Pneumopathie interstitielle diffuse dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde

Cas clinique

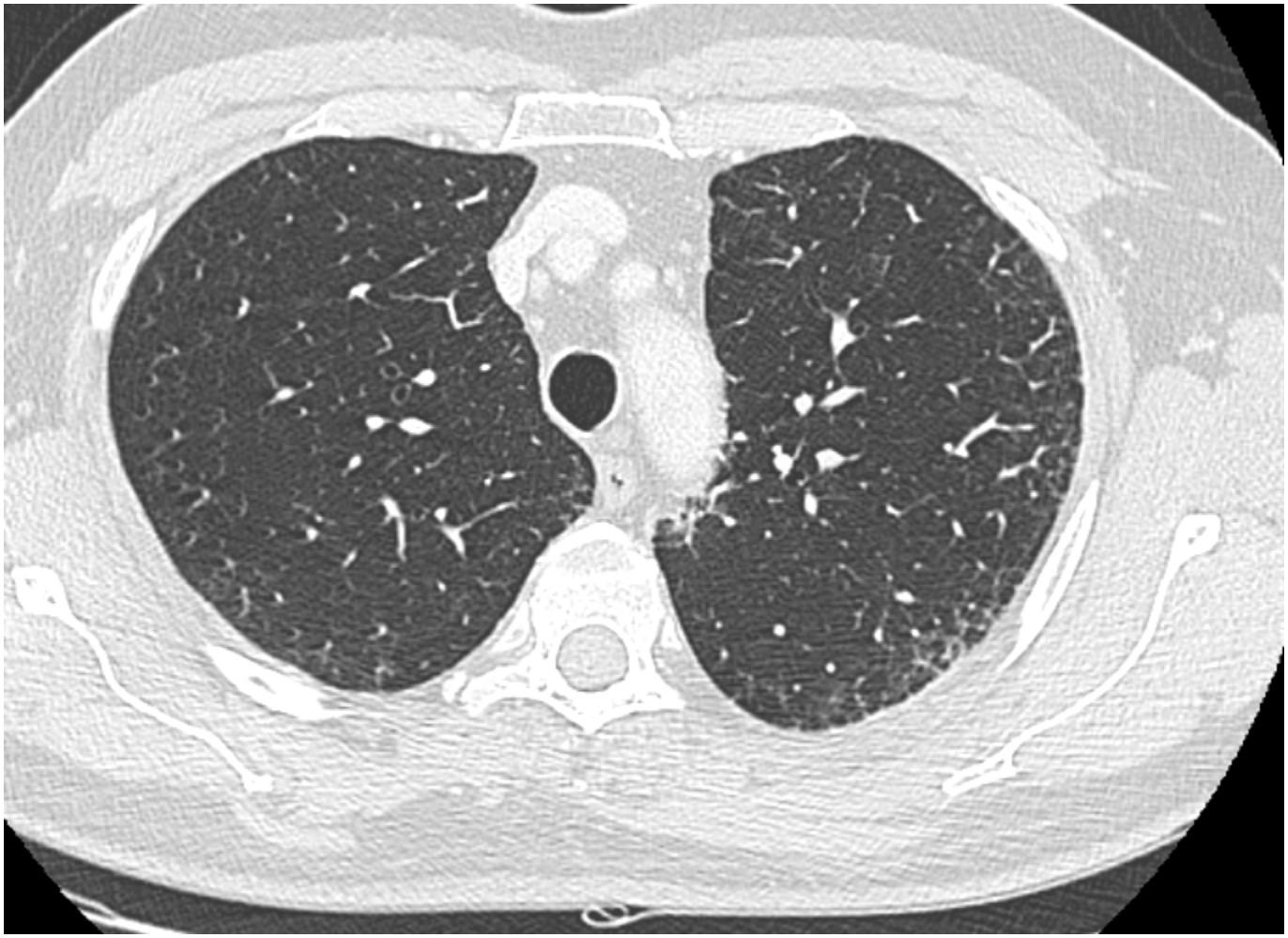
DES de pneumologie

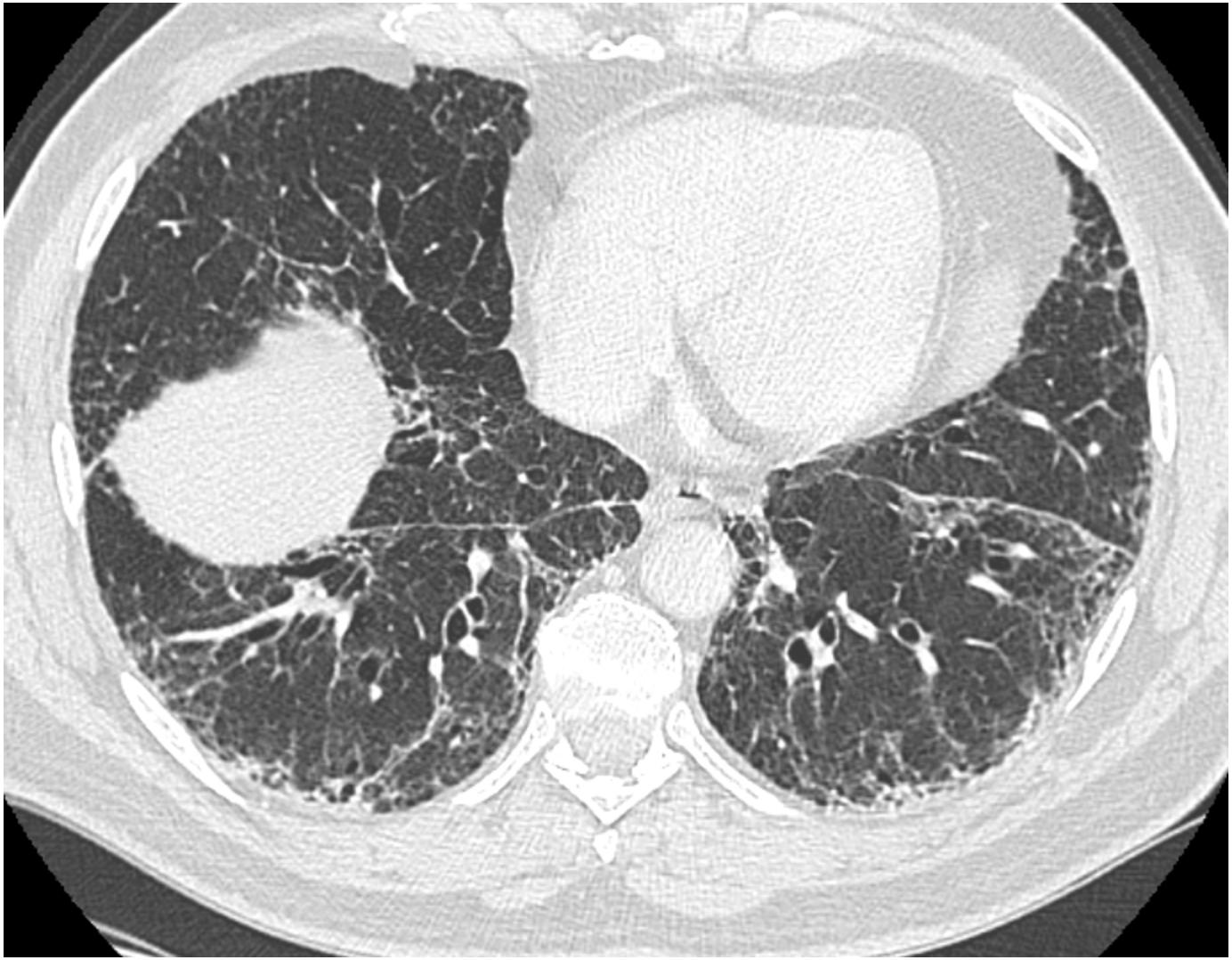
Julie Obert

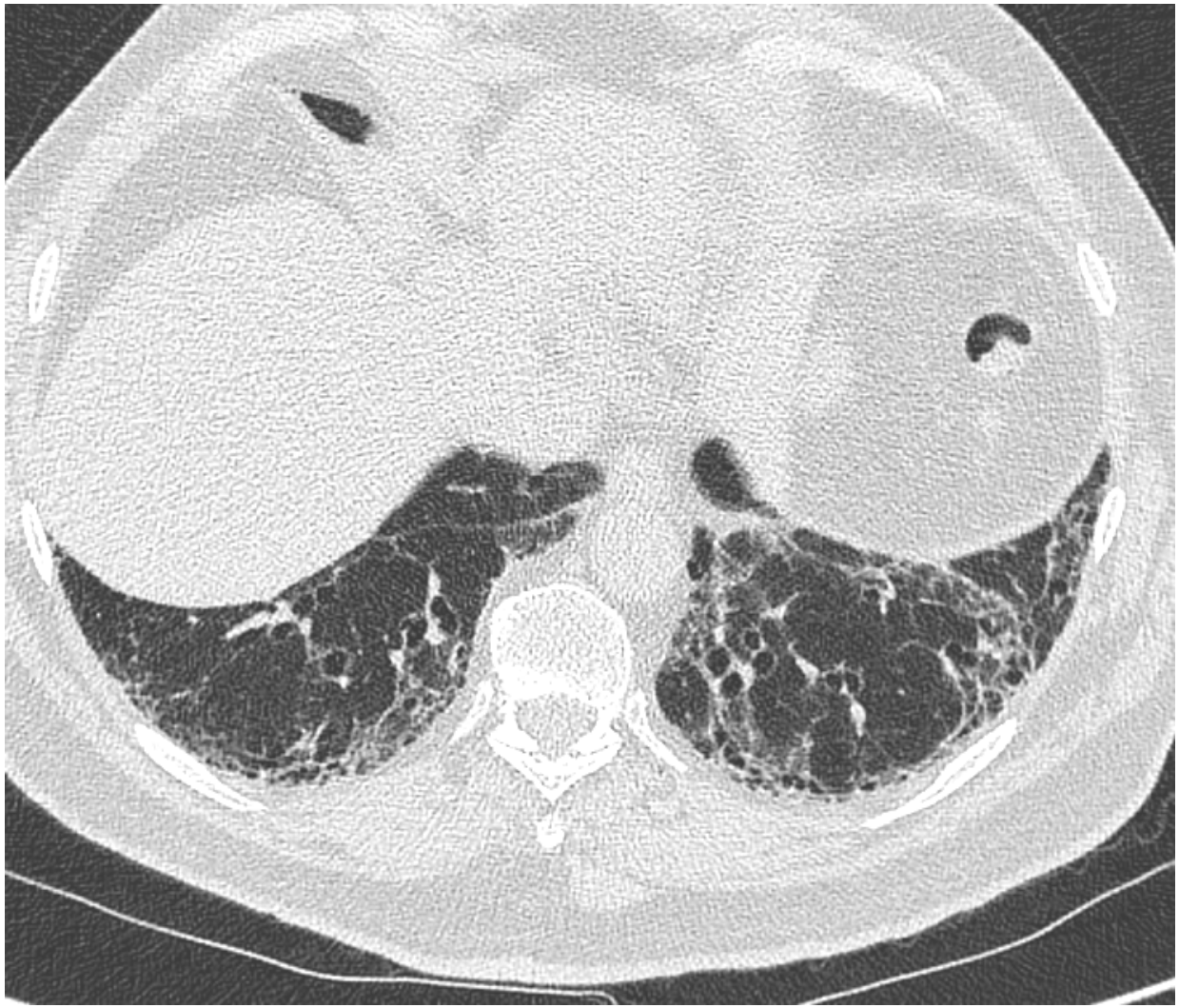
Cas clinique n°1

- Patient de 70 ans
- Bilan de PID
- Pas d'antécédent
- Ancien agent administratif
- Tabagisme 30 PA sevré depuis 5 ans
