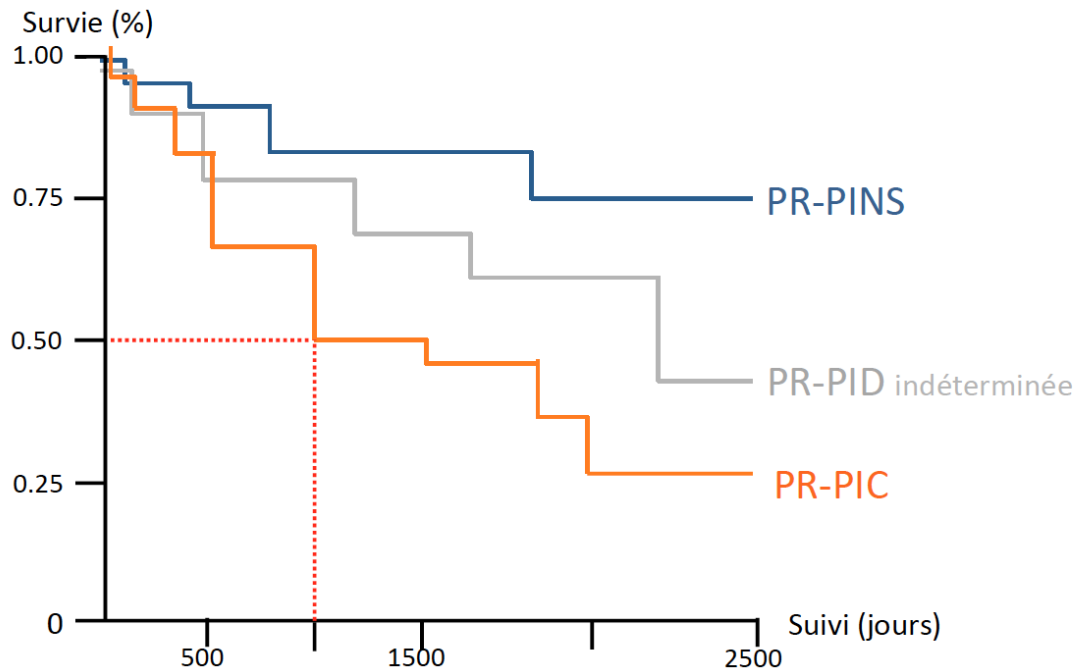
**Figure 7 :** Courbe de survie Kaplan–Meier de patients atteints de PR-PIC, de PR-non PIC et de FPI



*PR-PIC (—) ; PR-non PIC (.....) ; FPI (-----)*

Source: EuropeanRespiratory Journal [26]

**Figure 8 :** Courbe de survie Kaplan-Meier pour les patients atteints de PID associée à une PR



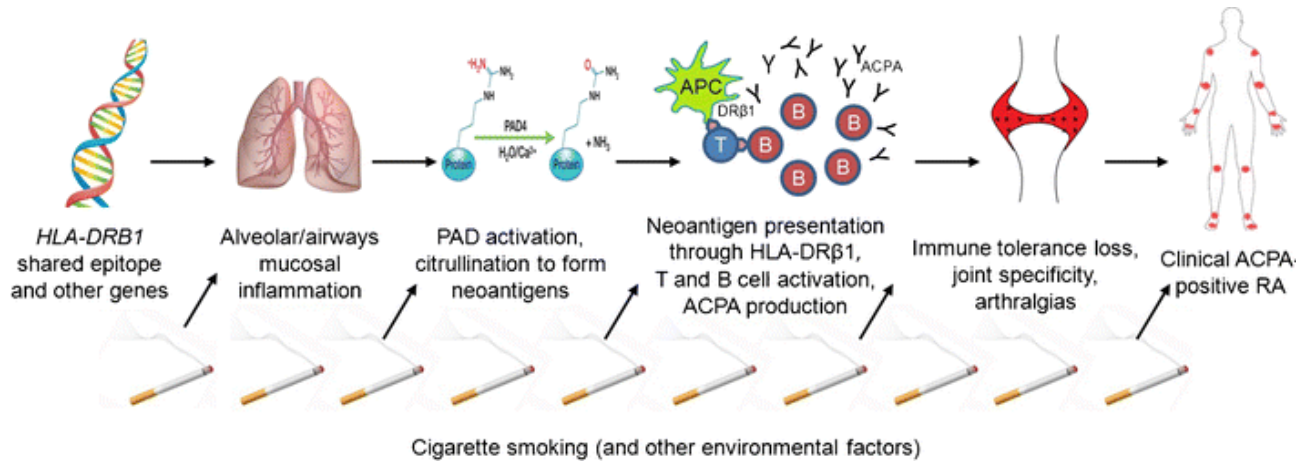
Source: European Respiratory Journal [26]

◆ Physiopathologie :

Plusieurs études longitudinales ont démontré que les patients fumeurs avaient un sur-risque de développer une PR [27] mais aussi une PR-PID [24]. De plus, l'enzyme PAD responsable de la citrullination des peptides est présente dans le poumon et les taux d'ACPA sont plus élevés chez les patients fumeurs [28]. Le tabac serait donc responsable de l'activation de cette enzyme par le biais d'une inflammation de la muqueuse bronchique, l'origine d'une production de peptides citrullinés reconnus par les molécules HLA contenant l'épitope partagé, et au déclenchement d'une réponse immunitaire avec production d'ACPA [29] [30] (Figure 9).



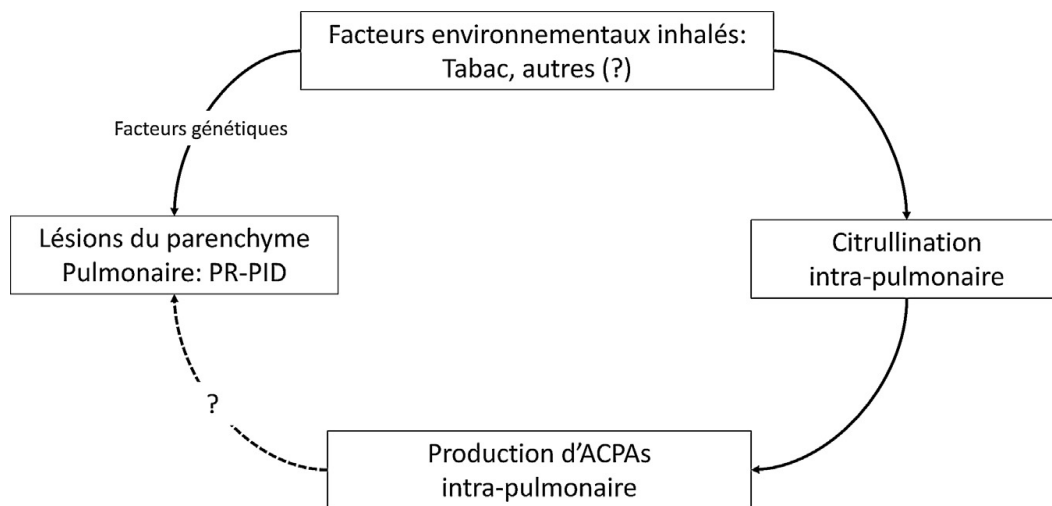
**Figure 9 :** Schéma des mécanismes biologiques associant le tabagisme et le poumon dans la pathogenèse de l'anticorps anti-peptide citrulliné (ACPA), lors de la phase pré clinique de la PR



Source : RheumatoidArthritis [31]

Ainsi pour la PR-PID, sous l'effet de facteurs environnementaux inhalés, chez un patient génétiquement prédisposé, il pourrait y avoir une production intra-pulmonaire d'ACPA aboutissant à des lésions du parenchyme pulmonaire (Figure 10) [32].

**Figure 10 :** Hypothèse physiopathogénique de la PID associée à la PR



Legend: ACPA=Anti-coprs anti-peptides citrullinés

Source : Pneumopathies interstitielles au cours de la polyarthrite rhumatoïde. P.-A Juge, P. Dieudé. Revue du Rhumatisme Monographies[32]

### 1.2.2. Le syndrome de Gougerot-Sjögren

Le SGS est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales responsable d'une sécheresse buccale et oculaire, et par la production de différents auto-anticorps [33]. L'infiltration lymphoïde peut intéresser d'autres organes et la survenue d'un lymphome B est plus fréquente chez ces patients [34]. Le SGS peut être primitif ou associé à une autre maladie systémique (PR, lupus érythémateux disséminé, myopathies inflammatoires ou sclérodermie). Le SGS est par ordre de fréquence, la deuxième maladie auto-immune systémique derrière la PR [35]. La plupart des études indique un sexe-ratio de 9 femmes pour 1 homme [36]. Le pic de fréquence de la maladie se situe autour de 50 ans. Les critères diagnostiques ont été révisés en 2016 associant critères d'inclusion et d'exclusions (*Annexe 2*).

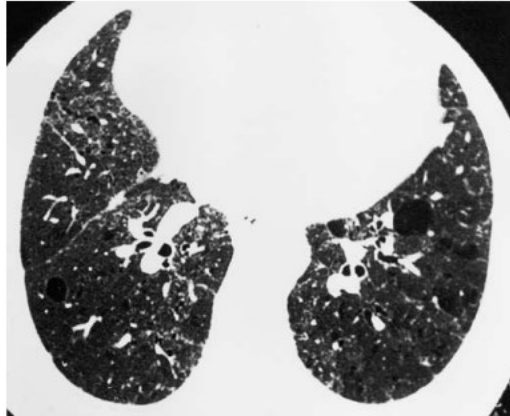
L'atteinte respiratoire au cours du SGS est parfois révélatrice de la maladie [37]. L'infiltration lymphocytaire des voies aériennes peut s'étendre des fosses nasales jusqu'aux bronchioles et aux alvéoles, et peut être asymptomatique [38]. L'atteinte des voies aériennes sous-glottiques correspond au syndrome sec trachéo-bronchique : manifestation respiratoire la plus fréquente, elle se traduit par une toux chronique, touchant jusqu'à 50 % des patients, et des infections bronchiques ou pulmonaires récidivantes chez 20 % des patients. Une hyperréactivité bronchique est observée chez 50 % des patients [39].

Le scanner thoracique met en évidence différentes anomalies : épaissement de la muqueuse bronchique (8 % à 68 %), nodules bronchiolaires (6 % à 29 %), dilatations des bronches (5 % à 42 %), piégeage aérien (32 %)[40].

Parmi les PID associées au SGS, la PINS en est l'aspect le plus fréquent notamment dans sa forme fibrosante[41].

L'aspect scannographique n'est pas spécifique ; les lésions kystiques sont fréquentes et le plus souvent associées à une LIP (Figure 11).

**Figure 11** :Image scannographique de pneumopathie interstitielle lymphoïde



*Atténuation diffuse du verre dépoli avec kystes pulmonaires multiples.*

Source : American Thoracic Society [5]

### 1.2.3. Les myosites

Les myopathies inflammatoires (ou myosites) sont caractérisées par une inflammation des muscles striés résultant d'une activation anormale et/ou excessive du système immunitaire [42] [43].

On distingue plusieurs myopathies inflammatoires primitives, selon leurs aspects cliniques immuno-histochimiques: les polymyosites (PM), les dermatomyosites (DM), les myosites à inclusions (MI), et les myosites nécrosantes auto-immunes (MNAI) (figure 12). Les critères diagnostiques de Troyanov 2005 (*Annexe 3*) intègrent des critères immunologiques, lesquels étaient absents des critères de Bohan modifiés 1997 (*Annexe 4*).

