

Pneumopathie interstitielle dans la polyarthrite rhumatoïde: nouvelles données génétiques et perspectives thérapeutiques

Drs FLORE VALERIO^a, CÉCILE DACCORD^b, IGOR LETOVANEC^c, Pr THOMAS HÜGLE^a et Dr ROMAIN LAZOR^b

Rev Med Suisse 2019; 15: 536-41

La pneumopathie interstitielle diffuse compte parmi les manifestations extra-articulaires les plus fréquentes de la polyarthrite rhumatoïde (PR), et elle est un facteur important de morbidité et de mortalité. Elle reste toutefois mal comprise du point de vue physiopathologique et sa prise en charge est difficile, faute de traitements efficaces et de directives internationales. L'identification récente de variants génétiques et de mutations similaires à ceux observés dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), une maladie touchant exclusivement le poumon, offre de nouvelles perspectives de compréhension de la pneumopathie interstitielle associée à la PR. Par ailleurs, les nouveaux traitements antifibrotiques disponibles pour la FPI (pirféridone et nintédanib) pourraient s'avérer aussi utiles dans la pneumopathie interstitielle associée à la PR. Des études sont en cours pour le déterminer.

Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: new genetic data and therapeutic perspectives

Diffuse interstitial lung disease (ILD) is one of the most frequent extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA) and is an important factor of morbidity and mortality. However, the physiopathological mechanisms underlying RA-associated ILD remain poorly understood, and disease management is difficult in the absence of effective treatments and international guidelines. The recent identification of genetic variants and mutations similar to those observed in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a disease affecting exclusively the lung, provides new insights into the understanding of RA-associated ILD. Furthermore, new antifibrotic drugs approved for the treatment of IPF, including pirfenidone and nintedanib, could also prove to be effective for RA-associated ILD. Studies are ongoing to confirm this hypothesis.

PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) sont un groupe hétérogène de maladies se caractérisant par une inflammation et/ou une fibrose du parenchyme pulmonaire de degré variable. Leur classification repose sur des critères étiologiques, radiologiques et histopathologiques. Selon leur étiologie, on distingue

ainsi les PID idiopathiques, médicamenteuses, environnementales, familiales (génétiques), et en lien avec les connectivites, dont la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les PID liées aux connectivites, tout comme les PID idiopathiques, peuvent être classées en différents types histopathologiques, auxquels correspondent des aspects radiologiques caractéristiques au CT-scan thoracique à haute résolution.

La précision diagnostique est fondamentale dans la prise en charge d'une PID en raison de différences pronostiques et thérapeutiques selon l'entité concernée. La démarche diagnostique s'appuie sur une confrontation multidisciplinaire clinico-radio-pathologique. Toutefois, des PID de différentes causes peuvent se manifester de manière identique sur le plan radiologique ou histologique, et une même cause (par exemple la PR) peut être associée à différents types de PID.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE

Bien que significative en termes de fréquence et de morbidité, la PID associée à la PR n'a reçu que peu d'attention jusqu'ici, et ses mécanismes physiopathologiques sont encore mal compris. Quels patients atteints de PR vont développer une PID? Comment la détecter précocement? Il n'existe actuellement aucune stratégie ni recommandation de dépistage.

Plusieurs études ont montré qu'une PID cliniquement significative s'observe chez 10-14% des patients atteints de PR.¹ Sous-estimée par la radiographie thoracique, la PID est détectée chez au moins 30% des patients au CT-scan thoracique, et une progression radiologique survient dans environ 50% des cas.² La présence d'une PID cliniquement significative augmente la morbidité et la mortalité des patients atteints de PR, avec une survie médiane de 3 ans comparée à 10 ans en l'absence de PID.³

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, comme un âge avancé, le sexe masculin, un tabagisme actif ou ancien, la présence d'anticorps antipeptide cyclique citrulliné (anti-CCP) ou de facteur rhumatoïde (FR).⁴ Cependant, il n'est actuellement pas possible de prédire le risque individuel de développer une PID ni le risque de progression vers une atteinte cliniquement significative chez un patient atteint de PR. La temporalité entre la survenue des atteintes articulaire et pulmonaire est variable avec, dans une étude, un délai médian de 4,9 ans entre le diagnos-

