

Atteintes pulmonaires dans la polyarthrite rhumatoïde

E. Clottu
Service de
pneumologie



Généralités

- La PR touche environ 1% de la population générale, 2-3x plus souvent les femmes que les hommes.
- Elle peut survenir à n'importe quel âge mais surtout entre 35 et 55 ans.
- Maladie inflammatoire connue surtout pour l'atteinte articulaire -> Destruction de l'os et du cartilage, responsable de l'atteinte fonctionnelle.
- Maladie systémique dont les manifestations extra-articulaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Amital et al. The lung in rheumatoid arthritis. Press Med 2011

Borghes et al. Atteinte pulmonaire et polyarthrite rhumatoïde, RMS 2009

2010 ACR/EULAR Classification Criteria for RA

JOINT DISTRIBUTION (0-5)

1 large joint	0
2-10 large joints	1
1-3 small joints (large joints not counted)	2
4-10 small joints (large joints not counted)	3
>10 joints (at least one small joint)	5

SEROLOGY (0-3)

Negative RF <u>AND</u> negative ACPA	0
Low positive RF <u>OR</u> low positive ACPA	2
High positive RF <u>OR</u> high positive ACPA	3

SYMPTOM DURATION (0-1)

<6 weeks	0
≥6 weeks	1

ACUTE PHASE REACTANTS (0-1)

Normal CRP <u>AND</u> normal ESR	0
Abnormal CRP <u>OR</u> abnormal ESR	1

≥6 = definite RA

What if the score is <6?

Patient might fulfill the criteria...

→ **Prospectively** over time
(cumulatively)

→ **Retrospectively** if data on all
four domains have been
adequately recorded in the past

Etiologie et pathogenèse

- Maladie auto-immune dont l'origine n'est pas connue
- Auto-anticorps: FR, anti-CCP.
- Engendre une inflammation et une stimulation des ostéoclastes, une dégradation de l'os et du cartilage, formation du pannus rhumatoïde

Facteurs de risque PR

Hormonaux	Prédominance féminine la polyarthrite rhumatoïde est contrôlée durant la grossesse
Génétiques	Prédominance avec les gènes de type <i>HLA DR 4</i> (uniquement sous-types: <i>DRBI 0401, 0404</i>) et <i>DR 1</i> (<i>DRBI 0101</i>), présents respectivement dans 60% et 38% des cas
Environnementaux	Possible corrélation avec des antigènes infectieux bactériens (protéines de choc thermique de mycobactéries) ou viraux (rétrovirus, parvovirus)

La PR est une maladie multifactorielle impliquant des facteurs hormonaux, immuns, génétiques, et environnementaux, ces facteurs pouvant être spécifiques à un type de PR et non à un autre.

