

Pneumopathies interstitielles de la Polyarthrite Rhumatoïde et de ses traitements

**Docteur Armelle SCHULLER
Collège de pathologie respiratoire
Strasbourg le 14 avril 2012**

Atteintes respiratoires et PR

- **Fréquentes:**

- 30 à 50% des patients PR avec lésion pulmonaire sur TDM¹
 - Mais 2/3 asymptomatique
- 120 000 patients en France

- **Graves:**

- Responsables de 10 à 20% des décès
- 2^{ème} cause de décès
 - Après les problèmes cardio-vasculaires

- **Diagnostic tardif:**

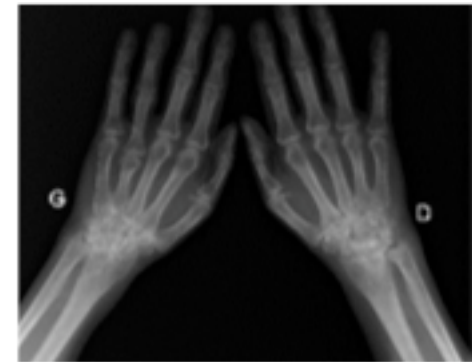
- Dyspnée quand atteinte pulmonaire bien avancée



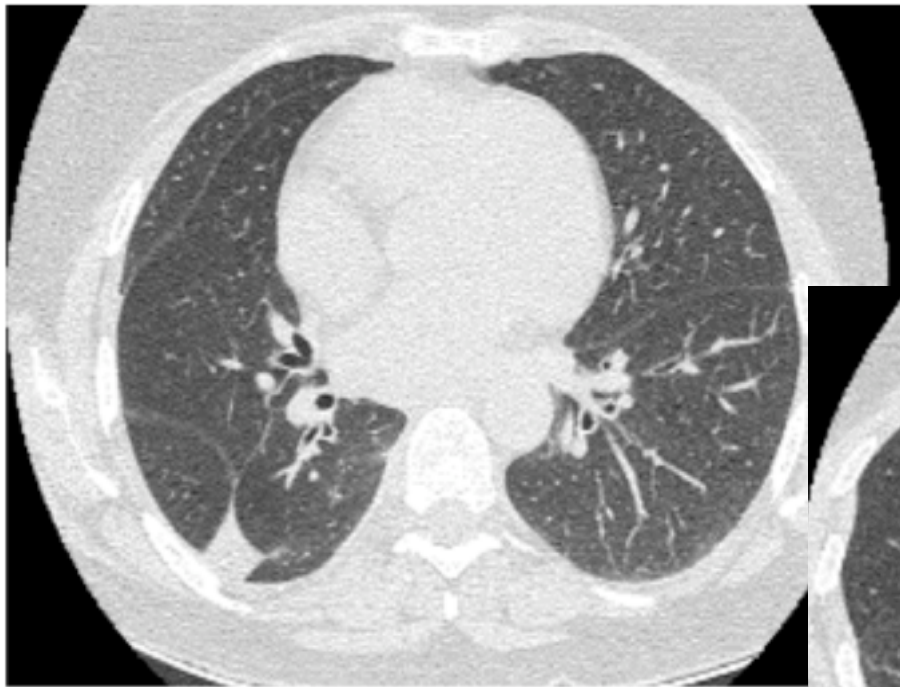
¹ Lioté H. Rev Mal Resp 2008

Atteintes respiratoires et PR

- **Les plus fréquentes concernent:**
 - La plèvre
 - Pleurésies, épaissements pleuraux,
 - Le parenchyme
 - Nodules, Pneumopathies interstitielles,
- **Plus rarement**
 - Les voies respiratoires
 - Bronchiolites oblitérantes, dilatations des bronches,
- **Pratiquement jamais**
 - Les vaisseaux
 - Peu ou pas d'HTAP
 - Les articulations
 - Arthrite crico-aryténoïdienne
 - Altération de la CV /arthrite sterno-costale



Problèmes diagnostiques



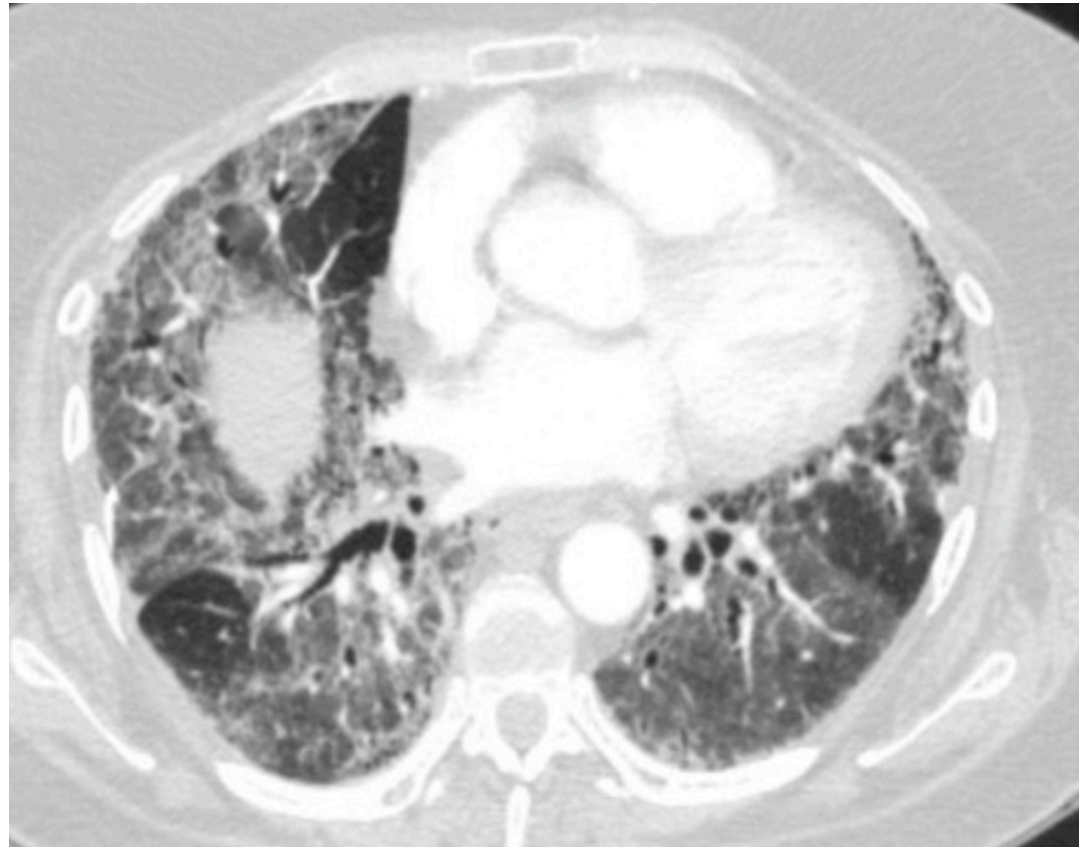
Atteinte iatrogène (MTX)
ou liée à la PR?