- Toux et dyspnée d'effort depuis environ 5 ans d'aggravation progressive

Scanner thoracique







Examen clinique

- Crépitants des bases
- Pas d'hippocratisme digital
- Arthralgies des chevilles, poignets, mains (MCP et IPP) d'horaire inflammatoire (réveils nocturnes, dérouillage matinal)

EFR

- CPT 5080 ml 85%, CV 3370 ml 100%, VEMS 2760 ml 118%, VEMS/CV 82%, DLCO 60%, KCO 78%

- Test de marche des 6 minutes : 466 m (106%) saturation passant de 96 à 94%

Bilan biologique

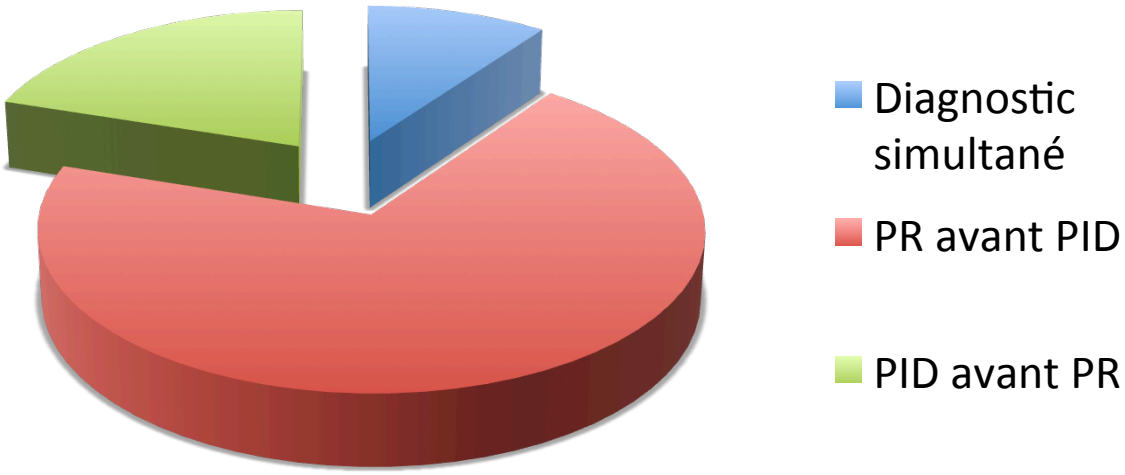
- Bilan biologique standard
  - NFS, ionogramme, créatinine, EPP, CPK, bilan hépatique
  - FAN, anti ECT, Anca, FR, anti CCP
- FR positif à 84 U/ml, anti CCP >500
- Radiographies articulaires normales (pas d'érosion)

Diagnostic de polyarthrite rhumatoïde

“Pourquoi moi ? Est-ce une maladie fréquente ?”