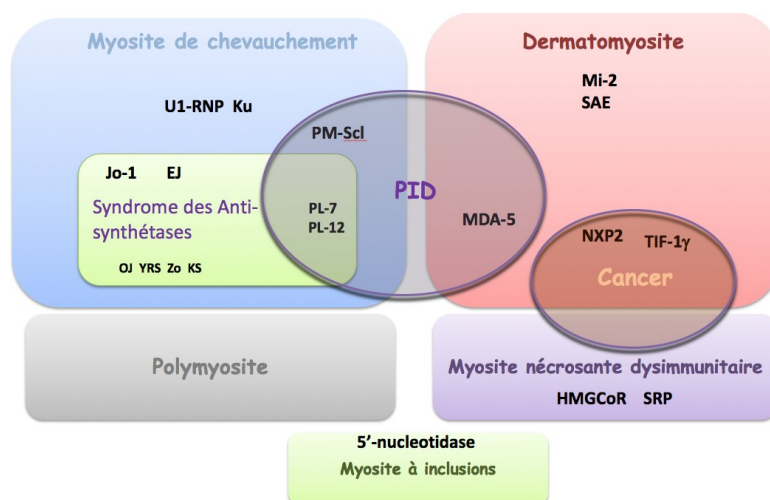
Cela aboutit à une définition immuno-clinique des myosites avec des anticorps associés à certaines manifestations cliniques (figure 13).

**Figure 12 :** Anticorps présents dans les myosites, leurs antigènes cibles et leur signification clinique

Anticorps	Fréquence dans les myosites (%)	Association et particularité cliniques
<b>Anticorps spécifiques des myosites</b>		
<b>Sd des antisynthétases</b>		Syndrome des anti-synthétases :
- JO-1,	15-20	- Polyarthrite parfois érosive
- PL7,	5-10	- Atteinte cutanée : mains de mécanicien, rash DM
- PL12,	<5	- Raynaud
- EJ	5-10	- Atteinte pulmonaire : PINS
- OJ	<5	
- KS	<5	
- YRS, Zo	<1	
<b>Anti-SRP</b>	5-10	Myosite nécrosante dysimmunitaires Atteinte myocarde
<b>Anti-HMGCoR</b>	40% des myosites nécrosantes	Myosite nécrosante dysimmunitaires Association fréquente avec prise de statines
<b>Anti-Mi2</b>	5-20% des DM	DM Association négative avec cancer et atteinte pulmonaire
<b>Anti-MDA5 (CADM-140)</b>	50% des DM amyopathiques	DM amyopathique Pronostique pulmonaire plus sévère
<b>Anti-SAE</b>	5	DM adulte
<b>Anti-TIF1γ (p155/140)</b>	5 (20% des DM)	DM, association avec cancer
<b>Anti-NXP2 (MJ)</b>	<5 (25% des DM juvéniles)	DM juvénile
<b>Anti-PMS1</b>	<5	?
<b>Anticorps associées aux myosites</b>		
<b>Anti-U1RNP</b>	10	Myosite de chevauchement, Sharp
<b>Anti-Ku</b>	20-30	Chevauchement PM-sclérodémie (Japonais)
<b>Anti-PM-Scl</b>	8-10	Chevauchement PM-sclérodémie (caucasiens)
<b>Anticorps associé aux myosites à inclusions</b>		
<b>Anti-5'nucleotidase</b>	50% des MI	MI sporadiques

Source : Actualités des myosites. S. Ottaviani, O. Meyer. L'actualité rhumatologique 2015 [44]

**Figure 13 :** Classification des Myopathies inflammatoires basée sur l'histologie et l'immunologie



Adapté de : Atteintes pulmonaires des myopathies inflammatoires Revue du Rhumatisme Monographies [45]

Une étude récente portant sur 260 patients a identifié 4 clusters [46] :

- Les myosites à inclusions :

Touchant préférentiellement les hommes de plus de 60 ans, caractérisées par un processus neurodégénératif lentement progressif avec un pronostic sévère souvent marqué par une résistance aux traitements immunosuppresseurs classiques.

- Les myopathies nécrosantes auto-immunes :

Pouvant toucher les patients de tout âge, se manifestant par une atteinte purement musculaire et la production d'anticorps anti-SRP et anticorps anti-HMGCoA-R.

- Les dermatomyosites :

Associant atteinte musculaire et cutanée caractéristique avec des anticorps spécifiques : anti-Mi2, anti-SAE, anti-NXP2, anti-TIF1 $\gamma$ , anti-MDA5.

- Le syndrome des antisynthétases :

Caractérisé par l'association d'une atteinte musculaire, articulaire et pulmonaire et de la présence d'anticorps spécifiques : anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, Anti-OJ, Anti-Zo, Anti-KS et Anti-YRS.

Une PID est présente chez un tiers des patients atteints de MI, mais cette fréquence peut être bien supérieure dans certains sous-groupes[47][48]. Des formes avec PID mais hypo- ou amyopathiques sont fréquentes avec les anticorps anti-MDA5 et possibles avec les anticorps anti-synthétases de spécificité anti-PL7 ou anti-PL12[48].

Les principaux aspects radiologiques sont par ordre de fréquence : pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS, aspect fréquemment retrouvé au cours de la sclérodermie systémique) : 43–64 %, pneumopathie interstitielle commune (PIC, aspect typique de la fibrose pulmonaire idiopathique et fréquemment observée dans la polyarthrite rhumatoïde) : < 43 %, et pneumopathie organisée (PO) : 6–17 %[49].

L'association de condensations superposées à un aspect de PINS est qualifiée de PINS-

PO par certains auteurs, retrouvé chez un tiers des patients selon les séries, est très évocatrice du diagnostic PID associée à une MI[49][50].

#### 1.2.4. La sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique (ScS) est une connectivite dont le pronostic est souvent sévère et l'atteinte invalidante, caractérisée par de la fibrose (derme, poumon notamment), une atteinte vasculaire (Phénomène de Raynaud, HTAP), et une production d'auto-anticorps (Ac anti-centromères, Ac anti-topoisomérase 1, plus rarement Ac anti-ARN polymérase III). Elle peut également se manifester par une atteinte articulaire, rénale, œsophagienne. Elle est de distribution mondiale, et le sexe ratio est de 3 à 7 femmes pour un homme avec un pic de survenue entre 40 et 60 ans.

Sa prévalence exacte reste encore mal connue avec une disparité selon les régions et les pays. En France, la prévalence varie selon les études de 132 à 228 cas/million d'adultes [51]. Les critères de classification ACR/EULAR révisés en 2013 autorisent le diagnostic de ScS si un score de 9 points et plus est atteint en l'absence de diagnostic différentiel (*Annexe 5*).

L'atteinte pulmonaire au cours des sclérodermies se présente le plus fréquemment sous la forme d'une PID ou d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), mais l'ensemble de l'appareil respiratoire peut être atteint[52].

La PID reste la 1<sup>ère</sup> cause de décès au cours de la sclérodermie systémique : 33% des décès liés à la sclérodermie, 16% de l'ensemble des décès [53].

#### 1.2.5. Les connectivites mixtes

Les « connectivites mixtes » ou « syndrome de chevauchement » selon les auteurs quant à elles sont définies par l'association de manifestations cliniques et biologiques appartenant à deux ou plusieurs connectivites caractérisées.

Parmi ces connectivites mixtes, CG Sharp a isolé une entité clinico-biologique pouvant associer un anticorps particulier anti-ribonucléoprotéine (anti-RNP) et la présence concomitante de signes de lupus, de ScS, de myosite ou encore de PR [54] [55].

La prévalence de l'affection est mal connue en Europe. Une étude norvégienne réalisée

entre 1996 et 2005 établit l'incidence de la maladie chez des caucasiens d'Europe du nord à 2,1 cas par million d'habitant et par an (IC 95% 1,7– 2,5). La prévalence est évaluée à 3,8 (IC 95% 3,2 à 4,4) pour 100 000 adultes. Ces patients répondaient tous aux critères de Sharp et d'Alarcon-Ségovia (*Annexe 6*). Le sexe ratio était de 3,3 femmes pour un homme, et leur âge moyen était aux alentours de 40 ans. L'âge de début se situait entre 20 et 50 ans. Les formes tardives sont rares [56].

Les manifestations pulmonaires sont fréquemment retrouvées, de 20 à 85 % des patients, reprenant les manifestations observées dans le lupus, la ScS ou les myosites [57].

#### 1.2.6. Le Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux systémique (LES) représente l'archétype des maladies autoimmunes systémiques. Cette pathologie se caractérise par une atteinte multiviscérale et, sur le plan biologique, par une réponse auto-immune dirigée contre des antigènes d'origine nucléaire. La prévalence est variable d'un pays à l'autre allant de 6.5 à 178 cas pour 100000 habitants [58]. Le LES touche préférentiellement la femme jeune (9 femmes pour 1 homme) en âge de procréer (20-40 ans) et évolue par poussées. Les manifestations cliniques sont très polymorphes [59] [60]. Les critères du groupe SLICC 2010 font désormais référence [61]. Ils permettent la classification en lupus systémique en présence de 4 critères dont au moins un critère clinique et un immunologique parmi une liste de manifestations ou, fait nouveau, en présence d'une néphrite lupique avec une confirmation histologique, associée à des auto-anticorps caractéristiques (*Annexe 7*).

La PID du LED est moins fréquente et moins sévère que celle associée à d'autres connectivites telles que la sclérodermie et la polyarthrite rhumatoïde. Sa prévalence se situe aux alentours de 3-13%, allant jusqu'à 24% -33%, sur la base de critères radiologiques (en particulier le TDM-HR)[62].

Les manifestations respiratoires lupiques peuvent être classées en cinq groupes qui tiennent compte de l'anatomie : les atteintes pleurales, les atteintes pulmonaires

infiltrantes (pneumopathie interstitielle lymphoïde, bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée et pneumonie lupique aiguë), les atteintes des voies aériennes (voies aériennes supérieures et bronches), les atteintes vasculaires (hypertension artérielle pulmonaire, syndrome d'hypoxie aiguë réversible, hémorragie alvéolaire, syndrome des antiphospholipides), les atteintes musculaires et diaphragmatiques (shrinkinglung syndrome). La LIP chez les patients atteints de lupus, est en général associée à un SGS[63]. Le développement de kystes pulmonaires est en faveur du diagnostic de LIP. Un tableau radio-clinique évocateur de pneumonie organisée caractérisé par des infiltrats alvéolaires sous-pleuraux et un aspect histo-pathologique de pneumonie organisée peut être révélatrice du lupus, avec en général une bonne sensibilité aux corticoïdes [64].

Au plan de l'imagerie, les opacités prépondérantes sont des images de verre dépoli diffuses qui peuvent s'associer à des micronodules centrolobulaires flous et des kystes à paroi fine [65]. Les signes radiologiques de fibrose pulmonaire sont rares.

En dehors du cas particulier de la LIP, l'atteinte histologique habituellement observée dans les pneumonies interstitielles chroniques du lupus est celui d'une PINS [66].

### **1.3. Concept de pneumopathie interstitielle avec manifestations auto-immunes**

Les PID sont observées au cours des connectivites avec une fréquence et une présentation variable selon le type de maladie. Les principales connectivites pourvoyeuses de PID sont la sclérodermie, la PR, le SGS, les myosites, les connectivites mixtes et plus rarement le lupus. La démarche diagnostique devant une PID sera de rechercher entre autres des arguments clinique ou biologiques pour ces connectivites. En effet, le pronostic à long terme des PID associées aux connectivites est généralement meilleur que celui de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ou la PIC associée à la PR[26]. La principale raison en serait une fréquence plus élevée de PINS qui présente une potentielle sensibilité aux immunosuppresseurs. Ainsi, identifier une PID associée à une connectivite confère un intérêt thérapeutique non négligeable. Souvent, la maladie



est déjà connue au moment de la mise en évidence de la PID. Mais parfois, la présentation pulmonaire est au premier plan et les signes de connectivites ; frustres. Certains patients avec PID peuvent présenter des manifestations cliniques et/ou biologiques de maladies auto-immunes sans remplir les critères de classifications de telle ou telle connectivite. Ces patients pouvaient être classés dans le groupe de PID idiopathique. Pour caractériser au mieux ces patients, plusieurs équipes avaient proposé différentes classifications :

- Undifferentiated CTD associated ILD [67]
- Lung dominant CTD [68]
- Autoimmunefeatured ILD [69]

Cependant, ces critères ne faisaient pas l'objet de consensus.