Nodule rhumatoïde ou cancer?

Pneumopathie interstitielle et Polyarthrite Rhumatoïde

- Infection?
 - Pneumocystose
 - CMV
- Liée à la PR?
- Atteinte iatrogène?



Pneumopathies interstitielles liées à la PR

- Classification des PID idiopathiques s'applique aux PID des connectivites¹

- Pneumopathie Interstitielle Non Spécifiques (PINS)
- Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC)
- Pneumopathie organisée (ex BOOP)
- **Domage alvéolaire diffus (PIA)**
 - Bronchiolite respiratoire (R-Bild)
 - Pneumopathie interstitielle Desquamative (PID)
 - Pneumopathie interstitielle Lymphoïde (PIL)

PR

Formes chroniques

Formes Aigues

- **Problématique des Pneumopathies interstitielles chroniques liées à la PR (RA-ILD)**
 - Corrélation tableau TDM-Histo?
 - Pronostic et évolution peu connue?
 - Prise en charge thérapeutique?

¹ Demedts M. ATS/ERS. ERJ 2002

PID de la PR

Formes chroniques

Epidémiologie :

- Prévalence RA-ILD varie de 20-30% sur TDM

Présentation¹:

- Age de survenue
 - 50-60 ans
- Facteurs de risque
 - PR ancienne?
 - Homme fumeur ++ UIP ²
- Dyspnée-toux-crépitations
- Trouble ventilatoire restrictif
- Altération de la diffusion
- Aspect de PID au TDM thoracique
 - Quel type?

¹ Kim et al: Chest 2009

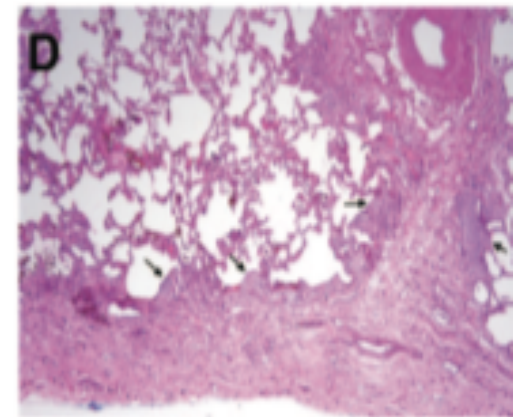
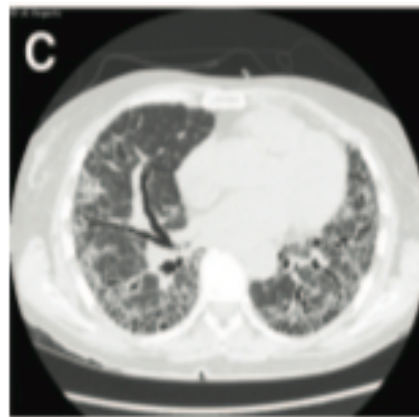
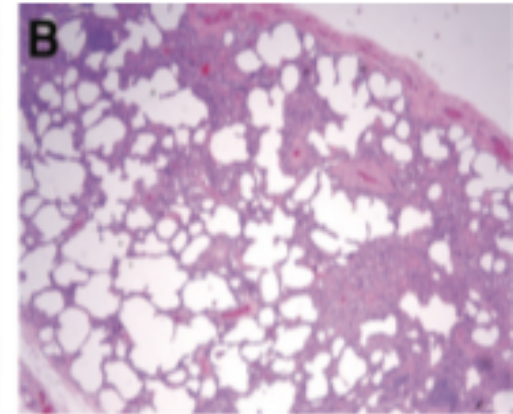
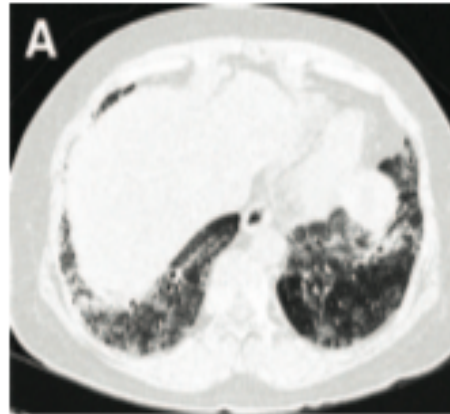
² Lee et al Chest 2005

PID de la PR

Formes chroniques

Quel type de PID?