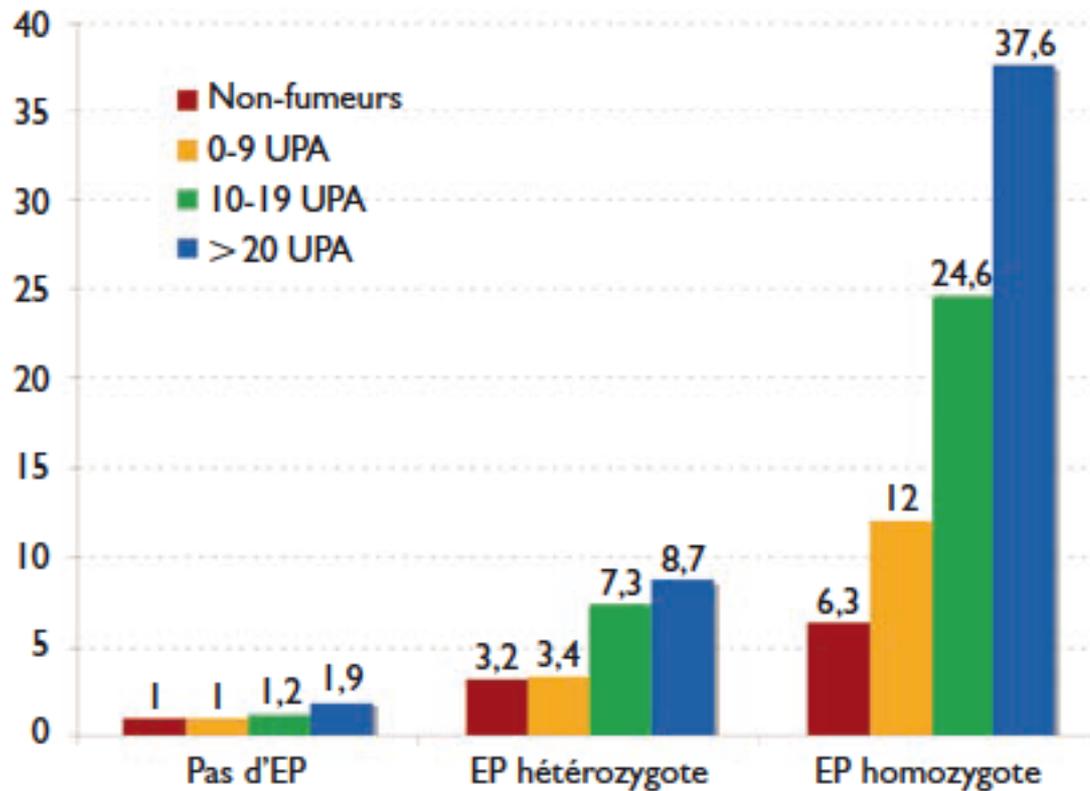
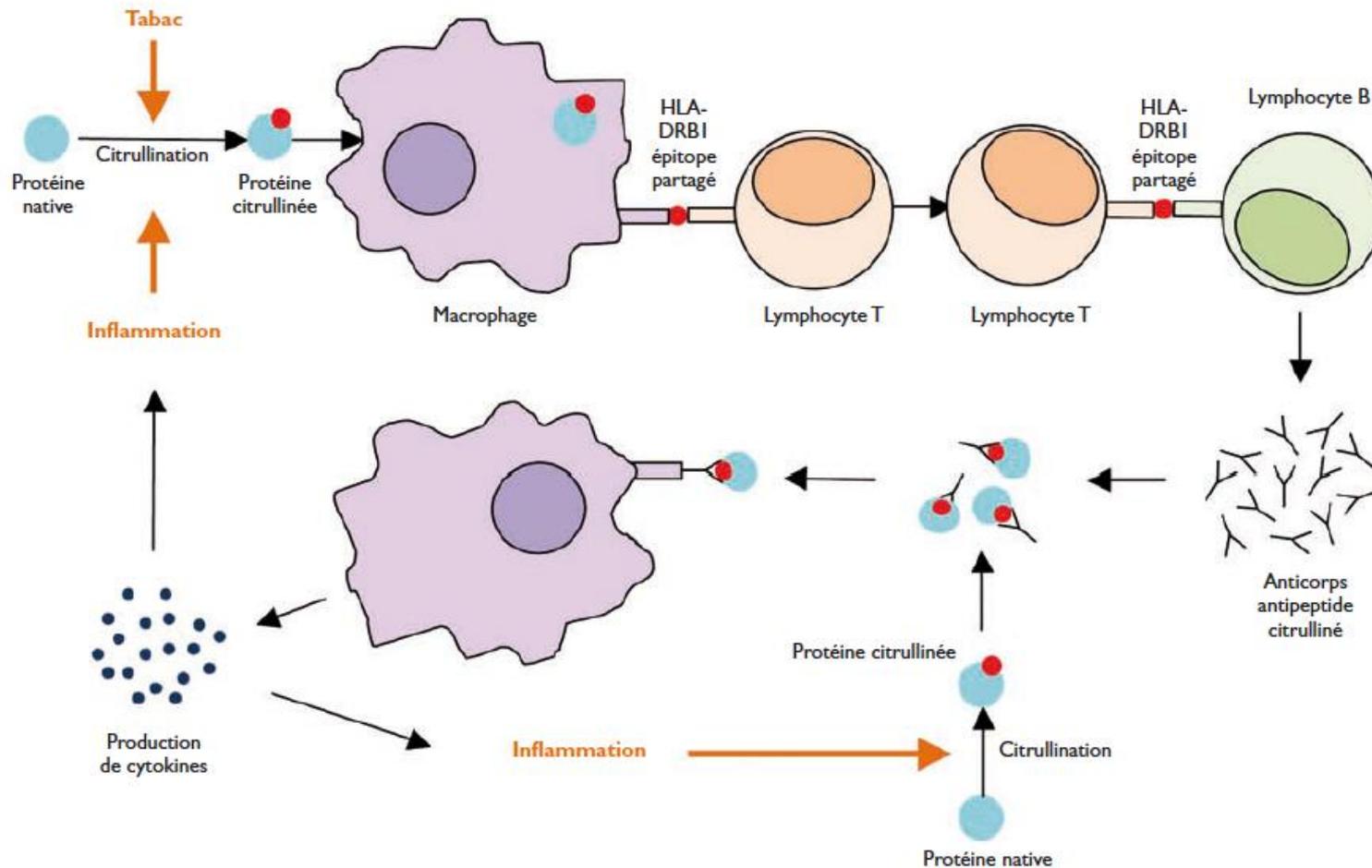