^a Service de rhumatologie, Département de l'appareil locomoteur, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Service de pneumologie, Département de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne, ^c Institut universitaire de pathologie, CHUV, 1011 Lausanne romain.lazor@chuv.ch



- ✓ Haut dosage
- ✓ Très bonne résorption¹
- ✓ Goût agréable

Pour des nuits relaxantes sans crampes aux mollets

Simplement tous les jours

admis par
les caisses*

Magnesiocard®

BioMed®

Biomed AG CH-8600 Dübendorf
Tél +41 (0)44 802 16 16
Fax +41 (0)44 802 16 00
biomed@biomed.ch
www.biomed.ch

Information professionnelle abrégée Magnesiocard® (préparation de magnésium)

C: Magnesii aspartatis hydrochloridum. **I:** Carence en magnésium, troubles du rythme cardiaque, besoins accrus liés à la pratique sportive de haut niveau et pendant la grossesse, éclampsie et pré-éclampsie, tétanie et crampes dans les mollets. **P:** 4.5 mg magnésium par kg de poids corporel / 10-20 mmol magnésium par jour, en 1-3 prises orales selon la forme d'administration (granulés, comprimés effervescents, comprimés pelliculés). **CI:** Hypersensibilité à un composant du médicament, Magnesiocard 7.5 mmol: ne pas les utiliser pour des patients souffrant d'une phénylcétonurie. **P:** Troubles de la fonction rénale, l'administration concomitante des tétracyclines. **EI:** Occasionnellement: troubles gastro-intestinaux. **E:** Comprimés pelliculés (2.5 mmol) 50, 100; granulés (5 mmol) citron et granulés (5 mmol) orange 20*, 50; comprimés effervescents (7.5 mmol) 20*, 60; granulés (10 mmol) grapefruit et granulés (10 mmol) orange 20*, 50*; ampoules i.v. (10 ml) 10. **Cat. B.** Pour des informations détaillées, voir: www.swissmedicinfo.ch. © Biomed AG, 03.2017. All rights reserved.

¹Classen, H.G. et al. Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die Resorption von Magnesium als Sulfat, Chlorid, Aspartat und Aspartat-Hydrochlorid aus dem Magen-Darm-Trakt. *Arzneim.-Forsch.*, 23, 267-271, 1973.

*admis par les caisses-maladie

tic de PR et l'apparition de la PID.⁵ L'atteinte pulmonaire peut cependant parfois précéder l'atteinte articulaire.⁶ Il n'est pas établi que le contrôle de l'atteinte articulaire influence le cours de la PID.

La présentation clinique de la PID dans la PR est aspécifique, le plus souvent caractérisée par une toux sèche et une dyspnée d'effort, mais ces symptômes peuvent avoir des causes diverses chez ces patients souvent polymorbides. L'examen clinique est caractérisé par des râles crépitants fins aux bases pulmonaires. Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent en évidence un syndrome restrictif ainsi qu'un trouble de diffusion.

Le CT-scan thoracique est l'examen de choix pour le diagnostic d'une PID. La corrélation entre le diagnostic radiologique par CT-scan et l'histopathologie est relativement bonne dans la PR.⁷ En pratique, en cas de suspicion clinique, il est recommandé de réaliser des fonctions pulmonaires avec spirométrie, pléthysmographie et mesure du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO), ainsi qu'un CT-scan thoracique en coupes fines haute résolution. Une biopsie pulmonaire est rarement indiquée et n'est réservée qu'à des situations particulières.

Dans la PR, plusieurs entités (*patterns*) histopathologiques peuvent se rencontrer (**tableau 1**). L'entité appelée pneumopathie interstitielle commune (PIC, en anglais *usual interstitial pneumonia*) est observée le plus fréquemment (44-66%), suivie de la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS, en anglais *nonspecific interstitial pneumonia*) (24-44%). On trouve jusqu'à 12% de formes mixtes, et d'autres entités sont beaucoup plus rares.⁴ Le pronostic de la PIC dans la PR est mauvais, similaire à celui de la fibrose pulmonaire idiopathique et moins bon que le type PINS (survie médiane de 3,2 ans versus 6,6 ans).⁸

Dans la PIC associée à la PR, l'évolution spontanée est hétérogène avec généralement un décours insidieux pouvant s'étendre sur plusieurs années, mais aussi des évolutions rapidement progressives (< 1 mois) appelées «exacerbations aiguës» chez

environ un tiers des patients, et associées à une mortalité d'environ 60%.⁹ L'évolution de la maladie est imprévisible au moment du diagnostic.

FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE COMME MODÈLE DE COMPRÉHENSION DE LA PIC ASSOCIÉE À LA PR

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une PID rare (prévalence 1,25 à 63 /100 000), mais c'est la plus fréquente et la plus sévère des PID idiopathiques. Elle touche exclusivement le poumon et se caractérise par un aspect de PIC à l'histopathologie. L'évolution est progressive et de mauvais pronostic, avec une survie médiane de seulement 3 ans sans traitement.¹⁰ Le diagnostic se fait par exclusion de causes déterminées de PID et s'appuie sur des critères stricts, radiologiques et parfois histologiques.¹¹ Si certains critères (définis par des directives internationales) sont réunis, un diagnostic de PIC peut être retenu avec un bon degré de certitude sur la base de l'imagerie seule.

Les mécanismes physiopathologiques de la FPI restent incomplètement élucidés. A l'heure actuelle, la maladie est comprise comme résultant de lésions répétées d'un épithélium alvéolaire vulnérable par des agents externes (tabac, virus, microaspirations de liquide gastrique, agents inhalés, etc.) déclenchant des mécanismes de réparation excessive et aboutissant à une fibrogenèse responsable de la destruction progressive du parenchyme pulmonaire. La vulnérabilité de l'épithélium alvéolaire est attribuée à divers facteurs endogènes dont une prédisposition génétique à la sénescence cellulaire incluant un raccourcissement des télomères, des troubles de la clairance mucociliaire,¹² ou une sécrétion anormale de surfactant.^{13,14} Sur le plan environnemental, le tabagisme est un facteur de risque avéré, tout comme l'exposition à certaines poussières.^{15,16} Des prédispositions génétiques ont été identifiées dans les formes familiales (5-10%) et sporadiques de FPI. Il est intéressant de noter que dans les formes familiales de FPI, la PID peut s'exprimer de manière variable au sein d'une même famille en termes de pénétrance et de type histopathologique, suggérant l'influence d'autres facteurs, notamment environnementaux.

La FPI peut servir de modèle de compréhension de la PIC associée à la PR. En effet, ces 2 entités ont des similitudes en termes de facteurs de risque (sexe masculin, âge, tabagisme) et de pronostic (**tableau 2**). Comme dans la FPI, l'aspect de PIC est identifiable au CT-scan thoracique si les critères sont réunis (**figure 1**). A la différence de la FPI, la PIC associée à la PR comporte néanmoins une certaine degré d'inflammation lympho-

TABLEAU 1 Différents types de PID pouvant survenir dans la PR

PID: pneumopathie interstitielle diffuse; PR: polyarthrite rhumatoïde.

- Pneumopathie interstitielle commune
- Pneumopathie interstitielle non spécifique
- Pneumopathie organisée
- Pneumopathie interstitielle lymphoïde
- Pneumopathie interstitielle aiguë (dont l'histopathologie correspond au dommage alvéolaire diffus)

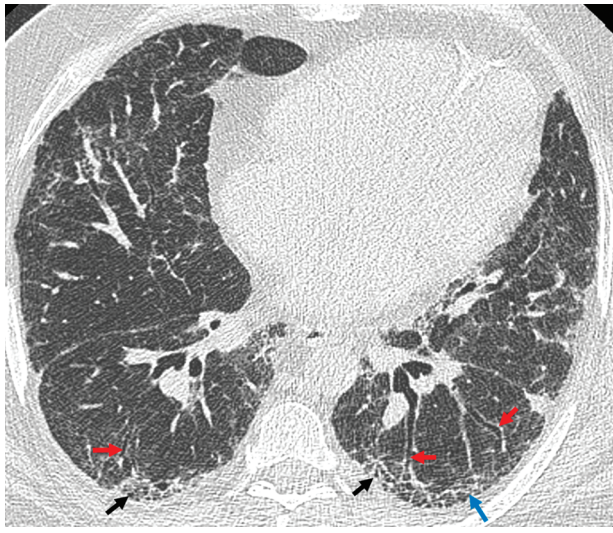
TABLEAU 2 Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et pneumopathie interstitielle commune (PIC) associées à la PR

FR: facteur rhumatoïde. Anti-CCP: anticorps antipeptide cyclique citrulliné.