- Etudes TDM ¹
 - Tableau indéterminé 51% (43/84)
 - NSIP 24% (19/84) A/B
 - UIP 25 % cas (20/84) C/D
- 1 étude histologique ²
 - UIP 56% (10/18)
 - NSIP 33%
 - OP 11%



¹ Kim et al. ERJ 2010

² Lee et al Chest 2005

PID de la PR

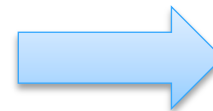
Formes chroniques

Quel type de PID?

- Corrélation TDM/histopathologie

- Bonne quand aspect TDM UIP ¹

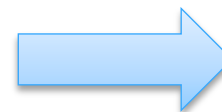
- Réticulations bi-basales
- Bronchiectasies de traction
- Rayon de miel



Aspect UIP prédominant
9/10 sur biopsie

- Mauvaise si aspect TDM NSIP ou indéterminé ²

- Verre dépoli prédominant
- Peu ou pas de réticulations
- Pas de rayon de miel



Aspect UIP prédominant
10/17 sur biopsie

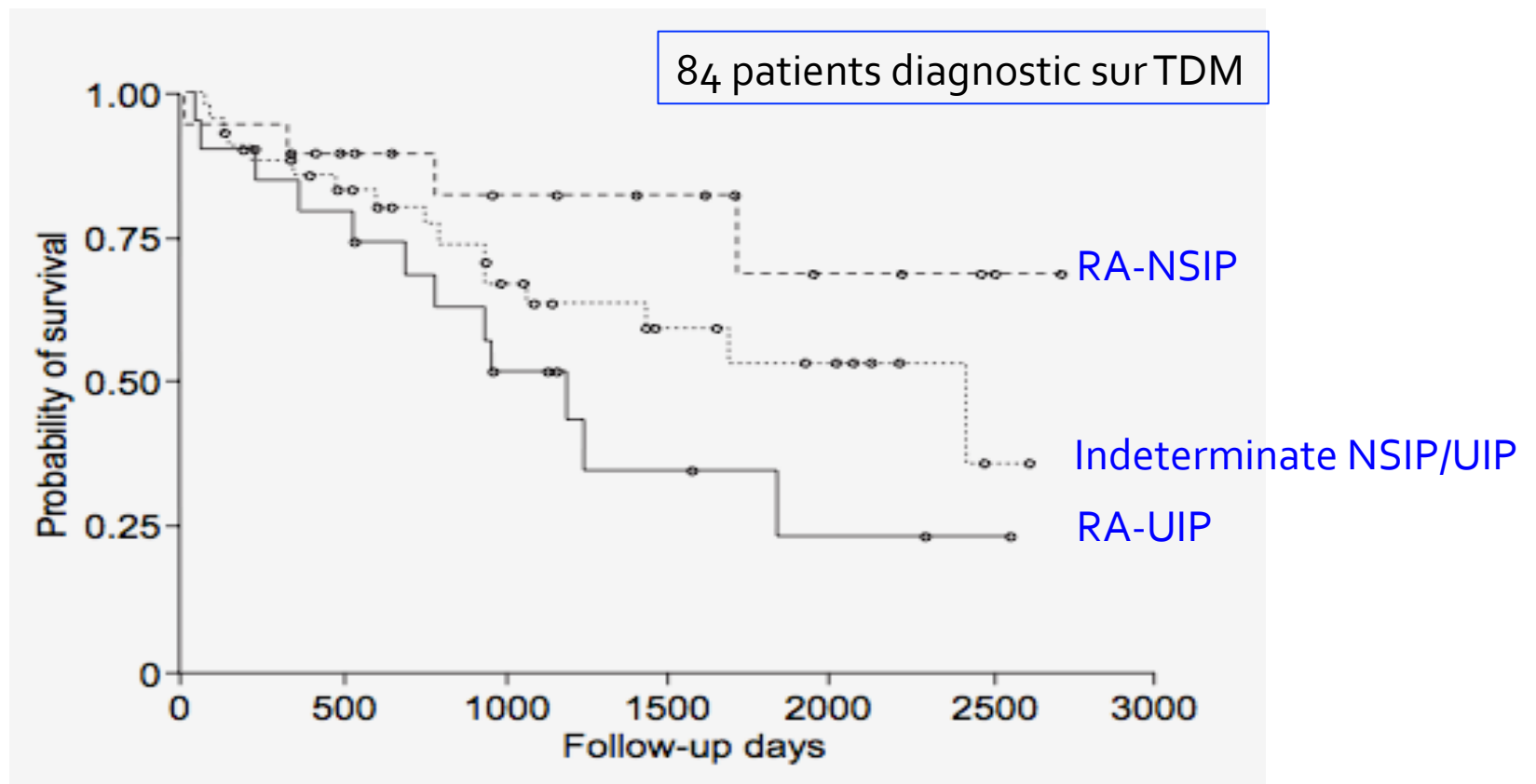
¹ Lee et al. Chest 2005