En 2015, ATS/ERS Task Force définie le terme IPAF : InterstitialPneumoniawithAutoimmuneFeatures avec une proposition de critères cliniques, sérologiques, morphologiques incluant les données scannographiqueset histologiques (*Annexe 8*).

Ces critères ont principalement été élaborés dans un but de recherche pour mieux connaître ce groupe de patients et de préciser son pronostic. Ces derniers sont détaillés dans la figure 13 [70].

**Figure 14 :Critères de classification des IPAF**

Critères cliniques	Critères sérologiques	Critères morphologiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mains de mécanicien</li> <li>Ulcérations digitales</li> <li>Arthralgies inflammatoires</li> <li>Phénomène de Raynaud</li> <li>Œdème digital inexpliqué</li> <li>Papules de Gottron</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FAN &gt; ou égal 320</li> <li>FR &gt; ou égal 2 fois la normale supérieure</li> <li>Anticorps Anti-CCP</li> <li>Anticorps Anti-DNA</li> <li>Anticorps Anti-SSA</li> <li>Anticorps Anti-SSB</li> <li>Anticorps Anti-RNP</li> <li>Anticorps Anti-Smith</li> <li>Anticorps Anti-Topoisomérase (Scl70)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Anticorps Anti-tRNA synthétase (JO1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS)</li> </ul> </li> <li>Anticorps Anti-PmScl</li> <li>Anticorps Anti-MDA5</li> </ul>	<b>1- Pattern scanographique (TDM-HR)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PINS</li> <li>PO</li> <li>PINS-PO</li> <li>PIL</li> </ul>
		<b>2- Pattern histologique (biopsie pulmonaire)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>PINS</li> <li>PO</li> <li>PINS-PO</li> <li>PIL</li> <li>Agrégats lymphoïdes interstitiels avec centres germinaux                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Infiltration lymphoplasmocytaire diffuse avec ou sans follicules lymphoïdes</li> </ul> </li> </ul>
		<b>3- Autres présentations surajoutées à la PID</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Epaississement pleural inexpliqué</li> <li>Epaississement péricardique inexpliqué</li> <li>Maladie des voies aériennes intrinsèque inexpliquée</li> <li>Vasculopathie pulmonaire inexpliquée</li> </ul>

Source : EurRespir J [70]

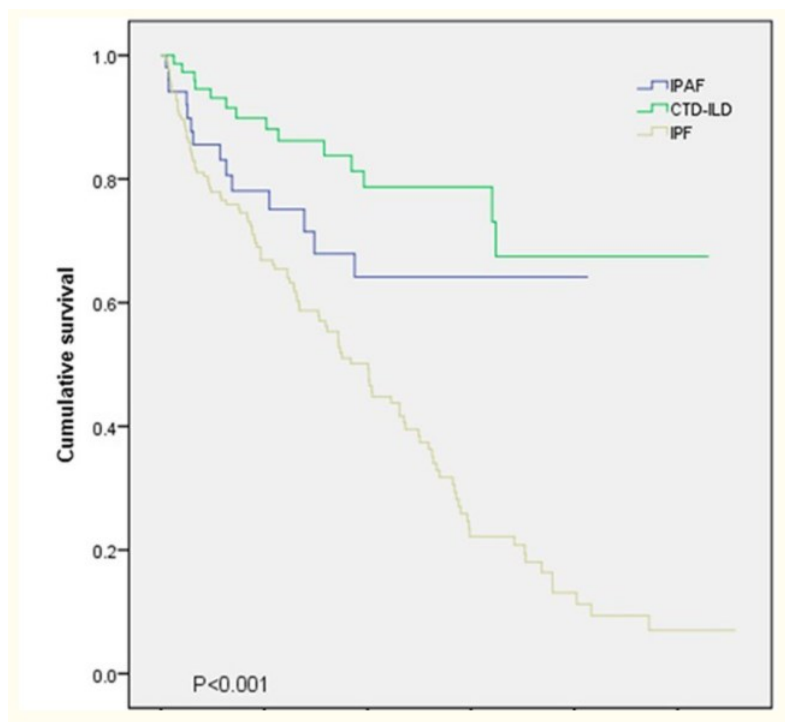
Pour classer un patient dans la catégorie IPAF (InterstitialPneumoniawithAutoimmuneFeatures), il faut [70] :

- 1) Avoir une pneumopathie interstitielle confirmée par scanner ou biopsie
- 2) Exclure les diagnostics alternatifs
- 3) Ne pas remplir les critères de classifications de MAI

- 4) Présenter au moins un signe d'au moins 2 des 3 domaines suivants : clinique, sérologique et/ou morphologique (Figure 14).

Après la publication de ces critères de classification en 2015, plusieurs études ont tenté de déterminer le profil évolutif des IPAF par rapport aux autres classes de PID. Une étude prospective coréenne publiée en 2019 retrouvait une survie moyenne de 73,3 mois dans le groupe IPAF, de 104,0 mois dans le groupe CTD-ILD, de 52,0 mois dans le groupe FPI[71]. Cependant, l'étude rétrospective de Ahmad *et al.* de 2017, n'a pas trouvé de différence significative entre les groupes IPAF et FPI [72](Figure 15). A noter que 28% des patients de cette cohorte de patients avec IPAF avaient un pattern d'UIP. Or le pattern PINS est davantage caractéristique du groupe IPAF[71] [72] [73].

**Figure 15 :** Courbe Kaplan-Meier, comparaison des survies moyennes entre IPAF, FPI, CTD-ILD



Source : BMC Pulm Med.[71]

Concernant les données démographiques, cliniques et sérologiques, les résultats sont plus ou moins concordants au travers des différentes publications. Il existe vraisemblablement une prédominance féminine au sein des IPAF, et l'âge moyen se situe entre 54 et 68 ans selon les études. En revanche la proportion de patients n'ayant

jamais fumé était plus importante dans l'étude de Chartrand *et al.* (67.9%)[74] que dans l'étude de Lim JU *et al.* (27,8%)[71] (Figure 16).

**Figure 16 :** Comparaison des caractéristiques cliniques IPAF/CTD-ILD/FPI

	IPAF (n=54)	Connectivites- PID (n=76)	FPI (n=145)	P-value
Sexe (homme) (n,%)	19 (35.2)	24 (31.6)	103 (71.0)	< 0.001
Age moyen (Années)	67.9 +/- 10.5	61.6 +/- 13.5	71.6 +/- 9.5	< 0.001
Non-fumeurs (n,%)	15 (27.8)%	23 (30.3)	95 (65.5)	< 0.001
Paquets-années	7.0 +/- 14.9	11.1 +/- 20.4	24.6 +/- 23.1	< 0.001
Patterns scannographiques				< 0.001
PIC	14 (25.9)	35 (46.1)	145 (100)	
PINS	34 (63.0)	17 (22.4)	0 (0)	
PO	3 (5.6)	5 (6.6)	0 (0)	
PINS-PO	2 (3.7)	3 (3.9)	0 (0)	
LIP	0 (0)	2 (2.6)	0 (0)	

Source : BMC Pulm Med [71]

Sur un plan clinique, les arthralgies inflammatoires ou arthrites, le phénomène de Raynaud et l'œdème inexplicable digital sont les symptômes les plus fréquemment retrouvés.

Au plan immunologique, les FAN avec un titre > 320, suivis par la positivité du FR prédominant [71] [72] [73] (Figure 17).

**Figure 17 : Caractéristiques cliniques et sérologiques des IPAF**

Autoimmune features of 54 IPAF patients according to criteria and domains

Clinical domain (n = 17)	
Distal digital fissuring	1 (5.9)
Distal digital tip ulcerations	0 (0)
Inflammatory arthritis or polyarticular morning joint stiffness $\geq 60$ min	13 (76.5)
Palmar telangiectasia	0 (0)
Raynaud's phenomenon	3 (17.6)
Unexplained digital oedema	3 (17.6)
Unexplained fixed rash on the digital extensor surface	0 (0)
Serologic domain (n = 49)	
ANA $\geq 1:320$ titer, diffuse, speckled or homogeneous patterns, ANA nucleolar pattern (any titer), or ANA centromere pattern (any titer)	31 (63.3)
Rheumatoid factor > 2x upper limit of normal	14 (28.6)
Anti-CCP	7 (14.3)
Anti-dsDNA	3 (6.1)
Anti-Ro (SS-A)	4 (8.2)
Anti-La (SS-B)	1 (2.0)
Anti-topoisomerase (Scl-70)	1 (2.0)
Anti-ribonucleoprotein	2 (4.1)
Anti-Smith	2 (4.1)
Anti-tRNA synthetase, Anti-Pm-Scl, Anti-MDA-5	0 (0)

Source : BMC Pulm Med [72]

## **2. OBJECTIF**

La recherche d'une connectivité est primordiale lors de l'exploration d'une PID. Cela peut conditionner la prise en charge thérapeutique. Certains patients peuvent avoir des signes frustrés de connectivités. D'autres patients peuvent avoir une connectivité connue dont l'activité articulaire ou la sévérité peut être difficilement évaluée par un pneumologue. Ainsi un patient avec une PR et une PID peut avoir une PR sous traitée du fait de la présence d'une PID (notion de PID induites par le méthotrexate ou les biothérapies).

L'objectif de ce travail est de déterminer si une approche pneumo-rhumatologique systématique est utile dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des PID et de leur maladie sous-jacente.

### **3. MATÉRIEL ET MÉTHODE**

#### **3.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique réalisée dans les services de Pneumologie et de Rhumatologie de l'Hôpital Bichat, à Paris. Les patients ont été vus consécutivement entre mars 2018 et juin 2019.

#### **3.2. Critères d'inclusion**

Les patients de plus de 18 ans hospitalisés dans le service de Pneumologie de l'hôpital Bichat entre mars 2018 et juin 2019, pour l'exploration d'une pneumopathie interstitielle diffuse avec ou sans symptomatologie articulaire ont été inclus.

Pour chaque patient, étaient collectées les données suivantes (*Annexe 9*) :

##### **En Pneumologie :**

- L'année du diagnostic de la PID.
- La présence ou non d'un tabagisme actif, le nombre de paquets années, l'exposition professionnelle et ou l'exposition antigénique pour les pneumopathies d'hypersensibilité, les antécédents familiaux de PID.
- Le grade de la dyspnée selon l'échelle NYHA coté de 0 à 4.
- L'aspect scannographique en faveur d'une PIC ou non.
- Le résultat de la biopsie pulmonaire si celle-ci avait été réalisée.
- Le diagnostic retenu en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Le résultat des EFR : CVF et VEMS en ml et %, VEMS/CVF en %, DLCO en %, la PaO<sub>2</sub> et la PaCO<sub>2</sub> en mmHg
- La mesure de la pression artérielle pulmonaire systolique en échocardiographie transthoracique.

- Biologiques : CRP, CPK, Taux de gammaglobulines, anti-ADNN natif, FR, Anti-CCP, Anti-MCV, FAN, Anti-ECT (Pm-Scl, Scl70, Sm, RNP, SSA, SSB, centromères), ANCA, Anticorps antisynthétases (Jo-1, PL7, PL12, EJ, OJ), anticorps anti-MDA5, autres anticorps spécifiques des myosites.
- La présence ou non d'une sécheresse buccale subjective, le débit salivaire.
- La présence ou non d'une sécheresse oculaire subjective, le résultat du test de Schirmer.
- Le résultat de la BGSA : L'examen histopathologique recherche de cellules inflammatoires mononucléaires de > 50 cellules, que l'on considère comme un foyer (focus). Un score de III ou IV selon Chisholm et Masonnet ou Focus score  $\geq 1 / 4$  mm) est retenu comme un critère de SGS.