Chronologie

- Diagnostic simultané de PID et PR



Prédominance masculine ?

Sex ratio - PR	Sex ratio – PID + PR
1H/3F	1H/1F

Fréquence des PID dans la PR ?

- Prévalence des PID cliniquement parlantes : 5-10%
- Prévalence des PID radiologiques : 25-67%
- Facteurs de risque : tabac, âge, sexe masculin
- FR et anti CCP à titre élevé : associés à manifestations extra-articulaires

Turesson, *Ann Rheum Dis*, 2003

Pattern histologique/radiologique

Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease*

Hyun-Kyung Lee, Dong Soon Kim, Bin Yoo, Joon Beom Seo, Jae-Yoon Rho, Thomas V. Colby and Masanori Kitaichi

Chest 2005;127;2019-2027
DOI 10.1378/chest.127.6.2019

- Pattern d'UIP > NSIP > OP

Table 1—*Histopathologic Diagnosis of the SLBx Specimens From 18 Patients With RA-ILD*

Histopathologic Diagnosis	Subjects, No. (%)
UIP pattern	10 (55.6)
NSIP pattern	6 (33.3)
Mixed cellular and fibrotic	2 (11.1)
Fibrotic	4 (22.2)
IAD with OP pattern	2 (11.1)
FB	1
Chronic nonspecific bronchiolitis	1

Pattern histologique/radiologique

- Biopsie pulmonaire chirurgicale ?
- Non, bonne corrélation anatomo-radiologique

“C’est grave docteur ?”

Pronostic

INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications

K R Flaherty, E L Thwaite, E A Kazerooni, B H Gross, G B Toews, T V Colby, W D Travis, J A Mumford, S Murray, A Flint, J P Lynch III, F J Martinez