² Kim et al. ERJ 2010

PID de la PR

Formes chroniques

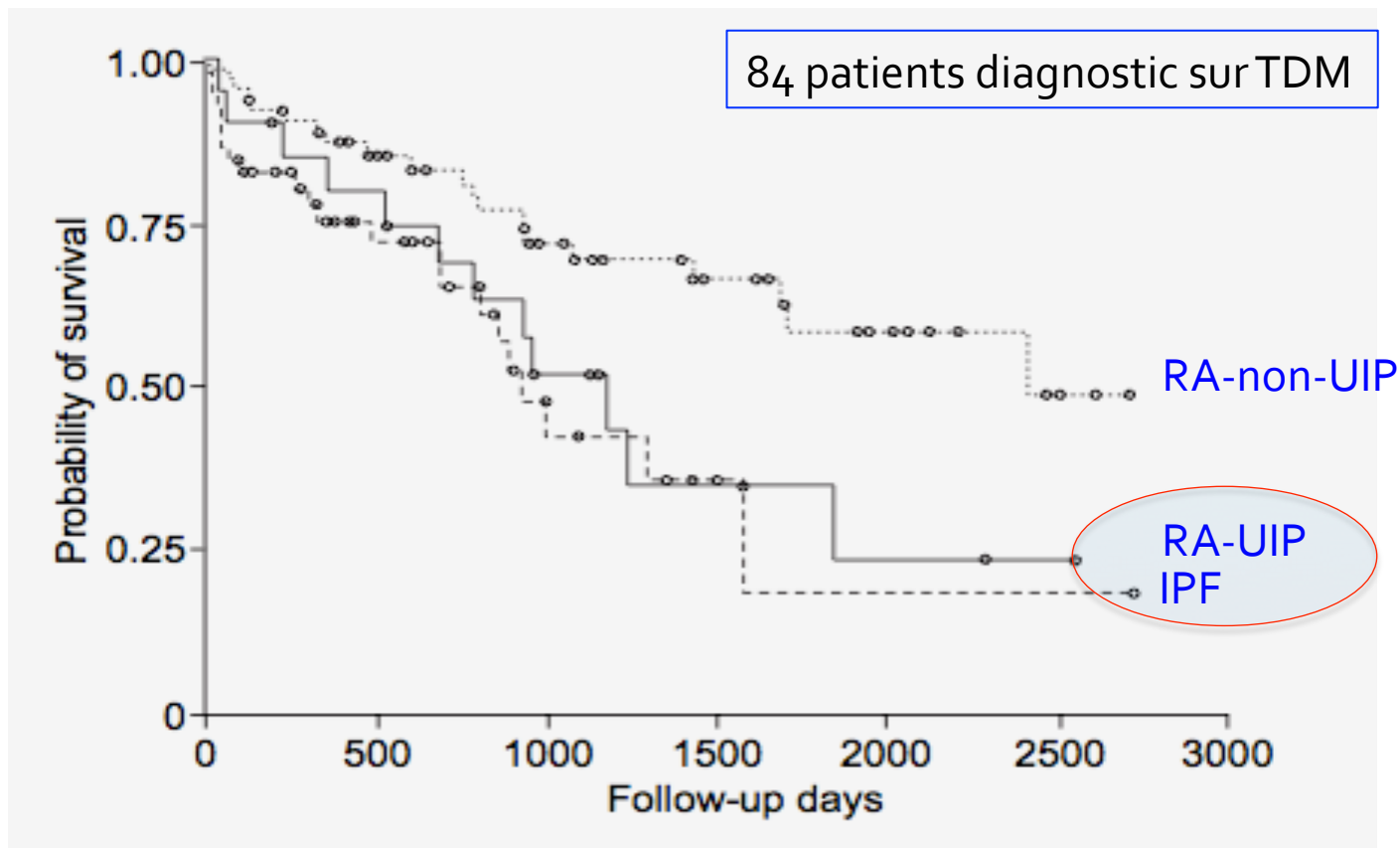
Pronostic selon type de PID?



PID de la PR

Formes chroniques

Pronostic selon type de PID?



PID de la PR

Formes chroniques

Quel traitement?

- 40 patients avec RA-ILD
 - 12% UIP, 38% NSIP et 50% indéterminé (TDM)
 - Evolution de la PR en moyenne 64 mois
- Traitement par corticothérapie orale
 - 1mg/kg/j durant 6 semaines, 10mg/j à 8 mois
 - +Méthotrexate 18/40 et Azathioprine ou Leflunomide chez 22/40

Table 2

Comparison of forced vital capacities (FVC) at baseline and after 6 months follow-up.

Variable	First evaluation n=40	Six months follow up n=40	P
FVC (l) ^a	1.47 (0.99-1.91)	1.66 (1.37-2.1)	<0.004
FVC (%) ^a	0.62 (0.42-0.77)	0.73 (0.56-0.91)	<0.003

^a Median (IQR).