	Facteurs de risque	Pronostic	Variants ou mutations génétiques	Traitements actuels
FPI	Sexe masculin, âge > 60 ans, tabac	Variable, mais défavorable	MUC5B, TOLLIP, IL1RN, IL8, FAM13A, TLR3, DSP, OBFC1, MUC2, ATP11A, MDGA2, MAPT, SPPL2C, DPP9, TGFB1, TP53, CDKN1A, IVD, LRRC34, AKAP13, HLA-DRB1, TERT, TERC, RTEL1, PARN, DKC1, TINF2, SFTPC, SFTPA2, ABCA3	Antifibrotiques (immunosuppresseurs contre-indiqués!)
PIC dans la PR	Sexe masculin, âge > 60 ans, tabac, FR ou anti-CCP	Variable, mais défavorable	MUC5B, TERT, RTEL1, PARN, SFTPC	Immunosuppresseurs

FIG 1	CT-scan thoracique dans une PIC associée à la PR
--------------	---

Atteinte interstitielle de topographie sous-pleurale avec présence de réticulations (flèche bleue) associées à des bronchiectasies de traction (flèches rouges) et un aspect de fibrose en rayon de miel avec lésions kystiques sous-pleurales (flèches noires).



cytaire CD4+ à l'histopathologie pulmonaire (figure 2).⁴ Les modalités de prise en charge sont aussi différentes à l'heure actuelle (voir plus loin).

FACTEURS GÉNÉTIQUES

Dans la FPI, le facteur génétique de susceptibilité principal est représenté par un polymorphisme du gène codant pour la mucine 5B (*MUC5B*) ainsi que, plus rarement, par des mutations dans des gènes codant pour un groupe d'enzymes appelées télomérases. L'identification récente de facteurs de susceptibilité génétique communs à la FPI et la PID associée à la PR suggère des mécanismes pathogéniques similaires.

MUC5B

Près de 50% des patients atteints de FPI (34% des formes familiales et 38% des formes sporadiques) sont porteurs d'un variant (rs35705950) dans le gène du promoteur *MUC5B* alors que ce variant n'est présent que chez 10-20% de la population générale.¹⁷ Ce variant est caractérisé par un gain de fonction de la mucine 5B. Il est associé à un risque multiplié par 20 de développer une FPI chez les homozygotes et par un facteur 9 chez les hétérozygotes.¹⁷ Ce variant a également été associé à un risque augmenté d'atteinte interstitielle pulmonaire sub- ou pauciclinique visible au scanner thoracique dans une cohorte de population générale.¹⁸

Les mucines sont des protéines glycosylées qui représentent une part importante de la composition du surfactant et interviennent dans les processus de défense et de clairance mucociliaire. *MUC5B* est exprimé au niveau des voies aériennes distales et de l'épithélium métaplasique recouvrant les kystes en rayons de miel caractéristiques de la FPI. Il est surexprimé