Thorax 2003;**58**:143–148

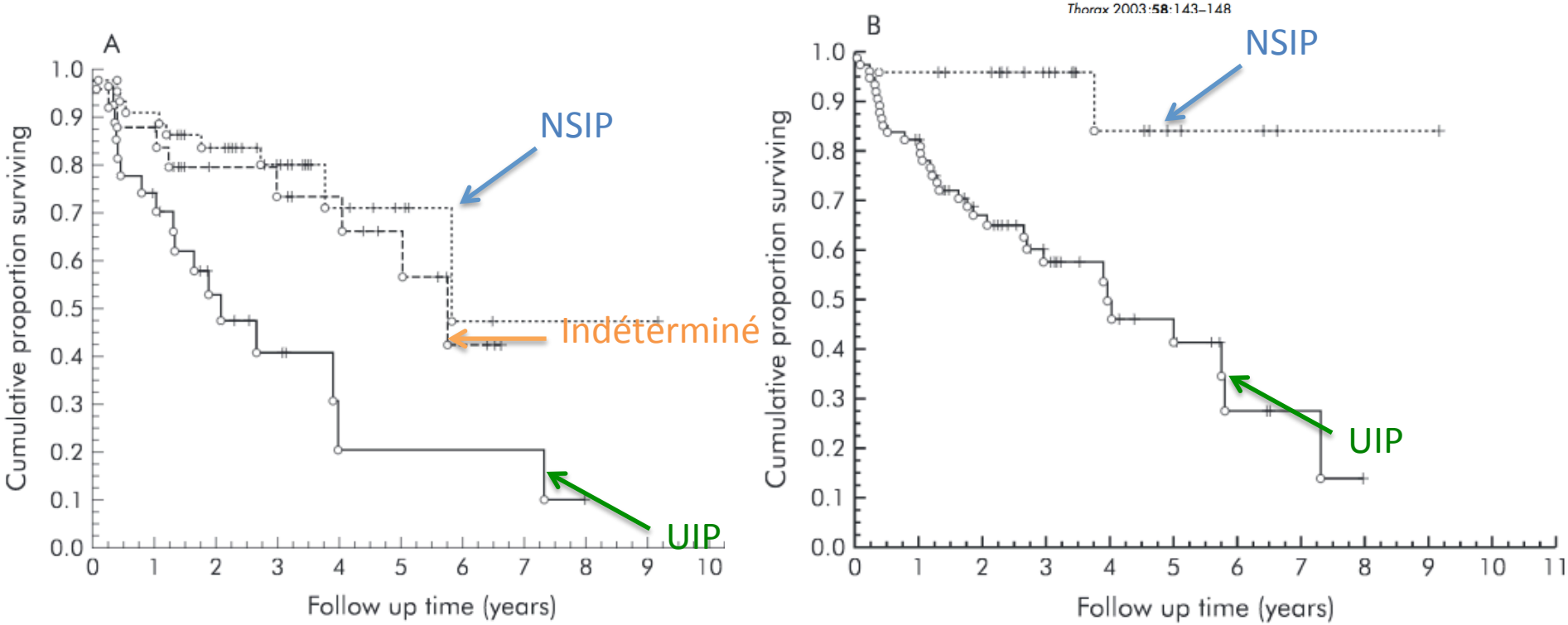


Figure 2 Kaplan-Meier survival curves for (A) patients with an HRCT diagnosis of NSIP (n=44, dotted line), indeterminate (n=25, dashed line), and UIP (n=27, solid line), p=0.01; (B) patients with a histopathological diagnosis of NSIP (n=23, dotted line) and UIP (n=73, solid line), p=0.0006;

Pronostic

Eur Respir J 2010; 35: 1322–1328
DOI: 10.1183/09031936.00092309
Copyright©ERS 2010

Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease

E.J. Kim*, B.M. Elicker#, F. Maldonado¶, W.R. Webb#, J.H. Ryu¶, J.H. Van Uden#, J.S. Lee*, T.E. King Jr* and H.R. Collard*

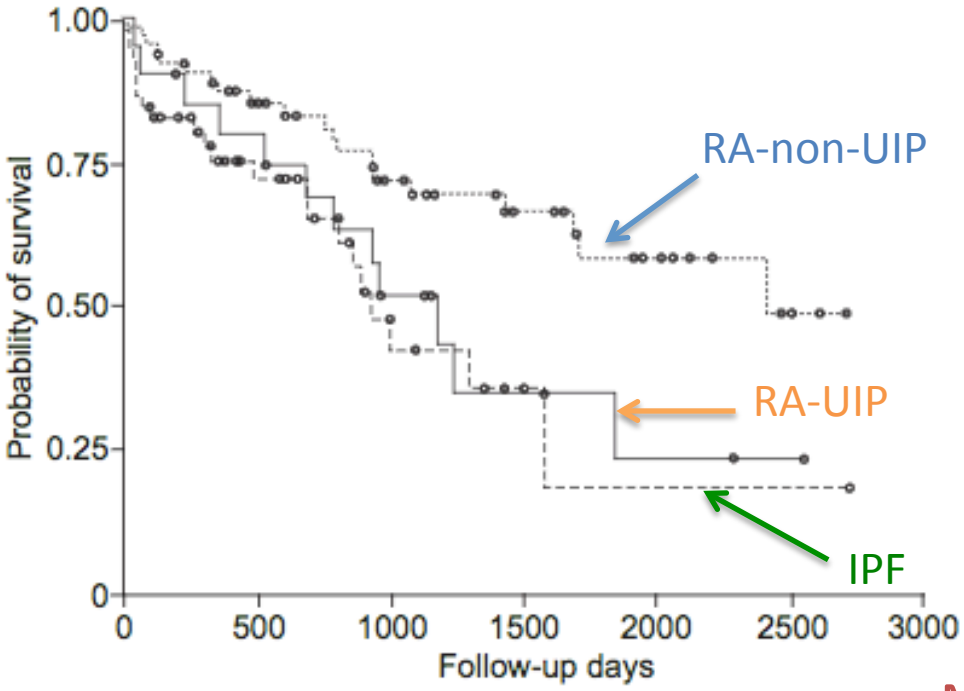


FIGURE 2. Kaplan–Meier survival curve for patients with a rheumatoid arthritis (RA)-associated usual interstitial pneumonia (UIP) pattern (RA-UIP; ——), a RA-associated non-UIP pattern (RA-non-UIP; ·····) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF; ------). Comparing across all three groups, there were significant differences in survival estimates (p=0.01). The estimated median survival in RA-UIP was significantly worse than that in RA-non-UIP (3.2 *versus* 6.6 yrs; p=0.04). Estimated median survival in RA-UIP did not differ significantly from that in IPF (3.2 *versus* 2.6 yrs; p=0.66).

Médiane de survie UIP/PR : 3,2 ans

Facteurs de bon pronostic

TABLE 2 Predictors of survival time in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease

	Bivariate		Multivariate	
	Hazard ratio	p-value	Hazard ratio	p-value
Female sex	0.55	0.10	0.30	0.008
Baseline FVC (% pred)	0.98	0.01		
Baseline $D_{L,CO}$ (% pred)	0.97	0.002	0.96	0.003
Definite UIP pattern#	2.09	0.04	2.34	0.05

Non UIP sur le scanner

Sexe féminin

DLCO basale élevée

“Donc vous allez me donner un traitement ?”