#### **En Rhumatologie :**

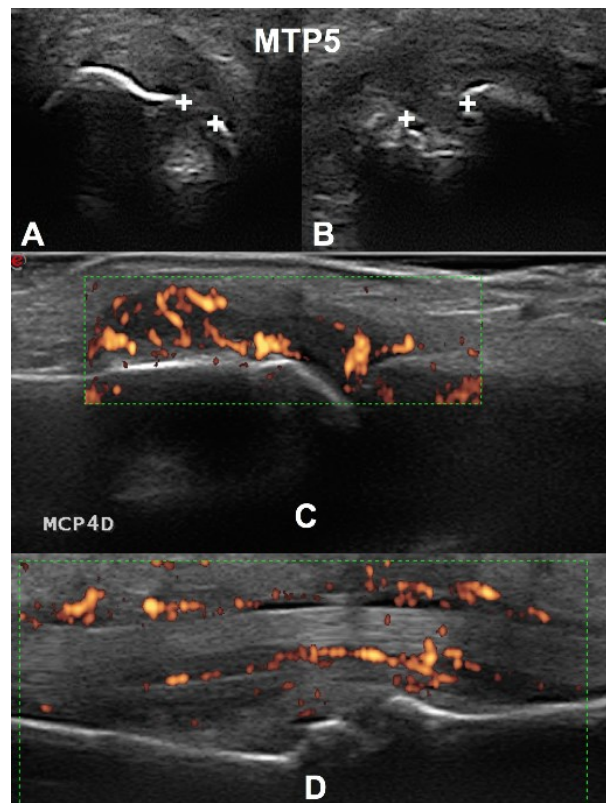
- Cliniques et démographiques : l'âge, le sexe, le nombre d'articulations douloureuses et le nombre d'articulations gonflées sur 28 sites, la présence ou non de :
  - myalgie
  - déficit moteur
  - syndrome de Raynaud
  - pyrosis
  - signes cutanés de connectivite (télangiectasies, sclérodactylie, mains de mécaniciens, rash de type DM, papules de Gottron)
  - syndrome sec
- Echographiques : le nombre de synovite, de ténosynovite, la présence ou non d'érosion osseuse et leur nombre le cas échéant ainsi que la présence ou non d'un aspect de SGS au niveau des glandes parotides droite et gauche ainsi que des glandes sous mandibulaires droite et gauche.

*Modalités d'évaluation échographique* : L'échographe utilisé était un Esaote MyLab70 (Gènes, Italie) avec sondes linéaires de 5-12 MHz et 12-18 MHz.

Définitions des lésions échographiques selon l'OMERACT [74] :

- Synovite : hypertrophie synoviale grade supérieur ou égal à 2 en mode B et grade supérieur ou égal à 1 en mode doppler.
- Ténosynovite : Tissu épaissi hypo ou anéchogène accompagné ou non d'épanchement à l'intérieur de la gaine tendineuse, vu dans 2 plans perpendiculaires et qui peut être le siège d'un signal Doppler.
- Erosion osseuse : Discontinuité de la surface osseuse intra-articulaire qui est visible dans 2 plans perpendiculaires(Figure 18).

**Figure 18** : Lésions échographiques selon l'OMERACT

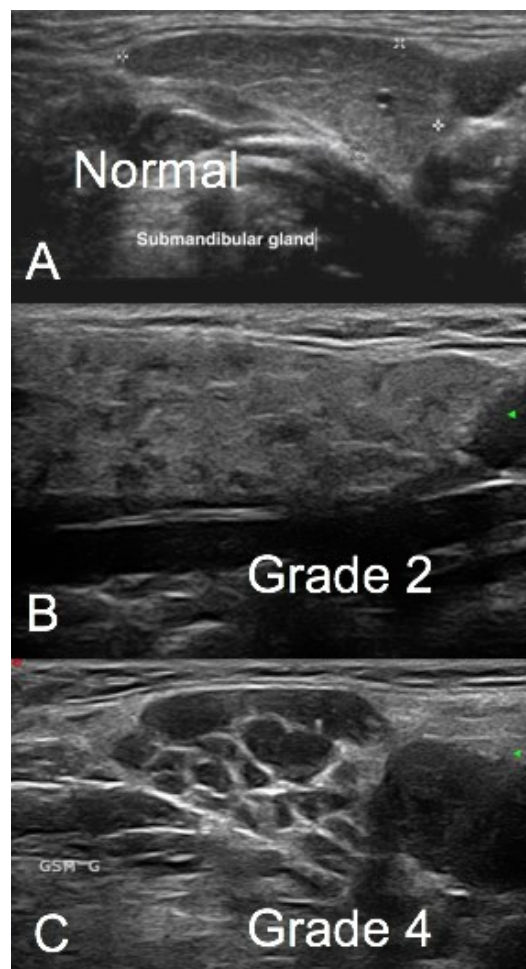


*AB : érosion de la 5<sup>ème</sup> métatarsophalangienne visualisée sur 2 plans perpendiculaires ;  
C : synovite de la 4<sup>ème</sup> métacarpophalangienne grade 3 en mode B et grade 3 en mode  
doppler ; D : ténosynovite d'un fléchisseur de doigt grade 3 en mode doppler.*



Signes en faveur d'un syndrome de Gougerot Sjögren :hypoéchogénéité plus ou moins accompagnée des lésions hyperéchogènes, aspect hétérogène, polykystique, atrophique[75]. Un grade > ou égal à 2 dans un moins une glande était considéré comme évocateur de SGS (Figure 19).

**Figure 19** :Stades échographiques des anomalies parenchymateuses des glandes salivaires



*A : aspect échographique normal d'une glande submandibulaire ;  
B : zones hypoéchogènes < 2 mm, avec bandes hyperéchogènes ; C : parenchyme  
déstructuré avec des zones hypoéchogènes > 6 mm.*

## 4. RÉSULTATS

### 4.1. Caractéristiques générales des patients

Entre mars 2018 et juin 2019, 100 patients ont été inclus (47 % de femmes, 53% fumeurs, avec un âge moyen de  $66,6 \pm 13,6$  ans). Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans la figure 20. La durée moyenne d'évolution de la PID était de  $2,9 \pm 3$  années. Une exposition à des toxiques professionnels était retrouvée dans 20% des cas. 25% des patients étaient exposés à un antigène d'hypersensibilité au moment de l'inclusion ou par le passé. Une dyspnée au moins supérieure ou égale à 1 selon l'échelle NYHA était présente dans 74% des cas. Les EFR révélait une DLCO inférieure à 70% dans 76% des cas et une DLCO inférieure à 40% chez 1 patient sur 4. Concernant le type de PID, La PIC prédominait globalement à hauteur de 49% des cas suivie par la PINS (37%). Une MAI était déjà connue chez 15% des patients, comprenant 11% de PR, 2% de SGS, 1% de PR associé à un SGS et 1% de connectivité mixte.

**Figure 20** : Caractéristiques générales des patients

	<b>Total patients</b>
Nombre de patients - n (%)	100 (100)
Age (années) - moyenne (médiane)	66,6 (68)
Sexe femme - n (%)	47 (47)
Non-fumeurs - n (%)	47 (47)
Exposition toxique professionnelle - n (%)	20 (20)
Exposition antigène d'hypersensibilité - n (%)	25 (25)
Durée d'évolution - moyenne (médiane)	2,9 (2)
Dyspnée - n (%)	74 (74)
DLCO < 70% - n (%)	76 (76)
DLCO < 40% - n (%)	25 (25)
Antécédent familial de PID - n (%)	12 (12)
Type de PID	
PINS - n (%)	37 (37)
PIC - n (%)	49 (49)
PO - n (%)	11 (11)
DDB - n (%)	4 (4)
MAI connue	15 (15)
PR	11 (11)
SGS	2 (2)
PR - SGS	1 (1)
Connectivité mixte	1 (1)

## 4.2. Expertise rhumatologique

Au plan rhumatologique (Figure 21), 52% des patients présentaient des arthralgies et 26% des arthralgies associées à des gonflements articulaires. 11% des patients rapportaient des myalgies sans qu'aucun déficit moteur n'ait été constaté. Un syndrome sec objectif oculaire ou buccal était présent dans 33% des cas. Un phénomène de Raynaud ainsi qu'un pyrosis étaient retrouvés dans respectivement 13 % et 5% des cas.

L'échographie des articulations et des glandes salivaires systématique a permis de mettre en évidence une synovite, une ténosynovite, et ou une érosion chez respectivement 37%, 13% et 17% du nombre total de patients.

Les signes échographiques évocateurs de SGS, étaient révélés dans 13% des cas.

**Figure 21** : Caractéristiques cliniques et échographiques des patients

	<b>Total patients</b>
Syndrome sec objectif - n (%)	33 (33)
Douleurs articulaires - n (%)	52 (52)
Gonflement articulaire - n (%)	26 (26)
Myalgie - n (%)	11 (11)
Déficit moteur - n (%)	0 (0)
Phénomène de Raynaud - n (%)	13 (13)
Pyrosis - n (%)	5 (5)
Signes cutanés de connectivites - n (%)	6 (6)
Arthrose - n (%)	24 (24)
Synovite - n (%)	37 (37)
Ténosynovite - n (%)	13 (13)
Erosion - n (%)	17 (17)
Signes échographiques de SGS - n (%)	13 (13)

### 4.3. Données immunologiques

Au plan immunologique (Figure 22), le facteur rhumatoïde était le plus fréquemment retrouvé (36%), suivi par les anticorps anti-MCV (28%), les anticorps anti-CCP (24%) et les facteurs anti-nucléaires avec un taux supérieur ou égal à 1/360 (23%). Au sein des FAN, les anti-SSA et les anti-RNA synthétases étaient prédominants à hauteur de 17% et 10% respectivement.

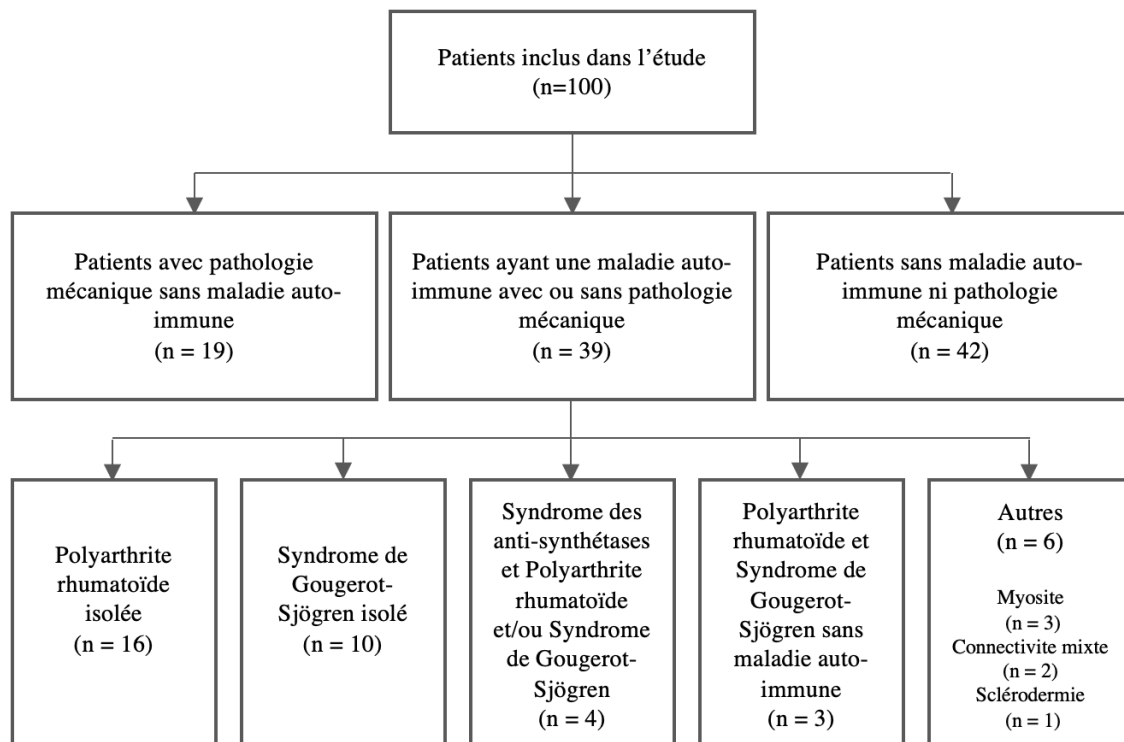
**Figure 22** : Caractéristiques immunologiques des patients

	<b>Total patients</b>
Facteur rhumatoïde - n (%)	36 (36)
Anti-CCP - n (%)	24 (24)
Anti-MCV - n (%)	28 (28)
FAN - n(%)	23 (23)
Anti-SSA - n (%)	17 (17)
Anti-SSB - n (%)	1 (1)
Anti-DNA - n (%)	0 (0)
Anti-RNP - n (%)	0 (0)
Anti-Sm - n (%)	1 (1)
Anti-Scl-70 - n (%)	1 (1)
Anti-PM/Scl - n (%)	3 (3)
Anti-RNA synthétase - n (%)	10 (10)
ANCA - n (%)	12 (12)

#### 4.4. Diagnostic final de la PID

Les diagnostics retenus au terme de l'évaluation clinique et des différents examens complémentaires réalisés par les équipes de Pneumologie et de Rhumatologie sont résumés dans la figure 23.