Figure 3. Risque relatif de développer une polyarthrite rhumatoïde anti-CCP positive selon la présence de l'épitope partagé (EP) et l'importance du tabagisme exprimé en unités paquets-années (UPA)

Hypothèse pathogénique de la PR anti-CCP positive



Sur le plan pulmonaire...



Présentation

- Les atteintes pulmonaires sont les secondes en fréquence après l'atteinte articulaire et sont la cause de 10-20% de la mortalité de la PR.
- La prévalence globale est difficile à apprécier, car depuis l'utilisation du HRCT, on objective des anomalies dans 30-50% des cas.
- L'atteinte pulmonaire peut précéder l'atteinte systémique dans 10-20% des cas.
- Grande hétérogénéité des lésions

Amital et al. The lung in rheumatoid arthritis. Press Med 2011

Lioté H. Manifestations respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde, Rev Mal Respir 2008

Brown K. Rheumatoid Lung Disease. Proc Am Thorac Soc 2007

Pleurésie lymphocytaire
Empyème aseptique Fibrothorax

Pneumopathies interstitielles
Nodules rhumatoïdes

**Hypertension
pulmonaire**

Bronchiolites folliculaires
Bronchiolites oblitérantes
Bronchectasies 30%

Toxicité médicamenteuse
Infections

Arthrite crico-arythénoïdienne 75%

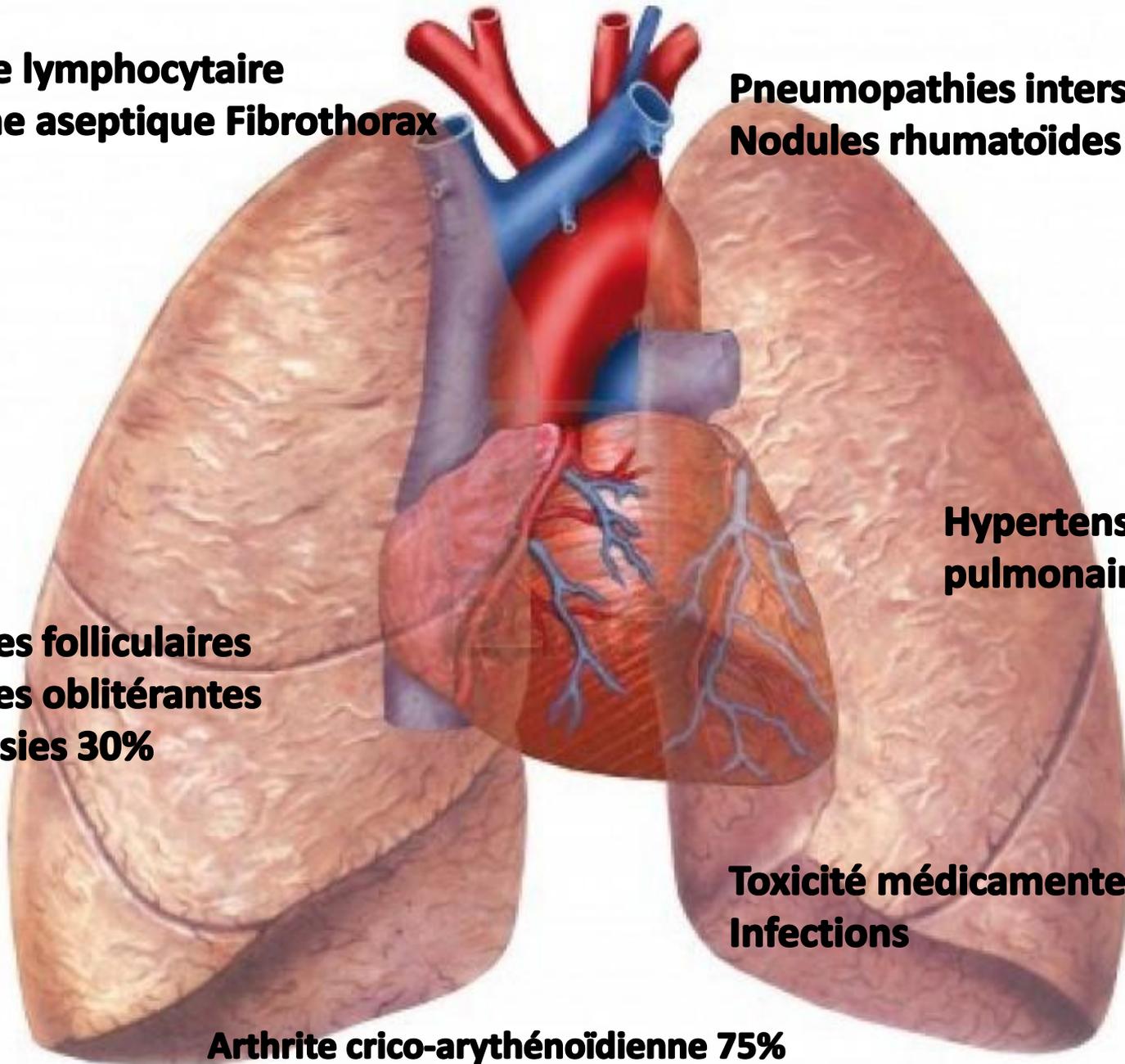
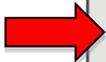