Traitement de l'atteinte respiratoire

- Quelles indications dans l'UIP/PR ?
  - Peu d'études
  - Atteinte symptomatique
  - EFR altérées
  - Aggravation
- Quel traitement ?
  - Peu codifié
  - Corticothérapie
  - Immunosuppresseurs

Le rhumatologue souhaite traiter la PR par méthotrexate et demande votre accord

Traitement de la PR : MTX

- Sur quels éléments baser la réflexion ?
  - Situation clinique : gravité de la PID, de la PR, alternative thérapeutique, avis du patient…
  - Données de la littérature : fréquence et gravité de la toxicité médicamenteuse, facteurs de risque identifiés
  - Expérience du médecin
  - Toujours plus facile de contre-indiquer !

Toxicité du MTX : données de la littérature

- Analyse difficile : critères diagnostiques, autres traitements imputables

- Pneumotox

Pneumopathie aigue fébrile, hypoxémiante
LBA lymphocytaire

Patterns

I.a	Pneumonitis (ILD, acute, severe) (See also under ARDS)	5
I.b	Pneumonitis (ILD, subacute)	2
I.d	Organizing pneumonia (OP/BOOP)	1
I.g	Pulmonary fibrosis	1
I.h	Subclinical parenchymal opacities	1
I.k	Lung nodule or nodules	2
I.l	Diffuse alveolar damage (DAD)	2
I.m	ILD with a granulomatous component	3
I.q	Nodulosis, pulmonary	2
I.v	Subclinical changes in lung function/PFT	-
I.w	Rapidly progressive ILD/Pulmonary fibrosis	1
I.aa	Delayed ILD, pneumonitis, fibrosis	1
II.a	Pulmonary edema, noncardiogenic (NCPE)	2
II.b	ARDS	2

Toxicité du MTX : données de la littérature

- Prévalence : plus fréquent dans la PR, difficile à évaluer, 1 à 8% ?

Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research

C Salliot,[1] D van der Heijde[2]

Table 1 Most common adverse events (AEs) attributed to methotrexate (MTX) and permanent discontinuation due to toxicity in patients with rheumatoid arthritis (RA): pooled results from 21 prospective cohorts (level of evidence 2b)[4–24]

	Patients	Mean dose of MTX (mg/week)	Mean duration of MTX (months)	Lung
Number	3463	8.8	36.5	84 (15†)
Range	24–1155	4.6–18	27–132	0–28
%				2.4 (0.43)†

Toxicité du MTX : données de la littérature

- Délai ?
  - De quelques semaines à plusieurs mois ou années

- Gravité ?
  - Mortalité de 10,6 à 16%

Toxicité du MTX : données de la littérature

Risk Factors for Methotrexate-Induced Lung Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis

A Multicenter, Case–Control Study

Graciela S. Alarcón, MD, MPH; Joel M. Kremer, MD; Maurizio Macaluso, MD, DrPH; Michael E. Weinblatt, MD; Grant W. Cannon, MD; William R. Palmer, MD; E. William St. Clair, MD; John S. Sundy, MD; Ronald W. Alexander, MS; G.J. Walker Smith, MD; and Constantine A. Axiotis, MD, for the Methotrexate-Lung Study Group

Ann Intern Med. 1997;127:356-364.

- Facteurs de risque
  - âge avancé
  - diabète
  - hypoalbuminémie
  - fonction pulmonaire anormale (diminution des volumes, diminution de la DLCO)
  - antécédents de pneumopathie interstitielle

Autres traitements, quels risques ?

- Anti TNF-α
  - Toxicité bien décrite, majoritairement dans la PR
  - En moyenne 26 semaines après début
  - Autres traitements associés
  - Graves (29% de mortalité)
  - Pathologie respiratoire sous-jacente : facteur de gravité

Interstitial Lung Disease Induced or Exacerbated by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 122 Cases

Roberto Perez-Alvarez, Marta Perez-de-Lis, Candido Diaz-Lagares, Jose M. Pego-Reigosa, Soledad Retamozo, Albert Bove, Pilar Brito-Zeron, Xavier Bosch, Manuel Ramos-Casals, MD, PhD

Semin Arthritis Rheum 2011

Autres traitements, quels risques ?

- Salazopyrine
  - Rares cas décrits
- Leflunomide
  - Aggravation PID bien décrite (Japon)
- Rituximab
  - Quelques cas de PID décrits (PO)

Autres traitements, quels risques ?

