

## 10

## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'affections pulmonaires ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

La polyarthrite rhumatoïde (PR) a été la première maladie non tumorale à avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché du rituximab (RTX). Le RTX est depuis devenu un médicament majeur dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires, des maladies auto-immunes et des vascularites <sup>(1)</sup>. L'objet de cette fiche est de rappeler les différents types de toxicités pulmonaires rapportés et leur prise en charge.

### Le rituximab est-il responsable d'une atteinte pulmonaire ? Si oui, laquelle ?

#### ● Pneumopathies infectieuses

Le principal risque pulmonaire induit par le RTX, quelle qu'en soit son indication, est un risque d'infection bactérienne <sup>(2,3)</sup>. En se fixant sur les lymphocytes B, le RTX provoque une diminution du taux de lymphocytes B circulants. Cependant une hypogammaglobulinémie n'apparaît que dans environ 5% des cas <sup>(3)</sup>.

Dans 3-27% des cas, le traitement par RTX peut se compliquer d'une neutropénie de survenue tardive comprise entre 0,5 et 1G/L pouvant elle-même se compliquer d'infection dans environ 17% des cas <sup>(4,5)</sup>.

Ainsi, le taux d'infection sévère sous RTX est de 5/100 patient-années dont environ la moitié de localisation broncho-pulmonaire. La moitié des infections survient dans les 3 premiers mois de traitements. Le risque d'infection est augmenté par une maladie chronique du poumon, une insuffisance cardiaque ou un taux d'IgG pré-thérapeutique <6 g/L <sup>(2)</sup>.

#### ● Bronchospasme

Jusqu'à 38% des patients peuvent présenter une réaction anaphylactoïde au cours de la perfusion de RTX qui peut provoquer toux, bronchospasme, dyspnée, sinusite ou rhinite. La perfusion doit alors être arrêtée et ne peut être reprise qu'à une vitesse plus faible et après résolution des symptômes <sup>(6)</sup>.

#### ● Pneumopathies toxiques

Trois types de pneumopathies toxiques spécifiques sont décrits <sup>(7,8,9)</sup>. La prévalence est comprise entre 0,03 et 8,4%. Cependant dans une revue de la littérature de 2012, seuls 121 cas de possibles pneumopathies toxiques avaient été rapportés <sup>(7,10)</sup>.

La plus fréquente est une pneumopathie aiguë ou subaiguë, avec toux, dyspnée et fièvre environ 2 semaines après l'injection de RTX. Le pic de fréquence se situe après le 4<sup>ème</sup> cycle.

De rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les heures suivant la 1<sup>ère</sup> injection avec une évolution parfois fatale ont été décrits.

### Quel est l'impact du rituximab sur les atteintes pulmonaires de la PR ?

- Quelques cas d'apparition de nodules pulmonaires asymptomatiques en moyenne 8 semaines après l'injection de RTX ont été décrits <sup>(8)</sup>. Cependant dans une série de 10 patients ayant présenté des nodules rhumatoïdes stables ou s'aggravant sous anti TNF $\alpha$ , 7 patients ont présenté une diminution de la taille ou du nombre de nodules rhumatoïdes pulmonaires <sup>(11)</sup>.
- Dans une étude de cohorte rétrospective incluant près de 12000 patients, le risque relatif de pneumopathie interstitielle n'était pas modifié par la prescription de rituximab avec un Hazard Ratio à 1,2 [0,57-2,62] <sup>(12)</sup>. Ce taux tient cependant surtout en compte les pneumopathies interstitielles spécifiques de la PR dont l'incidence ne serait pas modifiée par le RTX.

### Quels sont les facteurs de risque ?

#### **Pneumopathies infectieuses**

Deux études ont suggéré qu'un âge élevé serait un facteur de risque de pneumopathies toxiques au cours des lymphomes <sup>(7, 13)</sup>. L'une des 2 retrouvait qu'un état général altéré pourrait être un autre facteur de risque <sup>(13)</sup>.

L'indication du traitement ne semble pas influencer sur le risque de pneumopathie toxique. À notre connaissance la présence d'une maladie pulmonaire préexistante (pneumopathie interstitielle sous-jacente, asthme, BPCO ...) ne semble pas être un facteur de risque de pneumopathie toxique.

La prescription de corticoïdes au moment de la perfusion de RTX pourrait diminuer le risque de pneumopathie toxique <sup>(8)</sup>.

De manière intéressante, près d'1/3 des patients ayant présenté une pneumopathie toxique décrivaient des symptômes respiratoires (toux, dyspnée ou bronchospasme) après une perfusion antérieure de RTX <sup>(8)</sup>.

