



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de pathologie pulmonaire de type broncho-pneumonie chronique obstructive (BPCO), dilatation des bronches (DDB) ou pathologie pulmonaire interstitielle ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

La BPCO est définie par une bronchite chronique et un trouble ventilatoire obstructif (rapport VEMS/CV < 70%). Cette définition est donc fonctionnelle et peut être classée en 4 degrés de sévérité croissante en fonction des EFR, selon la classification GOLD (Tableau 1)

Tableau 1 : Classification GOLD de la BPCO

Stade I	légère	VEMS \geq 80%
Stade II	modérée	50% \leq VEMS < 80%
Stade III	sévère	30% \leq VEMS < 50%
Stade IV	très sévère	VEMS < 30% ou VEMS \leq 50% + insuffisance respiratoire chronique (PaO ₂ < 60mmHg) ou VEMS \leq 50% + insuffisance cardiaque droite clinique

Dans le contexte d'une PR, elle peut être présente en l'absence de tabagisme.

La bronchiolite oblitérante et la **DDB** sont également décrites dans la PR et ne rentrent pas dans la définition de la BPCO.

Les atteintes interstitielles pulmonaires au cours de la PR ont les caractéristiques cliniques, radiologiques et fonctionnelles des maladies infiltratives diffuses pulmonaires idiopathiques (classification ATS/ERS) (1).

1. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de pathologie pulmonaire (BPCO ou atteinte interstitielle) ?

Quelles recommandations ?

Chez un patient souffrant de **BPCO** ou de **DDB**, il est possible d'initier un traitement anti-TNF α , en ayant à l'esprit le risque accru de surinfection pulmonaire.

En cas de **pathologie interstitielle**, il est souhaitable de ne pas initier de traitement anti-TNF α s'il existe d'autres options thérapeutiques, en raison du risque de décompensation de la fonction pulmonaire.

Dans le cas contraire, une surveillance de la fonction pulmonaire sous anti-TNF α est nécessaire chez ces patients :

- En cas d'atteinte interstitielle, des EFR et une radiographie du thorax tous les 6 mois sont recommandées.
- S'il existe une modification des EFR et/ou de la symptomatologie respiratoire, le scanner permettra d'orienter la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique.

Chez tous les patients, avant la mise en route du traitement par anti-TNF α , il est conseillé de rechercher systématiquement des signes cliniques en faveur d'une atteinte pulmonaire.

En cas de signes cliniques :

- de réaliser des EFR en cas de signes cliniques en faveur d'une atteinte pulmonaire
- de réaliser une tomodensitométrie (TDM) thoracique en cas signes cliniques ou para-cliniques en faveur d'une atteinte pulmonaire interstitielle
- d'adresser le patient à un pneumologue pour avis, avant de débiter le traitement par anti-TNF α en cas d'anomalie sur les EFR ou sur le scanner thoracique.

2. Quels sont les signes d'appel à surveiller sous traitement ?

Sous traitement anti-TNF α , les différents symptômes pulmonaires à surveiller, sont :

- dyspnée d'effort,
- dyspnée de repos,
- toux sèche ou productive,
- râles crépitants « velcro » des bases,
- sibilants dans les deux champs pulmonaires,
- hippocratisme digital
- fièvre

3. Conduite à tenir en cas de découverte d'une BPCO ou d'une pathologie interstitielle pulmonaire sous anti-TNF α

La découverte d'une BPCO justifie :

- d'insister sur le sevrage tabagique, et d'orienter si besoin vers une consultation spécialisée
- d'éradiquer les foyers infectieux (ORL, dentaire)
- d'adresser le patient à un pneumologue.

La découverte d'une atteinte interstitielle pulmonaire justifie :

- d'arrêter l'anti-TNF α si le patient est symptomatique, dans l'attente des explorations complémentaires.
- de référer le patient à un pneumologue.