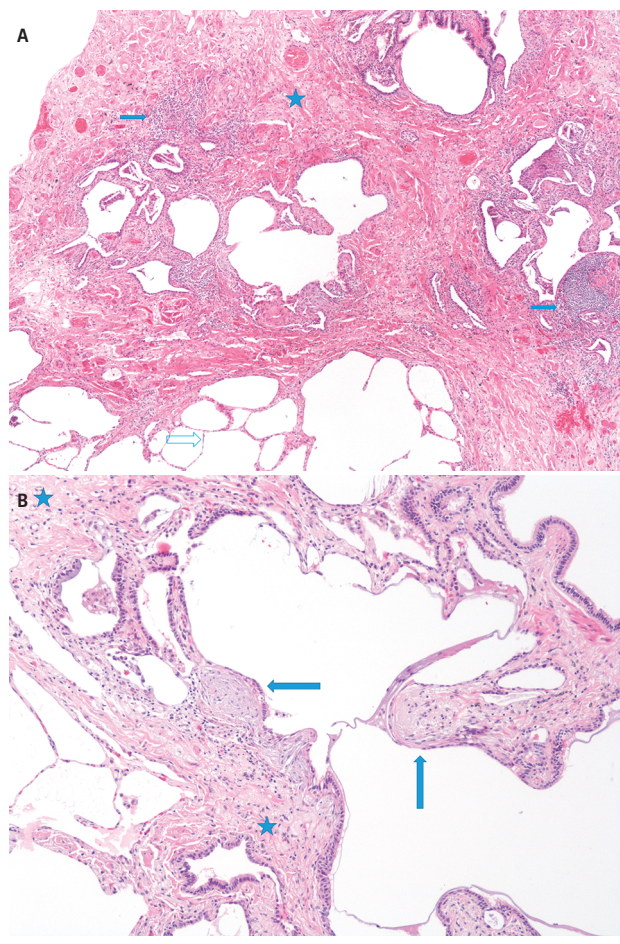
chez les porteurs sains du variant rs35705950, mais également chez les patients avec une FPI non porteurs de cet allèle.

Ce variant est fréquent dans la population générale (10-20% dans la population européenne). Au contraire de nombreuses pathologies rares associées à des variants rares à forte pénétrance, il semble que sa prévalence élevée au sein de plusieurs populations représente une sélection positive conférant peut-être un avantage en termes de résistance aux infections ou de réparation tissulaire. Il est également, et de manière paradoxale, associé à un meilleur pronostic de la FPI chez les patients porteurs comparativement aux non-porteurs, pour des raisons encore mal comprises.¹⁹

Bien qu'il soit associé à un risque cliniquement significatif de développer une FPI, la fréquence élevée du variant rs35705950 dans la population générale comparée à la faible incidence de la FPI suggère que d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux jouent un rôle dans le développement de la maladie.

FIG 2	Biopsie pulmonaire dans une PIC associée à la PR
--------------	---

A. Atteinte pulmonaire hétérogène avec des plages de parenchyme préservé (partie inférieure de l'image, flèche vide) et des plages fortement remaniées et fibrosées (étoile) comportant des infiltrats lymphoïdes en partie folliculaires (flèches pleines). Hématoxyline-éosine 40x; B. Parenchyme pulmonaire remanié avec fibrose dense ancienne (étoiles) et foyers fibroblastiques constitués de myofibroblastes et de tissu conjonctif «jeune» myxoïde (flèches). Hématoxyline-éosine 100x.



Deux études récentes ont montré que, chez les patients atteints de PR, le variant rs35705950 dans le gène du promoteur *MUC5B* était présent chez environ 30% de ceux avec PID mais seulement 10-13% de ceux sans PID et des contrôles sains. Les porteurs du variant présentaient un risque 3 fois plus élevé de développer une PID par rapport aux non-porteurs (OR 3,1, IC 95%: 1,8-5,4). Cette association restait significative après correction pour l'âge, le sexe et le tabac, et ceci dans plusieurs groupes ethniques à l'exception des patients asiatiques.^{20,21} Le statut sérologique (FR et anti-CCP) des patients avec PR (n = 1234) dans le bras exploratoire n'est pas précisé par les auteurs. Il est intéressant de noter que ce variant n'est pas associé à un risque de PID chez les patients atteints de sclérodémie^{22,23} et semble spécifiquement associé à une atteinte de type PIC dans la PR,²⁰ et non à d'autres types de PID. Ce variant n'a également jamais été identifié comme facteur de risque de PR dans les études pangénomiques, une densité de génotypage insuffisante dans cette région pouvant être l'une des explications.