Table 3 Cumulative incidence at 30 year follow up of extra-articular disease manifestations

Extra-articular manifestation	Number of patients	30 Year cumulative incidence (SE (%))
Pericarditis	21	5.4 (2.6)
Pleuritis	21	5.2 (2.4)
Felty's syndrome	9	1.6 (0.8)
Major cutaneous vasculitis	19	3.6 (1.5)
Neuropathy	11	2.2 (1.0)
Scleritis	4	0.8 (0.6)
Episcleritis	5	1.0 (0.4)
Retinal vasculitis	0	0.0
Glomerulonephritis	4	1.1 (1.5)
Other vasculitis	1	0.2 (0.2)
Amyloidosis	3	0.7 (0.9)
Keratoconjunctivitis sicca	61	11.6 (2.3)
Xerostomia	4	0.7 (0.5)
Sjögren's syndrome	58	11.4 (2.6)
Pulmonary fibrosis	34	6.8 (1.9)
Bronchiolitis obliterans	4	0.5 (0.8)
Cervical myelopathy	12	2.4 (1.2)
Subcutaneous nodules	172	34.0 (3.4)
Other nodules	0	0.0
Any	247	46.0 (3.4)
Malmö	78	16.7 (3.2)



Atteinte pulmonaire: FR

Âge

Sexe masculin

Tabac

Gravité de l'atteinte articulaire

Taux de FR élevé

Immunopathologie

- Follicules péribronchiolaires constitués d'un centre germinatif avec lymphocytes B CD20, cellules dendritiques et macrophages entourés d'une couronne de lymphocytes CD4+.
- Plasmocytes sécrétant FR et anti-CCP.
- Hyperplasie lymphoïde peut s'étendre à tout le tissu conjonctif pulmonaire et bronchique
- Organisation similaire à celle du pannus synovial, non retrouvée dans les PI « non-PR » (sauf le Sjögren) ni chez les patients PR sans atteinte pulmonaire (post-mortem).

Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis

Javier Rangel-Moreno,¹ Louise Hartson,¹ Carmen Navarro,² Miguel Gaxiola,² Moises Selman,² and Troy D. Randall¹

¹Trudeau Institute, Saranac Lake, New York, USA. ²Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico City, Mexico.