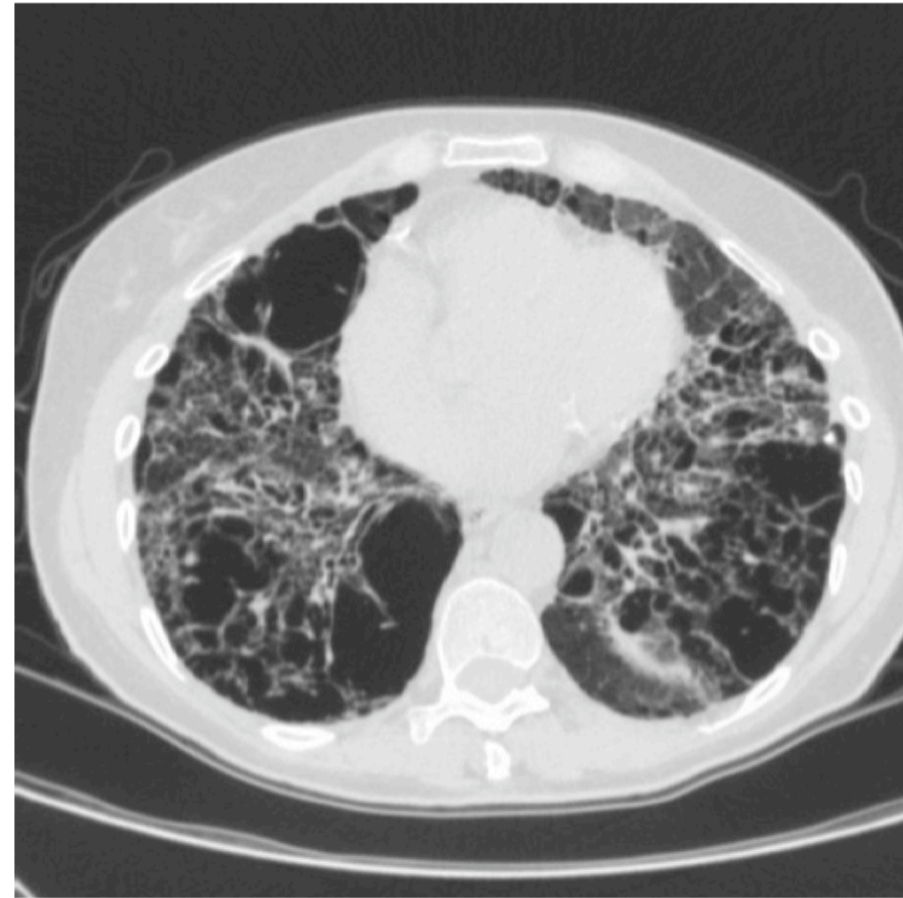
**Amélioration significative de la CVF
Pas de différence de survie entre
les différents tableaux HRCT (6 mois!)
mais FVC évolue mieux si verre dépoli**

PID de la PR

Formes chroniques

Syndrome emphysème-fibrose

- ++ dans PR
 - Sclérose systémique et spondylarthrite ankylosante
- Patients +sévères /R ILD seule
- ++ Tabac et sexe masculin
- **Dyspnée sévère,**
- **Spirométrie sub-normale**
- Altération de la diffusion
- Aspect TDM associant
 - Emphysème des sommets, centro-lobulaire ou paraseptal
 - Fibrose des bases (type ?)
- Risque d'HTAP ++ (50 à 90%)

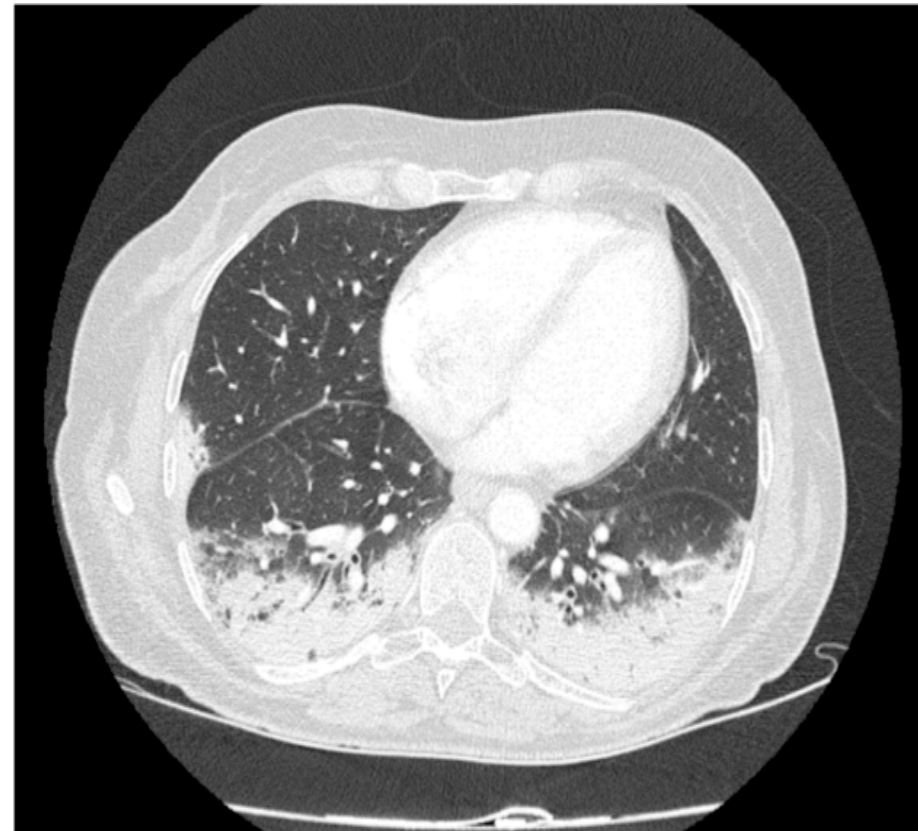


PID de la PR

Formes aiguës

Pneumopathie Organisée¹

- Association PO-PR rare (2-10%)
 - Connectivite la + associée à PO
- ++ femme 60 ans, PR séro+
- **Survenue aiguë, sub-aiguë:**
 - Dyspnée, toux,
 - Syndrome pseudo-grippal, Amaigrissement
- **TDM**
 - Condensations alvéolaires
 - Migratoires 25-50% cas
- **LBA**
 - Elimine infection bactérienne
 - Neutrophilie ou lymphocytose
- **Evolution** favorable avec ou sans corticoïdes