**Figure 23 :** Diagnostics étiologiques retenus après analyse multidisciplinaire



Aucune maladie auto-immune ou pathologie mécanique (type arthrose ou tendinite) n'a été mise en évidence chez 42% des patients. Dans 19% des cas, une pathologie mécanique de type arthrose a été diagnostiquée. 39% des patients présentaient une maladie auto-immune ou un rhumatisme inflammatoire chronique. Parmi eux, 16% de PR isolées, 10% de SGS isolés et 3% de formes associant PR et SGS. 4% de SAS associés à une PR et ou à un SGS ont été mis en évidence. Les 6% restant étaient attribués principalement à un diagnostic de myosite ou de connectivite mixte. Les caractéristiques des différents groupes sont détaillées dans la figure 24.

**Figure 24 :** Caractéristiques cliniques, sérologiques et pneumologiques des patients

	Total patients	Patients avec maladie auto- immune	Patients sans maladie auto- immune	P-value
<b>Caractéristiques générales des patients</b>				
Nombre de patients - n (%)	100 (100)	39 (-)	61 (-)	
Age (années) - moyenne (médiane)	66,6 (68)	66,1 (67)	66,9 (70)	NS
Sexe femme - n (%)	47 (47)	21 (53,8)	26 (42,6)	NS
Non-fumeurs - n (%)	47 (47)	23 (59)	24 (39,3)	0,055
Exposition toxique professionnelle - n (%)	20 (20)	7 (17,9)	13 (21,3)	NS
Exposition antigène d'hypersensibilité - n (%)	25 (25)	6 (15,4)	19 (31,1)	NS
<b>Pneumologie</b>				
Durée d'évolution - moyenne (médiane)	2,9 (2)	3,2 (2)	2,7 (2)	NS
Dyspnée - n (%)	74 (74)	30 (76,9)	44 (72,1)	NS
DLCO < 70% - n (%)	76 (76)	28 (71,8)	48 (78,7)	NS
DLCO < 40% - n (%)	25 (25)	10 (25,6)	15 (24,6)	NS
Antécédent familial de PID - n (%)	12 (12)	1 (2,6)	11 (18)	0,02
<b>Type de PID</b>				
PINS - n (%)	37 (37)	22 (56,4)	15 (24,6)	0,001
PIC - n (%)	49 (49)	15 (38,5)	34 (55,7)	0,092
PO - n (%)	11 (11)	9 (23,1)	2 (3,3)	0,002
DDB - n (%)	4 (4)	1 (2,6)	3 (4,9)	NS
MAI connue	15 (15)	15 (38,5)	0 (0)	
PR	11 (11)	11 (28,2)	0 (0)	
SGS	2 (2)	2 (5,1)	0 (0)	
PR - SGS	1 (1)	1 (2,6)	0 (0)	
Connectivite mixte	1 (1)	1 (2,6)	0 (0)	
<b>Rhumatologie</b>				
Syndrome sec objectif - n (%)	33 (33)	17 (43,6)	16 (26,2)	0,07
Douleurs articulaires - n (%)	52 (52)	26 (66,7)	26 (42,6)	0,019
Gonflement articulaire - n (%)	26 (26)	21 (53,8)	5 (8,2)	<0,001
Myalgie - n (%)	11 (11)	9 (23,1)	2 (3,3)	0,002
Déficit moteur - n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA
Phénomène de Raynaud - n (%)	13 (13)	5 (12,8)	8 (13,1)	NS
Pyrosis - n (%)	5 (5)	3 (7,7)	2 (3,3)	NS
Signes cutanés de connectivites - n (%)	6 (6)	5 (12,8)	1 (1,6)	0,02
Arthrose - n (%)	24 (24)	5 (12,8)	19 (31,1)	0,036
Synovite - n (%)	37 (37)	22 (56,4)	15 (24,6)	0,001
Ténosynovite - n (%)	13 (13)	13 (33,3)	0 (0)	<0,001
Erosion - n (%)	17 (17)	16 (41)	1 (1,6)	<0,001
Signes échographiques de SGS - n (%)	13 (13)	11 (28,2)	2 (3,3)	<0,001
<b>Immunologie</b>				
Facteur rhumatoïde - n (%)	36 (36)	26 (66,7)	10 (16,4)	<0,001
Anti-CCP - n (%)	24 (24)	19 (48,7)	5 (8,2)	<0,001
Anti-MCV - n (%)	28 (28)	18 (46,2)	10 (16,4)	0,001
FAN - n(%)	23 (23)	16 (41)	7 (11,5)	<0,001
Anti-SSA - n (%)	17 (17)	13 (33,3)	4 (6,6)	<0,001
Anti-SSB - n (%)	1 (1)	1 (2,6)	0 (0)	NS
Anti-DNA - n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Anti-RNP - n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
Anti-Sm - n (%)	1 (1)	1 (2,6)	0 (0)	NS
Anti-Scl-70 - n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1,6)	NS
Anti-PM/Scl - n (%)	3 (3)	2 (5,1)	1 (1,6)	NS
Anti-RNA synthétase - n (%)	10 (10)	10 (25,6)	0 (0)	<0,001
ANCA - n (%)	12 (12)	5 (12,8)	7 (11,5)	NS

Les patterns correspondants aux différents diagnostics portés sont résumés dans la figure 25.

**Figure 25** : Patterns correspondants aux différents diagnostics retenus

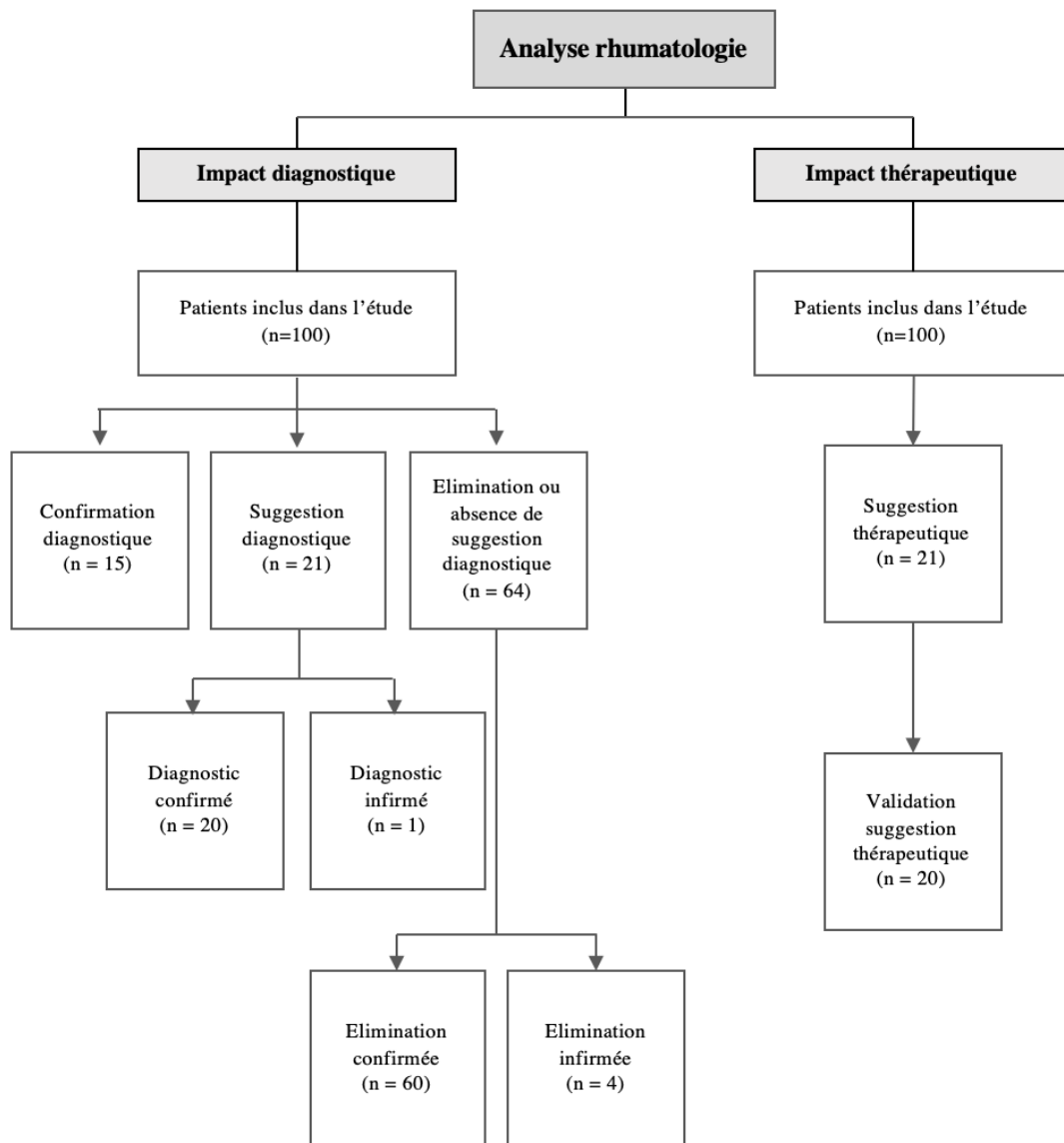
	<b>PR isolée</b>	<b>Autres MAI</b>	<b>PID sans MAI</b>
Nombre de patients - n	16	23	61
PIC - n (%)	10 (62,5)	4 (17,3)	34 (55,7)
PIC-PO - n (%)	1 (6,2)	-	1 (1,6)
PINS - n (%)	3 (18,7)	11 (47,8)	12 (19,6)
PINS-PO - n (%)	1 (6,2)	7 (30,4)	-
PO- n (%)	-	-	1 (1,6)
LIP - n (%)	-	1 (4,3)	1 (1,6)
P.desq - n (%)	-	-	1 (1,6)
Inclassables - n (%)	-	-	3 (4,9)
Autres - n (%)	1 (6,2)	-	8 (13,1)

Comme attendu, le pattern le plus fréquemment associé à la PR était la PIC (62,5%) suivi par la PINS (18,7%) et la PINS-PO (6,2%). Concernant les autres connectivites, le pattern le plus fréquemment retrouvé était la PINS (47,8%), suivi par la PINS-PO (30,4%) et la PIC (17,3%) et la LIP (4,3%). Le pattern PINS-PO était retrouvé dans 60% des cas de syndrome des anti-synthétases. 61 patients ne présentaient pas de connectivite à l'issue de l'ensemble des examens. Parmi eux, les pneumologues ont retenu un diagnostic de FPI dans 45,9 % des cas, de PHS dans 13,1% des cas, suivis par 11,4% de PINS idiopathiques, 9,8% d'IPAF. A noter, 3 cas de PID inclassable, 1 cas de LIP et 1 cas de pneumopathie desquamative ont été retrouvés.