Téломérase

Les télomères composent l'extrémité des chromosomes et sont constitués de séquences répétées d'ADN non codant servant à éviter la perte de matériel génétique au cours des cycles répétés de division cellulaire. Les enzymes TERT (*telomerase reverse transcriptase*) et TERC (*telomerase RNA component*) jouent un rôle-clé dans le maintien de l'intégrité des télomères. Plusieurs maladies génétiques de présentation clinique variable constituent un spectre syndromique caractérisé par des télomères courts consécutifs à une perte de la fonction télomérase. Parmi ces maladies appelées téloméropathies, des formes autosomiques dominantes ont été identifiées chez des patients atteints de dyskératose congénitale, une maladie génétique rare caractérisée par une insuffisance médullaire précoce, des manifestations muco-cutanées et une fibrose pulmonaire dans 20% des cas. Sur le plan phénotypique, on peut observer au sein d'une même famille atteinte de téloméropathie un phénomène d'anticipation génétique, à savoir une expression clinique plus précoce d'une génération à l'autre, avec des manifestations multi-organiques en lien avec un processus fibrotique global (cirrhose, diabète), corrélé à une réduction de la taille des télomères.^{12,24}

Des mutations dans plusieurs gènes impliqués dans la maintenance des télomères (*TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *PARN*) ont été identifiées dans des formes familiales (10% des cas) ou sporadiques (1-3% des cas) de FPI. De plus, les télomères sont en moyenne plus courts chez les patients atteints de FPI que chez les contrôles sains, sans qu'une mutation dans les gènes des télomérases ne soit nécessairement présente.²⁴ Cela suggère un rôle de la sénescence physiologique du poumon et pourrait expliquer l'âge souvent avancé (> 65 ans) de survenue de la FPI dans les formes non familiales.

Une étude publiée en 2017 a également identifié des mutations dans les gènes *TERT*, *RTEL1*, et *PARN* chez 12% des patients avec une PR et une PID.²⁵ Ces patients ont aussi des télomères significativement plus courts que les contrôles, comme dans la FPI.^{21,25} Ces données suggèrent que les gènes impliqués dans la FPI peuvent aussi constituer un facteur prédisposant au développement d'une PID dans la PR. Par ailleurs, une association entre les mécanismes immunologiques de la PR et une insuffisance de la fonction télomérase a été expérimentalement

démonstrée en 2009,²⁶ et une méta-analyse de neuf études a montré une association entre télomères courts et PR, en particulier chez les patients porteurs de l'épitope partagé HLA-DRB1.²⁷

Dans l'ensemble, ces nouvelles données génétiques laissent entrevoir de nouvelles possibilités de dépister précocement les patients à risque de développer une PID dans la PR, de réaliser chez eux une surveillance ciblée afin de détecter la maladie à un stade précoce, et d'instaurer plus rapidement un traitement.²⁸

NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES DANS LA PID ASSOCIÉE À LA PR

Il n'existe actuellement aucune recommandation d'intervention thérapeutique pour la PID associée à la PR. La prise en charge est aussi compliquée par le fait que plusieurs traitements de la PR à visée articulaire ont été associés à un risque de développer une PID et/ou d'en aggraver l'évolution.

En l'absence d'études randomisées, les modalités de traitement de la PID dans la PR ne sont pas standardisées et reposent sur des recommandations d'experts. Une PID cliniquement significative, c'est-à-dire symptomatique ou associée à une atteinte fonctionnelle, constitue généralement une indication à débiter un traitement. La sévérité, le mode de présentation (aigu, sub-aigu, chronique) et le type de PID sont d'autres paramètres à considérer, ainsi que le rapport risque/bénéfice dans le contexte des comorbidités et autres traitements en cours.

Les corticostéroïdes (prednisone 0,5 mg/kg/jour initialement), associés à des agents d'épargne cortisonique comme l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil sont généralement proposés.²⁹ Dans une étude rétrospective de 84 patients ayant une PIC associée à une PR, une amélioration ou une stabilité de la maladie a été observée chez 50% sous glucocorticoïdes associés ou non à un autre immunosuppresseur.³⁰ Les immunosuppresseurs continuent donc d'être utilisés dans la PID associée à la PR, alors que leur usage est désormais contre-indiqué dans la FPI, après la démonstration de leur effet délétère dans une étude randomisée.³¹ Quelques données récentes suggèrent que le rituximab³² et le tocilizumab³³ pourraient aussi constituer des options thérapeutiques visant à contrôler à la fois l'atteinte articulaire et la PID dans la PR, mais elles nécessitent d'être confirmées.