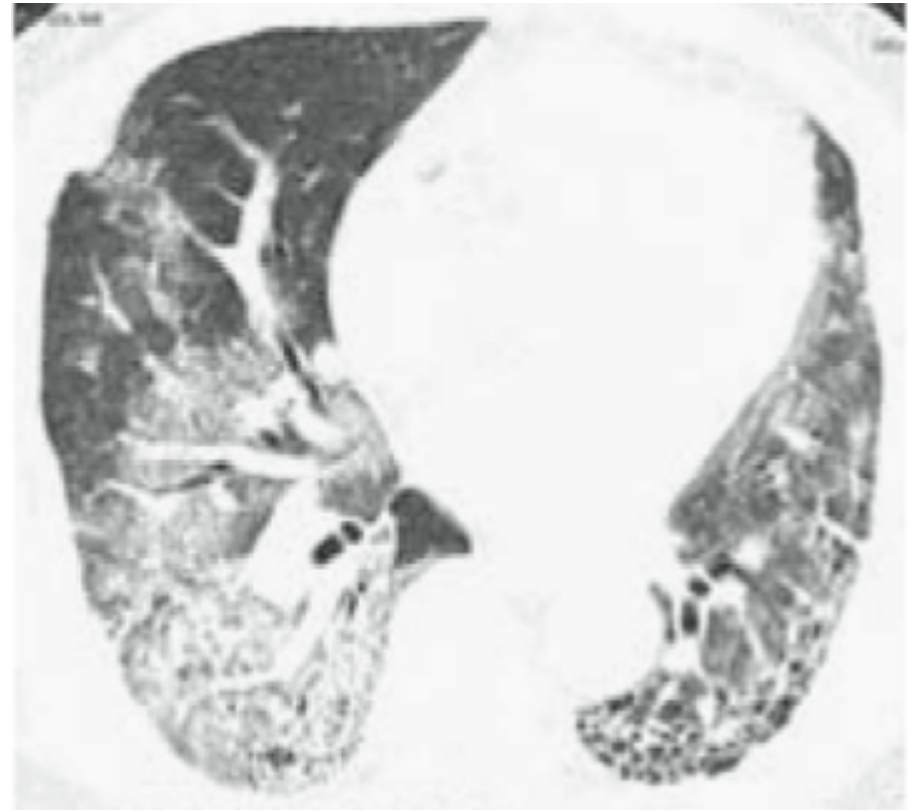
¹Ippolito et al. Semin Arth Rheum 1993

PID de la PR

Formes aiguës

Pneumopathie interstitielle aiguë (PIA)

- = Ex DAD, forme idiopathique du SDRA
- **Très rare** dans PR
 - Dermatomyosite++
- PIA de novo isolée ou associée à PID sous jacente
 - Exacerbation de PID?
- **TDM:**
 - Condensations alvéolaires des régions déclives + verre dépoli,
 - +/-PID sous jacente
- **Pronostic:** mauvais, meilleur si pas de PID sous jacente



PID Iatrogènes

- **Traitements « dits anciens »**
 - D-pénicillamine, Sulfalazine, Sels d'or
- **Méthotrexate**
- **Les nouveaux traitements**
 - Anti-TNF-alpha
 - Leflunomide
 - Rituximab
- **Le futur....**

PID Iatrogènes

Traitements « dits anciens »

	D pénicillamine TROLOVOL®	Sels d'or ALLOCHRYSSINE®	Sulfalazine SULFALAZYNE®	AINS
Bronchiolite	+++			
PNP d'HS	++	++	++	
PNP Organisée		+/-		
Asthme	+			++
Good Pasture	+/-			
Ongles jaunes	+/-			