## 4.5. Impact diagnostique et thérapeutique de l'analyse rhumatologique

L'impact diagnostique et thérapeutique rhumatologique est résumé dans la figure 26.

Figure 26 : Impact diagnostique et thérapeutique du rhumatologue



L'analyse rhumatologique des patients à l'inclusion a permis de confirmer un diagnostic de maladie auto-immune ou de rhumatisme inflammatoire chronique dans 15% des cas. Dans 21% des cas, une suggestion diagnostique a pu être établie par le rhumatologue,



confirmée ultérieurement par les analyses immunologiques et les examens complémentaires dans 95% des cas.

En revanche, aucune étiologie n'a été retenue pour 4 patients à l'issue de l'évaluation rhumatologique, pour lesquels le reste des examens complémentaires a finalement mis en évidence une connectivite (2 cas de SGS, une myosite, et un cas de probable sclérodermie en cours de bilan).

A l'issue des examens cliniques et échographiques réalisés par l'équipe de rhumatologie, une conduite à tenir thérapeutique a été proposée pour 21% des patients, puis validée par l'équipe de pneumologie pour 20 patients sur 21.

## **5. DISCUSSION**

Dans cette étude, nous avons évalué l'intérêt d'une expertise rhumatologique dans la prise en charge des PID. Nos résultats montrent que les symptômes articulaires sont fréquents chez les patients atteints de PID et suggèrent, par ailleurs, qu'une évaluation rhumatologique est utile au diagnostic et au traitement des PID et de leurs maladies sous-jacentes. En effet, près d'un patient avec PID sur deux a un symptôme articulaire suggérant que le rhumatologue peut jouer un rôle prépondérant dans la prise en charge des PID par les pneumologues. Alors qu'une MAI était déjà connue chez 15% des patients à leur arrivée en pneumologie, 39% des patients avec PID sont classés comme PID-MAI à l'issue de l'expertise pneumo-rhumatologique. Alors que l'approche multidisciplinaire comprenant un pneumologue, un radiologue, et un anatomopathologiste est souvent considérée comme le gold standard en matière de diagnostic des PID[76], l'intérêt d'une expertise rhumatologique est suggéré par notre étude. Les deux principales MAI associées aux PID étaient la PR et le SGS, deux pathologies fréquemment rencontrées en rhumatologie. Les douleurs articulaires étant présente chez la moitié des patients, il convient au clinicien de ne pas prendre toute douleur articulaire comme un symptôme de connectivite au risque de classer une PID comme MAI ou IPAF alors qu'il s'agit d'une FPI avec arthrose. Dans notre étude, 19% des patients avec PID avaient des douleurs articulaires en rapport avec une pathologie mécanique. L'expertise rhumatologique permet ainsi d'exclure des diagnostics, comme chez 60% des patients de notre étude (Figure 26). Par ailleurs, nos résultats montrent

que l'analyse rhumatologique permet de confirmer un diagnostic de MAI chez 15% des patients et de suggérer une MAI chez 20 % des patients (Figure 26). Cela suggère un impact diagnostique important, seul un des diagnostics suggérés ayant été secondairement infirmé. A notre connaissance, il n'existe qu'une étude dans la littérature ayant évalué l'apport d'une approche rhumatologique au diagnostic des PID. Dans l'étude de Levi *et al*, l'ajout d'une expertise rhumatologique a permis de reclasser 21,4% des diagnostics de FPI émis par une équipe multidisciplinaire (comprenant un pneumologue, un radiologue, et un anatomopathologiste) en MAI[77]. Cependant, dans cette étude, l'analyse rhumatologique comprenait le bilan immunologique favorisant ainsi le rhumatologue vis-à-vis du pneumologue. Dans notre étude, l'exploration des PID par nos collègues pneumologues se fait de manière standardisée avec un bilan immunologique large. L'expertise rhumatologique se faisant le même jour que l'analyse pulmonaire sans avoir les résultats du bilan immunologique, aucune analyse discriminante du diagnostic par le pneumologue et le rhumatologue n'est possible dans notre étude.

L'amélioration de la prise en charge diagnostique des PID pourrait permettre delimitier le recours aux biopsies pulmonaires comme cela est parfois nécessaire dans les formes inclassables [77]. Cela est suggéré par l'étude suscitée où l'ajout d'un rhumatologue à l'équipe multidisciplinaire permettrait également de réduire le nombre de procédures invasives, telles que les biopsies pulmonaires[77]. L'impact diagnostique d'une expertise conjointe pneumo-rhumatologique peut aussi s'accompagner d'une meilleure prise en charge thérapeutique. La démarche diagnostique devant une PID est de rechercher une forme secondaire notamment les MAI. En effet, le pronostic des PID-MAI est meilleur que celui des PID-FPI [26]. Cela est dû à la fréquence plus élevée des PIC dans les FPI que dans les PID-MAI, où la PINS est plus fréquente (exceptée la PR-PID), comme observée dans notre étude (Figure 25). Cela conférerait une meilleure sensibilité aux immunosuppresseurs. Ainsi, diagnostiquer une MAI peut permettre d'avoir un recours plus rapide aux immunosuppresseurs. A contrario, pour diagnostiquer une FPI, il faudra éliminer les diagnostics différentiels notamment les MAI. Comme nous l'avons vu, la PIC est le pattern de cette maladie et l'utilisation d'immunosuppresseurs s'avère non efficace voire dangereuse. En effet, des risques accrus de décès et d'hospitalisation ont été observés chez des patients atteints de fibrose

pulmonaires idiopathiques traités par des immunosuppresseurs [78]. De plus, le diagnostic correct de la FPI est devenu particulièrement important compte tenu de la disponibilité de thérapeutiques spécifiques tels que le pirfenidone et le nintedanib freinant la progression de la maladie avec un profil de tolérance et d'innocuité acceptable [79] [80]. Des essais in vitro suggèrent que le nintedanib et le pirfenidone inhiberaient les voies fondamentales impliquées dans la fibrose ce qui représente un espoir thérapeutique pour toutes les formes fibrosantes notamment la PR-PIC, ou encore les PID-ScS. Un essai contrôlé publié récemment a montré que le nintedanib ralentirait l'évolution de la fibrose pulmonaire chez les patients atteints de sclérodémie systémique [81].

Par conséquent, un diagnostic précoce et précis de ces affections au travers d'une discussion multidisciplinaire paraît essentiel pour permettre l'initiation des traitements susceptibles de réduire la progression de la maladie et d'éviter les traitements inappropriés voire nocifs.

Le contenu standardisé de l'analyse rhumatologique reste à définir. Dans notre étude, l'évaluation rhumatologique comprenait une analyse échographique des articulations ou des glandes salivaires, laquelle contribue considérablement au diagnostic des rhumatismes inflammatoires chroniques et à l'évaluation de leur activité. Parmi les patients nouvellement diagnostiqués, 50% présentaient au moins une synovite et 30% présentaient au moins une érosion osseuse. La PR étant la première cause de PID-MAI, l'intérêt de l'échographie articulaire prête peu à discussion. Dans la PR, l'échographie est meilleure que l'examen clinique et que la radiographie pour la détection des synovites et des érosions, et permet un suivi non invasif qualitatif [82]. Les patients avec PR-PID peuvent être sous traités pour leur PR, le rhumatologue non expert pouvant avoir peur de mettre du méthotrexate ou une biothérapie. Ainsi dans notre étude, une intensification thérapeutique avec recours aux biothérapies étaient préconisée chez près de 20% des patients. Concernant l'échographie des glandes salivaires, elle est surtout utilisée en cas de positivité car fortement associée à une PID-MAI (Figure 24) et principalement le SGS. Elle a l'avantage d'être non invasive et pourrait éviter le recours à la biopsie des glandes salivaires [83].

Enfin, pour les myosites, le rhumatologue peut apporter son expertise dans la caractérisation de l'activité musculaire en excluant d'autres causes de myalgies et

d'éviter toute surenchère thérapeutique en cas de myopathie cortisonée, et réaliser la biopsie musculaire si besoin.

Notre étude a toutefois des limites. Nous ne pouvons pas conclure avec certitude sur la capacité de l'expertise rhumatologique à mieux classer les patients avec PID comme par exemple le nombre de patients passant de FPI vers IPAF ou IPAF vers MAI. En effet, l'expertise rhumatologique étant le même jour que l'analyse pneumologique sans résultats du bilan immunologique, une différence diagnostique est difficilement évaluable. Elle n'a d'ailleurs aucun intérêt pratique, l'approche diagnostique étant multidisciplinaire et collégiale. Par ailleurs, notre étude ne permet pas d'évaluer le recours à la biopsie pulmonaire comme paramètre d'évaluation.

En conclusion, les plaintes rhumatologiques sont fréquentes chez les patients avec PID. Le rhumatologue peut éliminer certains diagnostics de pathologies dégénératives pouvant mimer une MAI mais peut aussi aider au diagnostic positif de ces maladies. Enfin, sur le plan thérapeutique, l'expertise rhumatologique peut favoriser une meilleure prise en charge thérapeutique de par l'analyse articulaire plus fine et de par sa maîtrise d'une large gamme de biothérapies. Une approche pneumo-rhumatologique systématique paraît donc utile dans la démarche diagnostique et thérapeutique d'une PID et de sa MAI sous-jacente.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Cottin V, Crestani B. Pneumopathies interstitielles diffuses. *Revue des Maladies Respiratoires* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2019 Jul 28];24(9):1162–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842507742730>
2. Andrejak C, Astoul P, Aubier M, Barlesi F, Bergeron-Lafaurie A, Bergot E, Collège des Enseignants de Pneumologie. 2018. Item 206. [cited 2019 Jun 19]; Available from: [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2018/09/item\\_206\\_PID\\_2018.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2018/09/item_206_PID_2018.pdf)
3. Brauner M, Ben Romdhane H, Brillet P-Y, Freynet O, Dion G, Valeyre D. [Imaging findings in interstitial lung diseases]. *Presse Med.* 2010 Jan;39(1):73–84.
4. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Sep 15 [cited 2019 Jul 24];188(6):733–48. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201308-1483ST>
5. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D et al. American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002 Jan 15;165(2):277-304.
6. Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques : classification et démarche diagnostique - *Revue Médicale Suisse* [Internet]. [cited 2019 Jul 24]. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-272/Les-pneumopathies-interstitielles-diffuses-idiopathiques-classification-et-demarche-diagnostique>
7. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *EurRespir J.* 2017;50(2).

8. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* 1969 Mar;46(3):428–40.
9. Mathai SC, Hummers LK. Pulmonary Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. In: Dellaripa PF, Fischer A, Flaherty KR, editors. *Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease: A Comprehensive Guide* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [cited 2019 Jul 15]. p. 139–66. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0770-0\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0770-0_11)
10. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *ClinRheumatol* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2019 Jul 15];30(2):217–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1492-5>
11. Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H, Ascherman D. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin DevImmunol.* 2013;2013:406927.
12. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13: 883–91
13. Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, García-Hernández FJ, Monteagudo-Jiménez M, Fraile-Rodríguez G, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):225–31.
14. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial Lung Disease in Primary Sjögren Syndrome. *Chest* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2019 Jul 15];130(5):1489–95. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001236921537327X>
15. Fischer A, Streck ME, Cottin V, Dellaripa PF, Bernstein EJ, Brown KK, et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ). 2019 Feb;71(2):182–95.

16. Rivera-Ortega P, Molina-Molina M. Interstitial Lung Diseases in Developing Countries. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1).
17. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep;53(9):1676–82.
18. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1316–22.
19. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug;62(8):722–7.
20. Liote H, Manifestations pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde « le poumon rhumatoïde ». *Rev Mal Respir* 2008Oct; 25 : 973-88.
21. Juge PA, Dieudé P. Pneumopathies interstitielles diffuses au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2017 ;84(4) :347.
22. Lee M-G, Lee YH. A meta-analysis examining the association between the MUC5B rs35705950 T/G polymorphism and susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *Inflamm Res*. 2015 Jun;64(6):463–70.
23. Juge P-A, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2018 06;379(23):2209–19.
24. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 15];19(4):493–500. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/resp.12234>
25. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1996 Oct;39(10):1711–9.

26. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease | European Respiratory Society [Internet]. [cited 2019 Jul 24]. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/35/6/1322.short>
27. Hensvold AH, Magnusson PKE, Joshua V, Hansson M, Israelsson L, Ferreira R, et al. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):375–80.
28. Perry E, Kelly C, Eggleton P, De Soyza A, Hutchinson D. The lung in ACPA-positive rheumatoid arthritis: an initiating site of injury? *RheumatolOxf Engl*. 2014 Nov;53(11):1940–50. 13.
29. Catrina AI, Deane KD, Scher JU. Gene, environment, microbiome and mucosal immune tolerance in rheumatoid arthritis. *RheumatolOxfEngl*. 2016 Mar;55(3):391–402. 14.
30. Sparks JA, Karlson EW. The Roles of Cigarette Smoking and the Lung in the Transitions Between Phases of Preclinical Rheumatoid Arthritis. *CurrRheumatolRep*. 2016 Mar;18(3):15.
31. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2019 Jul 24];47(4):399–402. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/47/4/399/1789877>
32. P.-A Juge, P. Dieudé. Pneumopathies interstitielles au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies* 85 (2018) 153-159.
33. Nocturne, G. and X. Mariette, Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*, 2013. 9(9): p. 544-56.
34. Nocturne, G. and X. Mariette, Sjogren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol*, 2014.
35. Hatron PY, Fauchais AL. Primary Gougerot-Sjögren's syndrome. *Rev Prat* 2001;51:159–64.
36. Brandt, J. E., Priori, R., Valesini, G., & Fairweather, D. (2015). Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biology of SexDifferences*, 6(1).



37. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med*. 1998 Dec;19(4):687–99, viii.
38. Papiris SA, Saetta M, Turato G, La Corte R, Trevisani L, Mapp CE, et al. CD4-positive T-lymphocytes infiltrate the bronchial mucosa of patients with Sjögren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):637–41.
39. Stålenheim G, Gudbjörnsson B. Anti-inflammatory drugs do not alleviate bronchial hyperreactivity in Sjögren's syndrome. *Allergy*. 1997 Apr;52(4):423–7.
40. Crestani B, Schneider S. [Respiratory symptoms in the Gougerot-Sjogren syndrome]. *Rev Mal Respir*. 2006 Dec;23(6):751–3.
41. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Mar 15;171(6):632–8.
42. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1975 Feb 13 [cited 2019 Jul 24];292(7):344–7. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM197502132920706>
43. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1975 Feb 20 [cited 2019 Jul 24];292(8):403–7.
44. S. Ottaviani, O. Meyer. *Actualités des myosites. L'actualité rhumatologique* 2015. Elsevier edition.
45. Hervier B, Borie R. *Atteintes pulmonaires des myopathies inflammatoires. Revue du Rhumatisme Monographies*. 2018
46. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol*. 2018 Dec 1;75(12):1528–37.
47. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13: 883–91.
48. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012;12:210–7.

49. Debray MP, Borie R, Revel MP, et al. Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: initial and follow-up CT findings. *Eur J Radiol* 2015;84: 516–23.
50. Waseda Y, Johkoh T, Egashira R, et al. Antisynthetase syndrome: pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNAsynthetases. *Eur J Radiol* 2016;85:1421–6.
51. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Sep;43(9):1129–37
52. Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):501–18.
53. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940–4.
54. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: *Mixed Connective Tissue Disease and Antinuclear Antibodies*, Kasukawa R, Sharp G (Eds), Elsevier, Amsterdam 1987. 151-178.
55. Sharp GC, Hoffman RW. Clinical, immunologic, and immunogenetic evidence that mixed connective tissue disease is a distinct entity. *Arthritis Rheum*. 1999 Jan;42(1):190–1; author reply 190-191.
56. Gunnarsson R, Molberg O, Gilboe I-M, Gran JT, PAHNOR1 Study Group. The prevalence and incidence of mixed connective tissue disease: a national multicentre survey of Norwegian patients. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1047–51.
57. Prakash UBS. RESPIRATORY COMPLICATIONS IN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE. *Clinics in Chest Medicine* [Internet]. 1998 Dec 1 [cited 2019 Aug 19];19(4):733–46. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272523105701131>
58. Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med*. 1995;97(4):79, 83, 6 passim.

59. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *The New England journal of medicine*. 2008;358(9):929-39.
60. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(8):799-814.
61. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
62. Fenlon, H. M., Doran, M., Sant, S. M., & Breatnach, E. (1996). High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *American Journal of Roentgenology*, 166(2), 301–307.
63. Filipek MS, Thompson ME, Wang PL, Gosselin MV, L Primack S : Lymphocytic interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus: radiographic and high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging* 2004 ; 19 : 200-3.
64. Min JK, Hong YS, Park SH, Park JH, Lee SH, Lee YS, Kim HH, Cho CS, Kim HY : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 2254-7.
65. Hedgpeth MT, Boulware DW : Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 545-8.
66. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP, 3rd : Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 ; 20 : 159-93.
67. Kinder BW, Shariat C, Collard HR, Koth LL, Wolters PJ, Golden JA, et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung*. 2010 Apr;188(2):143–9.
68. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*. 2010 Aug;138(2):251–6.
69. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*. 2011 Nov;140(5):1292–9.

70. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *EurRespir J*. 2015 Oct;46(4):976–87.
71. Lim JU, Gil BM, Kang HS, Oh J, Kim YH, Kwon SS. Interstitial pneumonia with autoimmune features show better survival and less exacerbations compared to idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2019 Jul 4;19(1):120.
72. Ahmad K, Cottin V. The challenge of criteria for interstitial pneumonia with autoimmune features. *Respir Med*. 2017;127:67.
73. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *EurRespir J*. 2016;47(6):1767–75.
74. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D’Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *The Journal of Rheumatology*. 2005 Dec;32(12):2485-7.
75. Jousse-Joulin S, D’Agostino MA, Nicolas C, Naredo E, Ohrndorf S, Backhaus M, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren’s syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):967–73.
76. Tomassetti S, Piciocchi S, Tantalocco P, Dubini A, Poletti V. The multidisciplinary approach in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a patient case-based review. *European Respiratory Review* 2015; 24:69-77.
77. Levi Y, Israeli-Shani L, Kuchuk M, Epstein Shochet G, Koslow M, Shitrit D. Rheumatological Assessment Is Important for Interstitial Lung Disease Diagnosis. *The Journal of Rheumatology*. 2018 Nov;45(11):1509-1514.
78. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1968-77.
79. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071-2082.

80. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY) : two randomised trials. *Lancet*. 2011;377:1760-1769.
81. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528.
82. Forien M, Ottaviani S. Ultrasound and follow-up of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):531–6.
83. Cornec, D., Devauchelle-Pensec, V., Saraux, A., & Jousse-Joulin, S. Apport de l'échographie des glandes salivaires dans la prise en charge du syndrome de Sjögren : où en sommes-nous ? *La Revue de Médecine Interne*. 2016 ;37(3), 186–194.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ACR/EULAR

#### 2010

##### Critères diagnostiques ACR/EULAR 2010

Devant une polyarthrite rhumatoïde débutante avec synovite objective, des radiographies normales et en l'absence d'un diagnostic d'une autre maladie : diagnostic de PR si le score est  $\geq 6$ .

<b>Type d'atteinte articulaire (0-5)</b>	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
<b>Sérologie (0-3)</b>	
Ni FR ni ACPA	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif (>3 N supérieure)	3
<b>Durée de la synovite (0-1)</b>	
< 6 semaines	0
> 6 semaines	1
<b>Marqueurs de l'inflammation (0-1)</b>	
Ni CRP ni VS élevée	0
CRP ou VS élevée	1

## **ANNEXE 2 : CRITERES ACR/EULAR 2016**

### **Critères ACR/EULAR 2016**

#### **Critères d'entrée**

*Au moins 1 symptôme de syndrome sec oculaire ou buccal parmi :*

- Avez-vous de manière quotidienne sur plus de 3 mois, l'impression d'avoir les yeux secs ?
- Avez-vous régulièrement l'impression d'avoir du sable dans les yeux ?
- Utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois jour ?
- Avez-vous, quotidiennement, la sensation de bouche sèche sur plus de 3 mois ?
- Buvez-vous fréquemment de l'eau pour vous aider à avaler les aliments ?

**Critères d'exclusion :** idem 2002 (sauf médicaments et lymphomes), syndrome des IgG4

## **ANNEXE 3 : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE TROYANOV 2005**

### **Critères diagnostiques de Trojanov 2005**

- Clinique :
  - Début subaigu ou insidieux
  - Faiblesse musculaire proximale symétrique
  - Pas de signes cutanés ni de forme pédiatrique
- Enzymatique : Élévation des enzymes musculaires sériques : CPK, ASAT, ALAT, LDH, aldolases
- E MG : modifications spécifiques myopathiques
- IRM : hypersignaux sur séquence STIR
- Auto-immunité : présence d'anticorps spécifiques des myosites : antisynthétases, anti-Mi2 ou anti-SRP
- Biopsie musculaire :
  - infiltrat périnérotique, et fibres envahies, expression diffuse de HLA classe 1.
  - puis infiltrat inflammatoire de lymphocytes T cytotoxiques CD8 + et de macrophages



## **ANNEXE 4 : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE BOHAN**

**1997**

### **Critères de Bohan modifiés 1997**

Présence de :

- signes cutanés : érythème périorbitaire, péri unguéal ou de la face d'extension des articulations – faiblesse musculaire proximale : atteinte symétrique des muscles des ceintures avec ou sans atteinte pharyngée
- élévation des enzymes musculaires (CPK, aldolases)
- signes électromyographiques : potentiels d'unités motrices courts et polyphasiques, fibrillation et décharges répétées à haute fréquence
- histologie musculaire compatible : nécrose des fibres de type 1 et 2 avec une atrophie et des foyers de régénération associés à des infiltrats inflammatoires mononucléés

Dermatomyosite certaine : signes cutanés + 3 autres.

Dermatomyosite probable : signes cutanés + 2 autres.

Dermatomyosite possible : signes cutanés + 1 autre.

## ANNEXE 5 : CRITERES DE CLASSIFICATION

### ACR/EULAR 2013

# Critères de classification ACR/EULAR 2013

*Diagnostic si au moins 9 points*

Critères	Pondération	Poids
Epaissement de la peau des doigts (le plus élevé des 2 scores)	Totalité du doigt des 2 mains remontant au-dessus des MCP	9
	Totalité des doigts après les MCP	4
	Doigts boudinés	2
Lésion de l'extrémité des doigts	Ulcérations digitales	2
	Cicatrices pulpaire déprimées	3
Télangiectasies		2
Capillaires unguéaux anormaux		2
HTAP et/ou atteinte interstitielle	HTAP	2
	Atteinte interstitielle	2
Syndrome de Raynaud		3
Autoanticorps (anticentromère, anti-topoisomérase I ou III)		3

## **ANNEXE 6 : CRITERES SHARP ET D'ALARCON-SÉGOVIA**

### **Critères de classification selon Alarcon-Segovia 1987**

**Critère sérologique** : présence d'anticorps anti-RNP à un titre élevé (> 1/1600 en hémagglutination, ou > à 1/64 - 1/128 à l'immunofluorescence)

#### **Critères cliniques**

- Œdème/tuméfaction des mains
- Synovite
- Myosite
- Phénomène de Raynaud
- Acrosclérose avec ou sans atteinte sclérodermique proximale

Le diagnostic de connectivite mixte peut être retenu si le critère sérologique et au moins 3 critères cliniques sont remplis (exception faite de la triade tuméfaction des mains-acrosclérose-phénomène de Raynaud, qui nécessite un critère supplémentaire pour permettre la distinction avec une sclérodermie)

## **ANNEXE 7 : CRITÈRES SLICC 2010**

---

### **Critères SLICC 2010**

4 critères parmi les critères cliniques et histologiques (au moins un de chaque) ou le critère histologique rénal en présence de FAN et d'anti-DNA.