4. Quand reprendre le traitement par anti-TNF α après découverte ou décompensation d'une BPCO ou d'une pathologie interstitielle pulmonaire ?

En cas de BPCO, le traitement anti-TNF α peut être repris à distance de l'exacerbation de BPCO. Si la cause de l'exacerbation est infectieuse, les anti-TNF α sont repris selon les mêmes modalités définies pour les recommandations habituelles (voir fiche « Conduite à

tenir en cas d'infection »).

En cas d'apparition ou d'aggravation d'une atteinte interstitielle pulmonaire, il est recommandé de ne pas reprendre le traitement anti-TNF α . Dans une telle optique, le rituximab est probablement la meilleure alternative thérapeutique en l'état actuel des connaissances.

5. État des connaissances concernant le risque

Epidémiologie de la BPCO, DDB, pathologie pulmonaire interstitielle dans la PR

On met en évidence des anomalies pulmonaires chez environ 1 personne sur 2 au cours de la PR ; en l'absence de tout symptôme pulmonaire, ces anomalies ne sont mises en évidence qu'une fois sur trois (2).

Ces atteintes pulmonaires sont en cause dans 10 à 20 % des décès liées à la PR, les classant au deuxième rang des causes de décès après les maladies cardiovasculaires.

BPCO

Jusqu'à 30% des patients atteints de PR pourraient avoir un syndrome obstructif et l'atteinte des voies aériennes basses pourrait être la manifestation de la PR la plus fréquente. Les atteintes des voies distales sont plus précoces que dans la population générale (2). La consommation de tabac (qui est associée à l'apparition des anticorps anti-CCP) pourrait constituer un cofacteur potentialisateur de trouble ventilatoire obstructif.

DDB

Il existe une association entre PR et DDB (3). La prévalence des dilatations des bronches (DDB) est estimée entre 0 et 10% voire 30% dans une série basée sur la TDM mais elle est le plus souvent asymptomatique (2). Hayakawa et al ont mis en évidence une hyperplasie lymphoïde des parois bronchiques et bronchiolaires avec desquamation épithéliale et exsudats fibrineux dans les lumières bronchiques sur les prélèvements histologiques des patients (autopsie, biopsie pulmonaire) (4). Ces lésions altèrent les défenses épithéliales et pourraient être le premier facteur lié à l'hôte. Le deuxième facteur, infectieux, serait, lui, favorisé par l'immuno-dépression de la PR, des corticostéroïdes et des autres traitements de fond. Ceci impliquerait un rôle néfaste que les anti-TNF α pourraient jouer chez ces malades (DDB/PR) (5).

Bronchiolites

- folliculaire caractérisée par la prolifération de follicules lymphoïdes autour des bronchioles associée à une infiltration de l'épithélium bronchiolaire par des lymphocytes.
- plus rarement oblitérante constrictive de pronostic plus sévère et nécessitant un diagnostic rapide afin de proposer un traitement adapté. Elle est la conséquence d'un processus inflammatoire et fibrosant entraînant une réduction du calibre bronchiolaire.

Pathologie interstitielle

L'atteinte pulmonaire interstitielle est généralement une atteinte viscérale de mauvais pronostic au cours des connectivites (6).

La prévalence des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) dans la PR est variable selon les critères utilisés dans les études, ce d'autant que la TDM haute résolution et les EFR mettent en évidence des atteintes infra-cliniques. Elles vont de 14% à 58% si l'on considère les anomalies infra-cliniques isolées de certaines explorations (EFR ou scanner) (7, 8). Les études autopsiques font état d'une prévalence de 35% de PID et de 10-15% de décès imputables à une insuffisance respiratoire terminale (9).

Les PID se déclarent le plus souvent en même temps ou peu avant ou peu après l'atteinte articulaire : le plus souvent dans l'année de découverte de la PR et de façon constante dans les 5 ans suivant ou précédant l'atteinte articulaire. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité des manifestations articulaires et de la PID. Au cours de la PR, l'évolution est imprévisible vers la régression, la stabilisation ou l'aggravation par poussées ou d'un seul tenant. La pneumopathie interstitielle est une cause significative de mortalité avec 6 à 7% des décès dans les PR précoces (10).