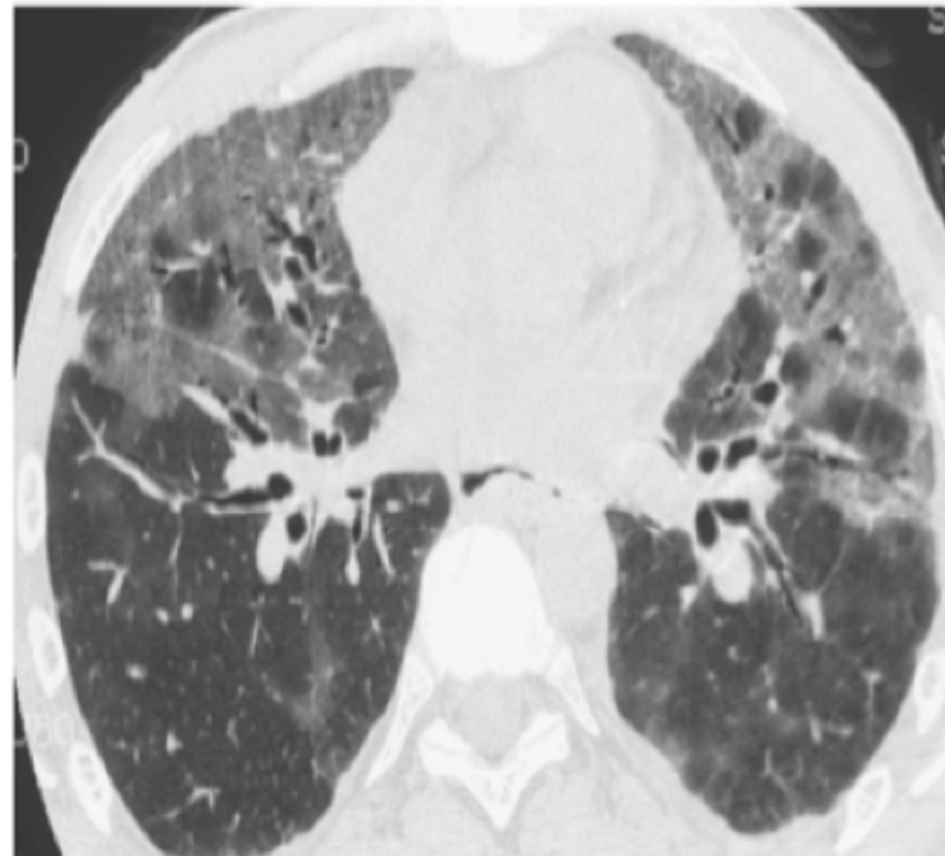
PID Iatrogènes

Methotrexate

- **Prévalence 1 à 5%,**
 - ++ dose dépendante, dose cumulée 60 à 250mg
- **Délai d'apparition:**
 - Quelques jours à plusieurs mois (moy 5 mois)
 - Forme subaigüe le plus souvent (10 jrs)
- **FDR:**
 - PID sous jacente, FR et lésions extra-articulaires
- **Présentation clinico-biologique:**
 - Dyspnée, toux, fièvre, crépitations auscultatoires
 - Hyperleucocytose +/- éosinophilie sanguine
- **Effets secondaires extra pulmonaires dans 25%cas**
 - Rash cutané, stomatite, ulcération buccale...
 - Atteinte hépatique, leucopénie, anémie, hypercalcémie

PID Iatrogènes Methotrexate

- **Imagerie TDM**
 - Verre dépoli hétérogène, épaissement septal
 - Lésions basales, bilatérales, +/- pleurésies, adénopathies
- **LBA:**
 - Alvéolite lymphocytaire initialement CD4+ puis CD8+
 - +/- Eosinophilie et/ou neutrophilie



PID latrogènes Methotrexate

■ Histologie

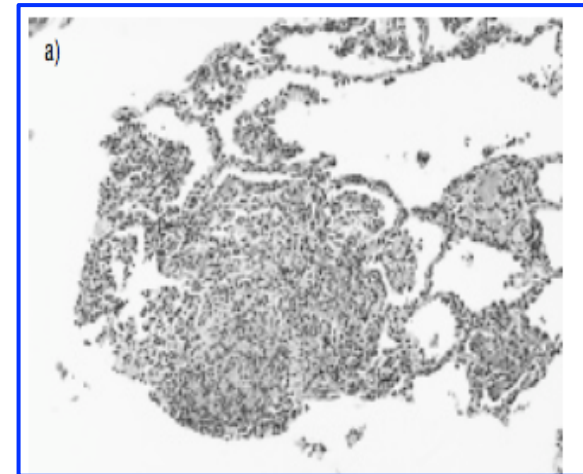
- Inflammation interstitielle dans 71% cas
- Fibrose interstitielle 59%
- Granulome tissulaire 34% →
- Infiltrat tissulaire à éosinophile 18%

■ Mécanisme:

- Toxicité ou HS

■ Evolution: souvent bonne

- 75% d'évolution favorable
 - Arrêt MTX+/- corticoïdes
- 6% mieux malgré poursuite MTX
- 14 % avec reprise MTX à distance : récurrence PNP dans 25%
- 15% décès



PID latrogènes

Anti-TNF

En théorie

- TNF-alpha impliqué dans la fibrogénèse
 - Stimule la prolifération des fibroblastes....
- Expression du gène du TNF-alpha majoré chez modèle animal et poumons « fibrotiques » humains

 Anti-TNF avec potentiel pour traiter les PID

- 2 cas de PID améliorés après mise sous anti-TNF

PID Iatrogènes

Anti-TNF

En pratique

- **Revue de la littérature en 2009 via Pub Med:**
 - 42 cas de PID *apparues ou aggravées* sous anti-TNF

Peu d'info, incidence, FdR, type PID, évolution?

- Analyse: date d'apparition ou dégradation des symptômes respiratoires après mise sous anti-TNF
- Distinction de 2 groupes selon délai de survenue
 - Formes précoces < 4 mois
 - Formes tardives > 4 mois
- Analyse des paramètres tels que:
 - Age, PID sous jacente, MTX associé, type d'anti-TNF, pronostic, histologie.....

ANTI-TNF et PID: revue de la littérature Pubmed

	Formes précoces	Formes tardives	p
Nombre de cas	35	7	
Délai d'apparition de la PID, mois	≤ 4	9 à 51	
Délai moyen de latence, mois	1,78	26,2	
Nombre de patients	35 (83,3%)	7 (16,6%)	
Age moyen, années	65,6	63,1	p=0,79
Sexe féminin	31/35 (88%)	4/7 (57%)	p=0,769
PID préexistante	13/35 (37%)	5/7 (71%)	p=0,118
MTX associé	21/35 (60%)	2/7 (28%)	p=0,214
Infliximab	22/35 (62%)	2/7 (28%)	
Etanercept	11/35 (31%)	5/7 (71%)	p=0,15
Adalimumab	2/35 (5%)	1/7 (14%)	
Histopathologie	10/35 (*)	2/7 (**)	p=0,8869
Décès	11/35 (31%)	4/7 (57%)	p=0,225

(*) 5 PID avec granulomes, 4 pneumopathies interstitielles communes, 1 pneumopathie interstitielle desquamative ;

(**) 1 pneumopathie avec granulomes, 1 pneumopathie interstitielle commune.