- Anti Il-6

Tocilizumab 1

Patterns

I.d	Organizing pneumonia (OP/BOOP)	1
I.y	Progression, acceleration or exacerbation of preexisting ILD/fibrosis	1
X.k	Granulomatous sarcoid-like thoracic, extrathoracic or systemic involvement	1

- CTLA4-Ig

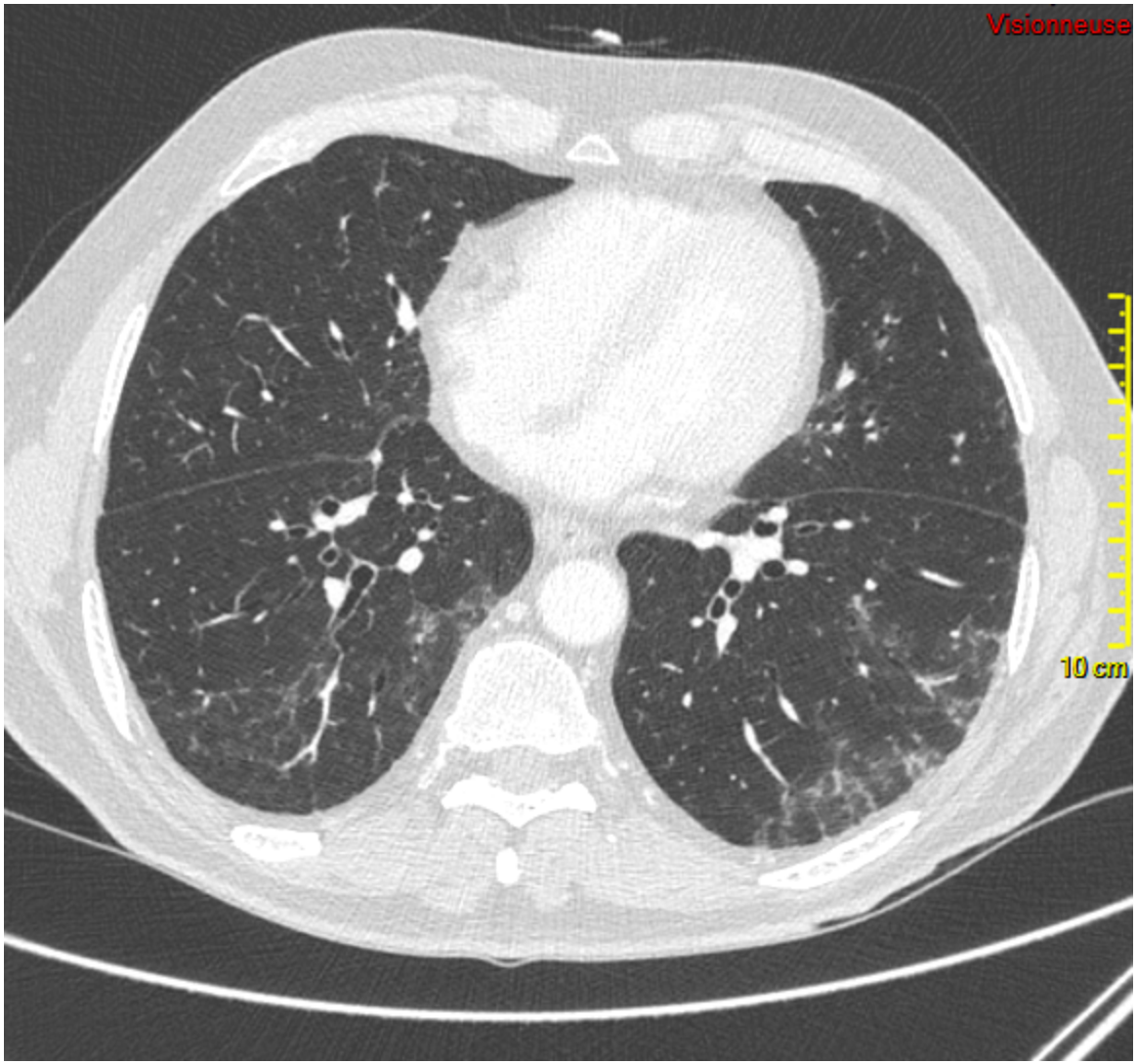
Abatacept 2

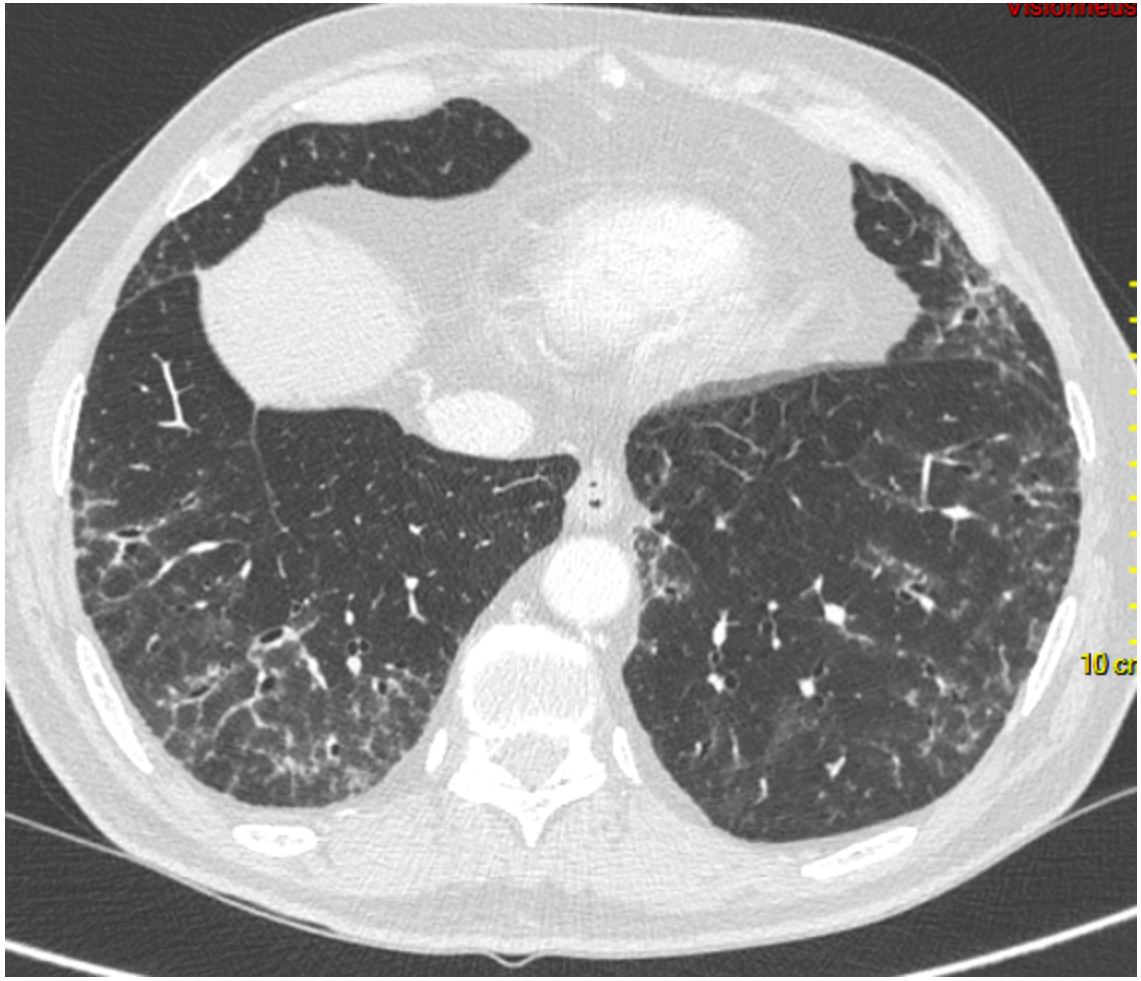
Patterns

I.a	Pneumonitis (ILD, acute, severe) (See also under ARDS)	1
X.e	'Autoimmunity' (see also Xx, Xy)	1

Cas clinique n°2

- Patient de 67 ans
- Antécédents : HTA, Diabète non insulinodépendant, adénocarcinome du rectum traité par radio-chimiothérapie puis chirurgie en 2010, depuis en surveillance
- Pas de tabac, a travaillé dans une usine (automobile)
- Découverte fortuite sur un scanner de surveillance d'une PID
- Asymptomatique


Visionneuse
10 cm


10 cm

Bilan étiologique

- LBA : 780 000 cellules/ml dont 39% de macrophages, 60% de lymphocytes, 1% de mastocytes.
- FR positif à 25, anti CCP fortement positifs
- Reste du bilan étiologique négatif
- Asymptomatique sur le plan articulaire

Quel bilan complémentaire ?

- Radiographies des mains et pieds : normales
- Cadre étiologique ?

Published in final edited form as:
Respir Med. 2012 July ; 106(7): 1040–1047. doi:10.1016/j.rmed.2012.03.006.

Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease

Aryeh Fischer*, **Joshua J. Solomon**, **Roland M. du Bois**, **Kevin D. Deane**, **Amy L. Olson**, **Evans R. Fernandez-Perez**, **Tristan J. Huie**, **Allen D. Stevens**, **Mary B. Gill**, **Avi M. Rabinovitch**, **David A. Lynch**, **David A. Burns**, **Isabel S. Pineiro**, **Steve D. Groshong**, **Rosane D. Duarte Achcar**, **Kevin K. Brown**, **Richard J. Martin**, and **Jeffrey J. Swigris**
Autoimmune Lung Center, National Jewish Health, 1400 Jackson Street # G014, Denver, CO 80206, USA

- Développement d'une PR (3 patients/74)

Conclusion

- PID de PR : fréquent
  - Surtout des UIP
  - De mauvais pronostic
- Traitement non codifié
- Problème des toxicités pulmonaires des traitements rhumatologiques
- Cadre des PID avec anti CCP sans signe de PR