#### **Critères cliniques**

- Lupus cutané aigu ou subaigu
- Lupus cutané chronique
- Ulcération nasale et/ou orale
- Alopécie
- Polyarthrite non érosive (au moins deux articulations touchées) et vue par un médecin ou arthralgies inflammatoires avec dérouillage matinal
- Pleurésie ou péricardite
- Atteinte rénale, protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures ou cylindre urinaire, ou hématurie
- Atteinte neurologique : convulsion, psychose, mononévrite multiple, myélite, neuropathie crânienne ou périphérique, encéphalite
- Anémie hémolytique
- Leucopénie inférieure à 4 000/mm<sup>3</sup> (au moins une fois) ou lymphopénie inférieure à 1 000/mm<sup>3</sup> (au moins une fois)
- Thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup> (au moins une fois)

#### **Critères immunologiques**

- Présence d'un titre anormal de facteur antinucléaire recherché par un test de référence
- Présence d'anti-DNA à un taux significatif
- Présence d'anti-Sm
- Présence d'anticorps antiphospholipides : soit sérologie syphilitique dissociée positive à 2 déterminations à 6 mois d'écart, soit
- anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardioline et IgG et/ou IgM, soit anticorps antiBeta2GP1
- Baisse du complément, soit C3 bas soit C4 bas soit CH50 bas
- Test de Coombs direct positif en absence d'anémie hémolytique

**Critère histologique** : présence d'une lésion rénale de néphrite lupique.

# **ANNEXE 8 : CRITÈRES DE CLASSIFICATION DES IPAF**

**2015**

TABLE 1 Classification criteria for "interstitial pneumonia with autoimmune features"

1. Presence of an interstitial pneumonia (by HRCT or surgical lung biopsy) *and*,
2. Exclusion of alternative aetiologies *and*,
3. Does not meet criteria of a defined connective tissue disease *and*,
4. At least one feature from at least two of these domains:
  - A. Clinical domain
  - B. Serologic domain
  - C. Morphologic domain

**A. Clinical domain**

1. Distal digital fissuring (*i.e.* "mechanic hands")
2. Distal digital tip ulceration
3. Inflammatory arthritis *or* polyarticular morning joint stiffness  $\geq 60$  min
4. Palmar telangiectasia
5. Raynaud's phenomenon
6. Unexplained digital oedema
7. Unexplained fixed rash on the digital extensor surfaces (Gottron's sign)

**B. Serologic domain**

1. ANA  $\geq 1:320$  titre, diffuse, speckled, homogeneous patterns *or*
  - a. ANA nucleolar pattern (any titre) *or*
  - b. ANA centromere pattern (any titre)
2. Rheumatoid factor  $\geq 2\times$  upper limit of normal
3. Anti-CCP
4. Anti-dsDNA
5. Anti-Ro (SS-A)
6. Anti-La (SS-B)
7. Anti-ribonucleoprotein
8. Anti-Smith
9. Anti-topoisomerase (Scl-70)
10. Anti-tRNA synthetase (*e.g.* Jo-1, PL-7, PL-12; others are: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. Anti-PM-Scl
12. Anti-MDA-5

**C. Morphologic domain**

1. Suggestive radiology patterns by HRCT (see text for descriptions):
  - a. NSIP
  - b. OP
  - c. NSIP with OP overlap
  - d. LIP
2. Histopathology patterns or features by surgical lung biopsy:
  - a. NSIP
  - b. OP
  - c. NSIP with OP overlap
  - d. LIP
  - e. Interstitial lymphoid aggregates with germinal centres
  - f. Diffuse lymphoplasmacytic infiltration (with or without lymphoid follicles)
3. Multi-compartment involvement (in addition to interstitial pneumonia):
  - a. Unexplained pleural effusion or thickening
  - b. Unexplained pericardial effusion or thickening
  - c. Unexplained intrinsic airways disease<sup>#</sup> (by PFT, imaging or pathology)
  - d. Unexplained pulmonary vasculopathy

HRCT: high-resolution computed tomography; ANA: antinuclear antibody; NSIP: non-specific interstitial pneumonia; OP: organising pneumonia; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; PFT: pulmonary function testing. <sup>#</sup>: includes airflow obstruction, bronchiolitis or bronchiectasis.

# ANNEXE9 :PROTOCOLE FIBROSE PULMONAIRE / ECHOGRAPHIE ARTICULAIRE

## Protocole Fibrose pulmonaire/ écho articulaire

Etiquette patient

Année du diagnostic :

Tabac : non  oui  Paquets-années :.....

Exposition toxique professionnelle : oui  non

Si oui préciser :.....

Exposition antigénique pour PHS: oui  non

Si oui préciser :.....

Atcd familial de PID: oui  non  Si oui

préciser :.....

### Atteinte pulmonaire

Dyspnée grade NYHA : 0  1  2  3  4

### Scanner thoracique

UIP certaine  possible  incompatible

**Biopsie pulmonaire** oui  non

UIP certaine  probable

possible  incompatible

### Diagnostic retenu en RCP

FPI  Autre :.....

### EFR et Gaz du Sang

CVF : .....ml .....%pred.

VEMS : .....ml .....%pred.

VEMS/CVF : .....%

DLCO : .....%pred.

PaO2: .....mmHg PaCO2: .....mmHg

PAPs ECHO: .....mmHg non mesurable

### Biologie

CRP : .....mg/L yglobulines : .....g/L

CPK : .....UI

### Immuno

Facteur Rhumatoïde : .....

Anti-CCP : .....

AAN : .....

Anti ECT : .....

ANCA : .....

Autres Ac :

.....  
.....

### Gougerot :

#### Sècheresse buccale

subjective : oui  non

débit salivaire : ..... mL/min non fait

#### Sècheresse oculaire

subjective : oui  non

test de Schirmer : non fait

Œil Dt : .....mm/5min Œil G : .....mm/5min

**BGSA** : oui  non

Grade Chisholm : 0  1  2  3  4

### Partie locomoteur

Arthralgies : oui  non

Atcd / actuel

NAD : (cf dessin)

Gonflement articulaire : oui  non

Atcd / actuel

NAG : (cf dessin)

Myalgies : oui  non

Atcd / actuel

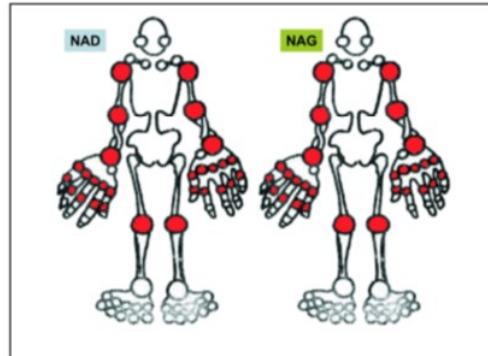
Déficit moteur

Raynaud : oui  non

Pyrosis : oui  non

Signes cutanés de connectivite : oui  non

sd sec : oui  non



#### Echographie articulaire mains et pieds

(Synovite : HS  $\geq 2$  et/ou Doppler  $\geq 1$ )

Nombre de synovite :

Nombre de ténosynovite :

Erosions : oui  non

Nombre :



#### Echographie des glandes salivaires

(Aspect de sjogren grade > 1)

Parotide G : oui  non

Parotide D : oui  non

GSM G : oui  non

GSM D : oui  non

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



**KHALECHE SARAH**

**Intérêt d'une approche pneumo-rhumatologique dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des pneumopathies interstitielles diffuses**

Thèse Médecine Spécialisée

2019

N° : 2019ANTI0435

Mots clés : Pneumopathie interstitielle diffuse, connectivite.

**RESUME :**

***Objectif :***

La recherche d'une maladie auto-immune (MAI) est essentielle lors de l'exploration d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID). La découverte d'une MAI (polyarthrite rhumatoïde (PR), myosites, sclérodermies, lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), vascularite à ANCA...) peut conditionner la prise en charge thérapeutique. En effet, les PID associées aux MAI ont le plus souvent un meilleur pronostic que les formes idiopathiques du fait d'une potentielle réponse aux immunosuppresseurs. Cependant, certaines PID ont des signes cliniques et/ou biologiques frustrés de MAI sans en remplir les critères de classification. Ces formes sont appelées : PID avec manifestations auto-immunes ou IPAF pour les anglo-saxons. L'objectif de ce travail est de déterminer si une enquête rhumatologique systématique peut être utile dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des PID et de leurs maladies sous-jacentes.

***Méthode :***

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique conduite au CHU Bichat-Claude Bernard à Paris. Ont été consécutivement inclus les patients hospitalisés en pneumologie pour exploration d'une PID avec ou sans symptomatologie articulaire.

Pour chaque patient, étaient réalisées : 1) une **évaluation pneumologique** : interrogatoire, examen clinique, bilan immunologique large (anticorps de PR, de sclérodermie, anticorps spécifiques des myosites, ANCA, lupus et antigènes solubles), explorations fonctionnelles respiratoires, scanner thoracique, recherche de syndrome sec; et 2) une **évaluation rhumatologique** : recherche de signes cliniques de connectivite, un examen articulaire à la recherche de synovite, une échographie articulaire mains et pieds à la recherche de synovite, ténosynovite ou d'érosions et une échographie des glandes salivaires (parotides et sous-mandibulaires) à la recherche de signes évocateur de SGS.

***Résultats :***

Entre mars 2018 et juin 2019, 100 patients (âge moyen  $\pm$  ET :  $66,6 \pm 13,6$  ans, 47% de femmes, et 53% de fumeurs) ont été analysés. Des arthralgies étaient observées chez 52 patients. Parmi les 100 patients avec PID, 42 n'avaient ni MAI ni pathologie mécanique. Parmi les 58 patients restants avec plainte rhumatologique, 19 avaient une pathologie mécanique isolée sans critère de MAI. Les 39 patients restants avaient une pathologie auto-immune : PR isolée (n=16), SGS isolé (n=10), PR associé à un SGS (n=3), syndrome des anti-synthétase associé à une PR et/ou SGS (n=4) classique, autres MAI (n=6). Parmi ces 39 patients, l'expertise rhumatologique a permis de confirmer un diagnostic de MAI chez 15 patients et de suggérer un diagnostic de MAI chez 20 patients. L'échographie articulaire a permis de mettre en évidence une synovite, une ténosynovite ou une érosion chez respectivement, 37, 13 et 17 patients. L'échographie des glandes salivaires a montré des signes évocateurs de SGS chez 13 patients. Sur le plan thérapeutique, une modification thérapeutique a été suggéré chez 21 patients et validée par les pneumologues pour 20 patients. Il s'agissait d'indication de biothérapie dans tous les cas pour une atteinte rhumatologique isolée ou mixte pneumo-rhumatologique. Quatre autres patients ont eu une indication de biothérapie posée seulement par les pneumologues pour une indication uniquement pulmonaire.

***Conclusion :***

Les plaintes rhumatologiques sont fréquentes chez les patients avec PID. Le rhumatologue peut éliminer certains diagnostics de pathologies dégénératives pouvant mimer une MAI mais peut aussi aider au diagnostic positif de ces maladies. Enfin, sur le plan thérapeutique, l'expertise rhumatologique peut favoriser une meilleure prise en charge thérapeutique de par l'analyse articulaire plus fine et de par sa maîtrise d'une large gamme de biothérapies. Une approche pneumo-rhumatologique systématique paraît donc utile dans la démarche diagnostique et thérapeutique d'une PID et de sa MAI sous-jacente.

**JURY :** Président : M. DIEUDE P.  
Directeur de thèse : M. OTTAVIANI S.  
Membres : M. DEBANDT M.  
M. CRESTANI B.