ANTI-TNF et PID: revue de la littérature: 2 formes distinctes

Forme Précoce <4 mois

Fréquente ++ 83% PID sous anti-TNF

Délai moyen apparition **1,8mois**

Association anti-TNF/**MTX** **62%** cas

PID préexistante 37%

Infliximab 62%

Moins sévère décès 31%

Histologie **PNP d'HS** à granulomes 31%

Forme tardive >4 mois

Plus rare 17 % PID

Délai moyen d'apparition **26 mois**

Association anti-TNF/MTX 28%

PID préexistante 71%

Etanercept ++ 71%

Grave décès 57%cas

Histologie PNP **type UIP** 57%

PID Iatrogènes

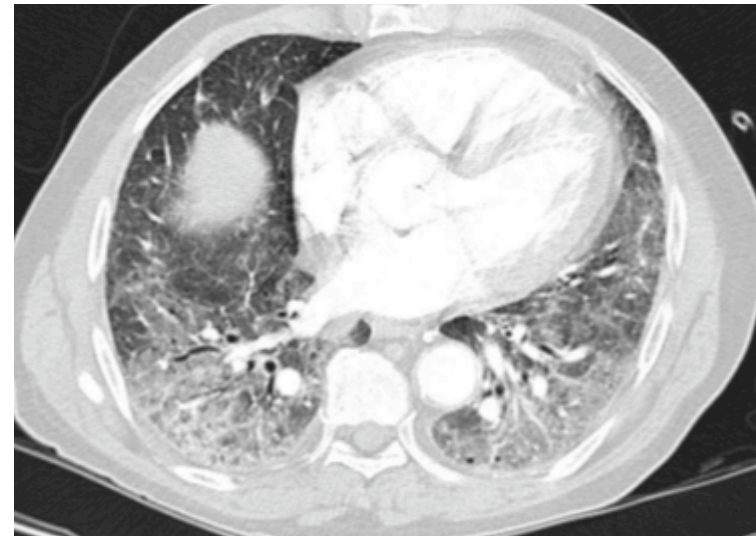
Leflunomide

Traitement de référence si antécédent de PNP au MTX !

- Inhibe production d'uridine et prolifération de Lymphocytes

Pneumopathie interstitielle ¹

- Incidence <0,1% mais >2 %Asie
- Survenue dans les 5 mois,
 - Mode subaigu 3 jours
- Facteurs de risques
 - Pré-existence PID
 - MTX au préalable
 - Tabagisme, BMI bas
- Aspect radiologiques²
 - Verre dépoli>infiltrat interstitiel> rayon de miel
- Histologie
 - Dommage alvéolaire diffus et PNP d'hypersensibilité²
- Décès dans 14% cas: ++ si verre dépoli, pré-existant ILD, DAD



¹ Kelly C. Rheum 2009,

² Neishewait JP. Chest 2009

PID latrogènes

Rituximab

Acps monoclonal chimérique anti-CD20

- Revue Pub Med en 2009: **45cas PID et PO**
 - Indication: ***hémopathie 44cas > PR 1 cas***
 - Autres drogues associées+++
 - Survenue à **3 mois en** moyenne
 - **SDRA** apparition en quelques heures; 5 cas
 - **NSIP-PIC** apparition en quelques jours; 36 cas
 - **PO**, apparition en quelques semaines; 3 cas
 - Mécanisme HS ou toxicité
 - Traitement corticostéroïdes
 - 8 décès/45

PID Iatrogènes

le futur...

- **Abatacept: ORENCIA®**
 - Protéine soluble (CTLA₄-Ig), anti CD80 et CD86
 - Inhibe l'activation des LT
 - Toxicité pulmonaire non décrite
- **Tozilizumab: ROACTEMRA®**
 - Anti-IL6
 - Peu de donnée, 1 cas d'exacerbation de fibrose, 1 PO
- **Tacrolimus: PROGRAF®**
 - Anti-calcineurine
 - Peu de complication pulmonaire en TX
 - Cas de PID décrits au Japon: PHS, PO, NSIP

Conclusions

Type de PID	FDR	Outils diagnostiques	
Formes chroniques			
Type UIP	Homme, tabac	TDM	LBA
Type NSIP		TDM	LBA, +/- Biopsie?
Type PO	Homme, tabac	TDM	LBA
PID Anti-TNF (UIP)	PID pré-existante		LBA
Emphysème/ fibrose	Homme, tabac	EFR	TDM
Formes aiguës			
PIA	Femme PR séro+	TDM	LBA
PID MTX	PID Pré-existante	Biologie,	LBA (CD ₄ +), TDM
PID Anti-TNF (PHS)	MTX associé		LBA
PID Leflunomide	PID pré-ex, MTX, tabac	TDM	LBA

Conclusions

RA-ILD

- **Pronostic** meilleur que idiopathique-ILD
- **Type de RA-ILD:**
 - Influence sur survie
 - Biopsie pour non-UIP-RA??
- **Traitement**
 - Non codifié
 - Efficacité des corticoïdes sur la CVF
 - ++ si verre dépoli au TDM
 - Cyclophosphamide, Azathioprine..
 - Etudes prospectives nécessaires,

TOXICITÉ MÉDICAMENTEUSE

- **ILD sous jacente= FDR**
 - PID / MTX
 - PID / Leflunomide
 - PID / Anti-TNF forme grave
- **Bilan pneumologique nécessaire avant traitement PR**
 - EFR avec KCO+++
 - TDM thorax