Il est difficile d'individualiser des facteurs aggravants (5). L'évolution sous traitement de l'atteinte pulmonaire n'est pas parallèle à celle de l'atteinte articulaire.

Les connaissances sur la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire sont limitées compte tenu de l'absence de biopsies pulmonaires dans la plupart des études. Récemment, la présence de protéines citrullinées a été retrouvée dans des échantillons de poumon de patients atteints de PR avec une pneumopathie interstitielle. L'atteinte interstitielle serait favorisée par l'organisation d'un tissu lymphoïde bronchiolaire (11).

Association TNF α et pathologies pulmonaires

Le rôle du TNF α semble limité dans les atteintes pulmonaires associées à la PR.

Dans la BPCO, les polymorphismes du tumor necrosis factor (TNF α G-308A et TNF β A252G) ne sont pas associés au déclin de la fonction respiratoire (12).

• **Pathologies pulmonaires et anti-TNF α dans la PR**

La tolérance pulmonaire des anti-TNF α est encore imparfaitement établie et les événements sévères les plus courants au cours du traitement par anti-TNF α restent les infections (14).

Il n'y a pas d'amélioration de la fonction respiratoire sous anti-TNF α (13) contrairement à ce qui a été décrit dans l'asthme. Un des premiers cas décrit dans la littérature d'atteinte interstitielle pulmonaire sous anti-TNF α (15) a été controversé compte tenu de la présence d'autres facteurs de confusion. Cependant, une revue récente dénombre plus de 40 cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) non infectieuse ou s'aggravant au cours d'un traitement par anti-TNF α pour PR (16). Leurs observations et les données de la littérature suggèrent d'éviter le recours aux anti-TNF α chez les patients présentant une PID au cours de la PR.

De nombreux points restent à éclaircir : l'imputabilité du méthotrexate lors des exacerbations décrites, la possibilité d'amélioration clinique des bronchiolites oblitérantes sous étanercept (17, 18), les facteurs de risques prédisposant les exacerbations sous anti-TNF α , l'apparition de granulomatose sous anti-TNF α ...

- En conclusion,

Pour la BPCO : pas de contre-indication, les précautions concernent essentiellement les risques infectieux.

Pour la pathologie interstitielle : les anti-TNF α ne sont pas recommandés en raison du risque de décompensation de la fonction pulmonaire.

Références

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society: International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
2. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRC T findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1658-65.
3. Puéchal X, Fajac I, Bienvenu T, et al. Increased frequency of cystic fibrosis deltaF508 mutation in bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1999;13:1281-7.
4. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, et al. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1531-6.
5. Lioté H. Complications respiratoires des nouveaux traitements de la maladie rhumatoïde. *Rev Mal Respir* 2004;21:1107-15.
6. Rajasekaran A, Shovlin D, Saravanan V, et al. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis; comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over five years. *J Rheumatol* 2006;33:1250-4.
7. Triggiani M, Granata F, Gianattasio G, et al. Lung involvement in rheumatoid arthritis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:171-9.
8. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004;232:81-91.
9. Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585-96.
10. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatol (Oxford)* 2007;46:350-7.
11. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2006;116:3183-94.
12. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:469-73.
13. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926-34.
14. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. *Am J Med* 2006;119:639-46.
15. Peno-Green L, Lluberás G, Kingsley T, Brantley S. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest* 2002;122:1858-60.
16. Shuller A, Cordurier M, Lega JC, et al. Interstitial lung disease and anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis : Two different patterns? *Rev Mal Resp* 2010;27:232-7.
17. Cortot AB, Cottin V, Miossec P, et al. Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med* 2005;99:511-4.
18. Devouassoux G, Cottin V, Liote H, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 2009;33:1053-61.