### Quel bilan pneumologique avant et pendant le rituximab ?

- Il n'existe pas de recommandation ni de justification actuelle à la réalisation d'un bilan pneumologique systématique avant et pendant la prescription de rituximab.
- La maladie justifiant de la prescription de rituximab peut justifier ou faire discuter d'un scanner thoracique avant traitement (lymphome, vascularite à ANCA, pneumopathie interstitielle diffuse de la PR, ...).

### Quelle prise en charge en cas de symptômes pulmonaires sous rituximab ?

- L'apparition d'une dyspnée, d'une toux sèche ou de fièvre doit faire suspecter une pneumopathie toxique <sup>(7)</sup>.

La présence de symptômes ou signes pulmonaires doit faire pratiquer une radiographie thoracique idéalement complétée en urgence par un scanner thoracique, examen d'imagerie beaucoup plus performant. La faible irradiation, la disponibilité et le coût du scanner thoracique ont été suffisamment améliorés pour justifier de l'urgence de la réalisation du scanner en cas de suspicion de pneumopathie toxique.

- La présence d'opacités (verre dépoli, condensations) suggérant une pneumopathie toxique médicamenteuse doit faire pratiquer une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire pour éliminer un diagnostic différentiel <sup>(7, 8, 9)</sup>. Il conviendra de réaliser sur le lavage broncho-alvéolaire des examens cytologiques (recherche d'hémorragie intra-alvéolaire) et microbiologiques (bactériologique, virologique, mycologique et parasitaire). Une pneumocystose peut par exemple mimer une pneumopathie toxique <sup>(9)</sup>. En revanche, une preuve histologique est rarement obtenue (biopsie trans-bronchique ou biopsie pulmonaire chirurgicale). L'examen cytologique du lavage alvéolaire peut mettre en évidence typiquement une alvéolite lymphocytaire à CD4, mais une hémorragie intra-alvéolaire, une alvéolite à polynucléaires neutrophiles, ou mixte sont possibles <sup>(8)</sup>.

L'examen histologique retrouve le plus souvent des lésions de pneumopathie organisée, plus rarement du dommage alvéolaire diffus <sup>(7, 8)</sup>.

- Le diagnostic de pneumopathie au RTX repose sur le délai entre l'administration de la molécule et la survenue de la pneumopathie, l'absence de diagnostic alternatif, notamment infectieux, l'évolution favorable à l'arrêt du traitement incriminé. La récurrence de la pneumopathie lors de sa réintroduction du RTX est un argument de certitude, que l'on essaiera d'éviter.

L'utilisation du RTX avec d'autres drogues susceptibles de provoquer une toxicité pulmonaire (bléomycine, méthotrexate) peut rendre difficile de retenir l'imputabilité d'un médicament plutôt qu'un autre ([www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)).

### Comment les traiter ?

- La majorité des pneumopathies toxiques évoluent favorablement après corticothérapie <sup>(7, 8, 9)</sup>. Quelques cas de décès ont cependant été rapportés <sup>(7, 8)</sup>. La réintroduction du rituximab s'est accompagnée d'une récurrence de la pneumopathie dans 70% des cas décrits <sup>(7, 8)</sup>.

## Références

1. Sibia J, Gottenberg JE, Mariette X. Rituximab: a new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:526-32.
2. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625-32.
3. Keystone E, Fleischmann R, Emery P et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3896-3908.
4. Salmon JH, Cacoub P, Combe B et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the Autoimmunity and Rituximab registry. *RMD Open* 2015;1(1):e000034.
5. Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:308-18.
6. Schwartzberg LS, Stepanski EJ, Fortner BV, Houts AC. Retrospective chart review of severe infusion reactions with rituximab, cetuximab, and bevacizumab in community oncology practices: assessment of clinical consequences. *Support Care Cancer* 2008;16:393-8.
7. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H et al. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:653-62.
8. Liote H, Liote F, Seroussi B et al. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J* 2010;35:681-87.
9. Naqibullah M, Shaker SB, Bach KS, Bendstrup E. Rituximab-induced interstitial lung disease: five case reports. *Eur Clin Respir J* 2015 May 21;2.
10. Burton C, Kaczmarek R, Jan-Mohamed R. Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy. *N Engl J Med* 2003;348:2690-91; discussion 2690-2691.
11. Glace B, Gottenberg JE, Mariette X et al. Efficacy of rituximab in the treatment of pulmonary rheumatoid nodules: findings in 10 patients from the French Autoimmunity and Rituximab/Rheumatoid Arthritis registry (AIR/PR registry). *Ann Rheum Dis* 2012;71:1429-31.
12. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P et al. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor alpha agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:319.
13. Cha SI, Choi KJ, Shin KM et al. Risk factors for rituximab-induced interstitial lung diseases in patients with malignant lymphoma. *Respiration* 2013;85:175.