Depuis quelques années, deux nouveaux médicaments agissant sur la fibrogenèse sont disponibles pour traiter la FPI, la pirfénidone et le nintédanib. La pirfénidone (Esbriet) a des propriétés antifibrotiques, anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Le nintédanib (Ofev) est un inhibiteur intracellulaire de plusieurs tyrosine kinases. Ces deux médicaments, d'efficacité comparable, permettent de ralentir d'environ 50% le déclin de la capacité vitale forcée dans la FPI et réduisent également la mortalité.^{34,35} Dès lors se pose la question d'utiliser par analogie les nouveaux traitements de la FPI dans la PIC associée à la PR. Un modèle murin de PID dans la PR suggère un rôle bénéfique du nintédanib sur la fibrose pulmonaire.³⁶ Un cas de PIC associée à la PR stabilisé sous nintédanib a également été rapporté.³⁷ Plusieurs études de phases II et III sont en cours dans l'évaluation d'agents antifibrotiques dans les PID liées aux connectivités (incluant la PR) et apporteront des éléments de réponse.

CONCLUSIONS

La découverte qu'un variant du gène *MUC5B* et des mutations des gènes du complexe télomérase sont présents chez des patients atteints de PID dans la PR offre de nouvelles perspectives pour le dépistage précoce de cette complication grave. Par ailleurs, les études en cours sur l'efficacité des anti-fibrotiques dans les PID associées aux connectivites pourraient

apporter de nouvelles possibilités de prise en charge. Ces perspectives diagnostiques et thérapeutiques devraient modifier l'itinéraire clinique des patients atteints de PR au cours des prochaines années.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

- Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372-8.
- Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168:159-66.
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91.
- Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1544-54.
- Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:344-50.
- Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:528-35.
- Assayag D, Elicker BM, Urbana TH, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology* 2014;270:583-8.
- Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35:1322-8.
- Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open* 2013;3:e003132.
- Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017;389:1941-52.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-e68.
- Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Lancet Respir Med* 2014;2:416-28.
- Korfei M, Ruppert C, Mahavadi P, et al. Epithelial endoplasmic reticulum stress and apoptosis in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:838-46.
- Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009;84:52-9.
- Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-8.
- Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005;49:259-65.
- Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common *MUC5B* promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;364:1503-12.
- Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, et al. *MUC5B* promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2013;368:2192-200.
- Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, et al. Association between the *MUC5B* promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA* 2013;309:2232-9.
- Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al. *MUC5B* promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2018;379:2209-19.
- * Newton CA, Oldham JM, Ley B, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J* 2019 (in press).
- Borie R, Crestani B, Dieude P, et al. The *MUC5B* variant is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with systemic sclerosis interstitial lung disease in the European caucasian population. *PLoS One* 2013;8:e70621.
- Stock CJ, Sato H, Fonseca C, et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax* 2013;68:436-41.
- ** Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet* 2012;13:693-704.
- Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;49: 1602314.
- Fujii H, Shao L, Colmegna I, Goronzy JJ, Weyand CM. Telomerase insufficiency in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:4360-5.
- Lee YH, Bae SC. Association between shortened telomere length and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol* 2018;77:160-7.
- ** Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating genomics into management of fibrotic interstitial lung disease. *Chest* 2019 (in press).
- Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63 (Suppl 5):v1-58.
- Song JW, Lee HK, Lee CK, et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013;30:103-12.
- Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
- Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1348-57.
- Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G, Colaci M, Sandri G, Ferri C. Tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung diseases: a case series. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:342.
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
- Redente EF, Aguilar MA, Black BP, et al. Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;314:L998-L1009.
- Kakuwa T, Izumi S, Sakamoto K, Suzuki T, Iikura M, Sugiyama H. A successful treatment of rheumatoid arthritis-related interstitial pneumonia with nintedanib. *Respir Med Case Rep* 2019;26:50-2.

* à lire

** à lire absolument