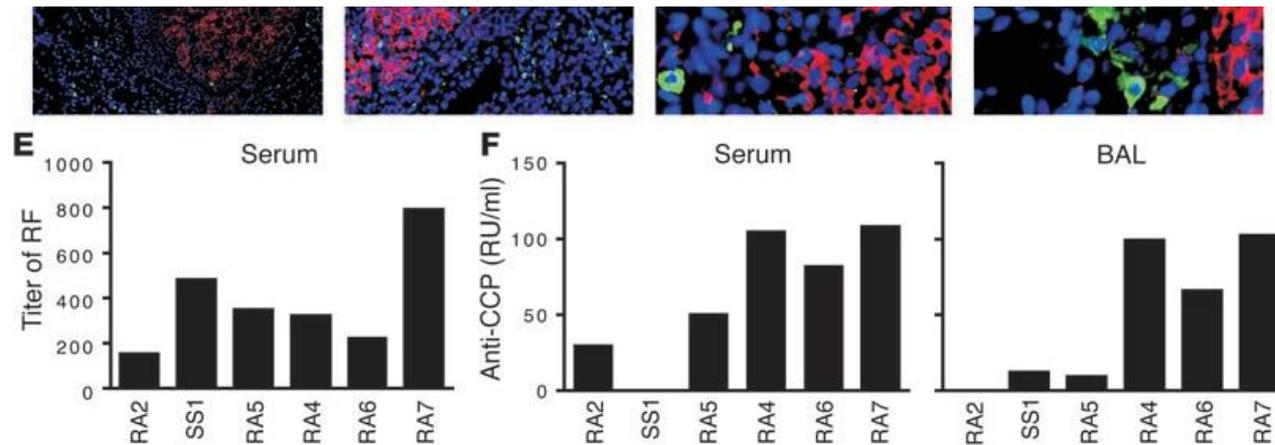


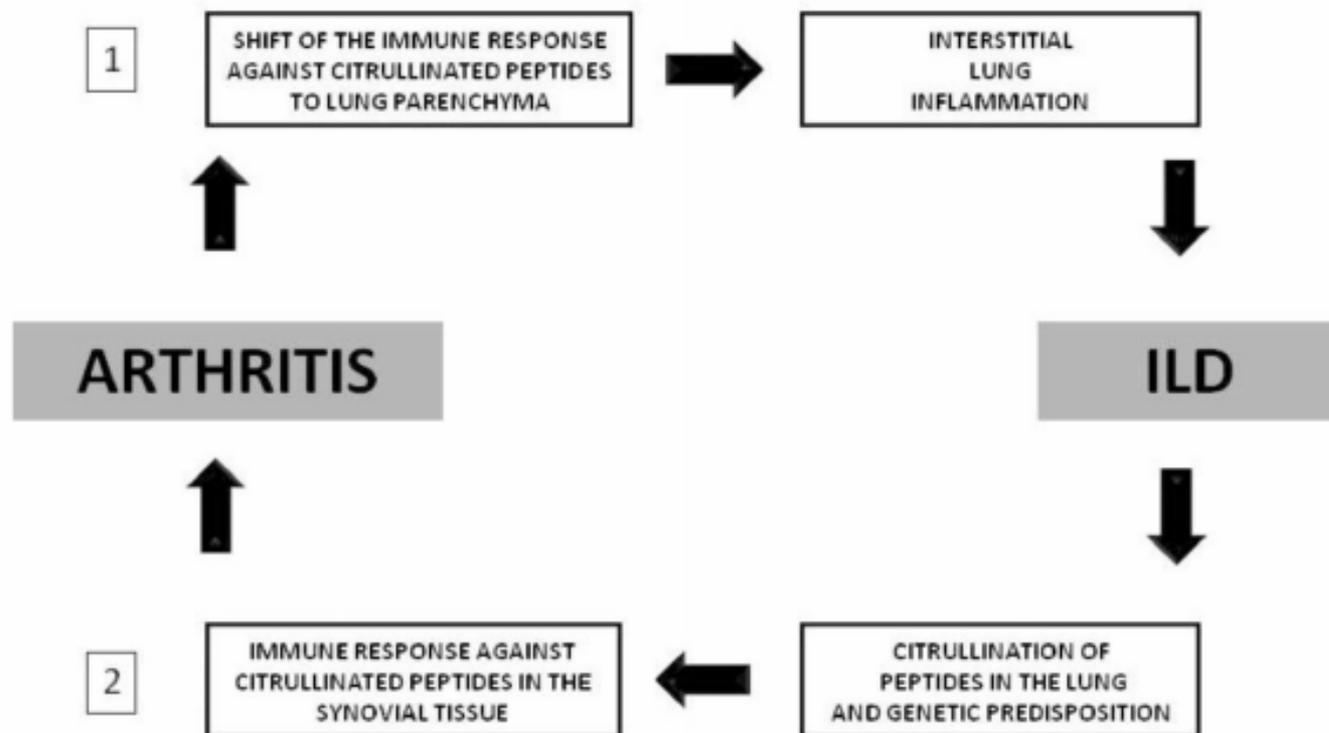
Figure 7

Local production of autoantibodies in the lungs of RA patients with iBALT. Sections were stained with biotinylated human IgG (A and C) to detect plasma cells producing rheumatoid factor (RF) or with citrullinated fibrinogen (B and D) to detect plasma cells producing antibodies against citrullinated proteins (CP). Sections were counterstained with anti-CD20 to detect B cell follicles (A–D). Original magnification, $\times 100$. Titers of rheumatoid factor in serum were determined by ELISA (E). Relative units of anti-CCP antibodies in serum and BAL fluid were determined by ELISA (F). RU, relative units.

Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms

Francisco Paulin, M.D.¹, Tracy J. Doyle, M.D., M.P.H.², Elaine A. Fletcher³, Dana P. Ascherman, M.D.⁴, and Ivan O. Rosas, M.D.²

Rev Invest Clin. 2015 ; 67(5): 280



Atteinte pleurale:

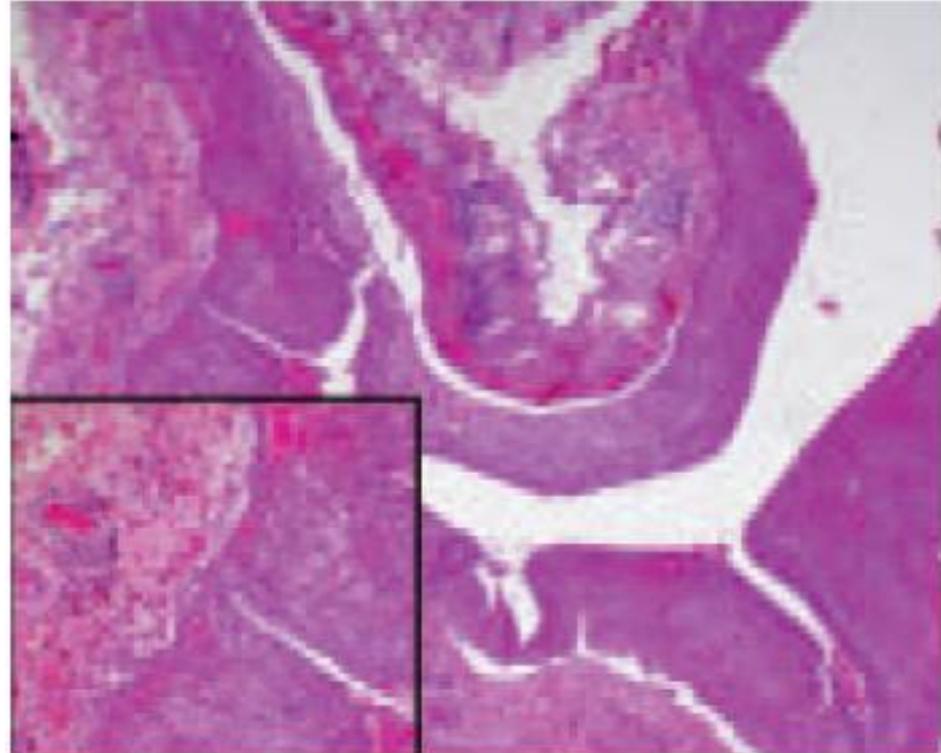
épanchement, pachypleurite, plaques pleurales, empyème

- Manifestations symptomatiques 3-5% des cas mais la fréquence est de 20% à l'imagerie et 70% à l'autopsie!
- Plus fréquent si: fumeurs, nodules sous-cutanés.
- Atteinte pleurale aiguë: contemporain de la poussée articulaire et peut précéder la PR
- Epanchement:
 - Exsudatif, citrin
 - Glucose normal ou lég. abaissé
 - Taux élevé de FR
 - Lymphocytaire, avec neutrophiles et macrophages à taux variables.
 - Culture stérile
- DD néoplasie, TB!

Atteinte pleurale

Macroscopique: semis de granulations très vascularisées

Microscopique: infiltrat inflammatoire lymphocytaire, macrophagique avec formations folliculaires.



Atteinte pleurale

- Evolution : passage à la chronicité dans 50%
- Empyème aseptique:
 - résultante d'épanchements récidivants et chronicisés
 - Liquide trouble, puriforme
 - Riche en neutrophiles et en fibrine
 - Glucose effondré
 - Parfois surinfecté (suite à ponctions récidivantes, fistule bronchopleurale)
 - -> pronostic sombre avec mortalité 19%
- Pachypleurites: rarement symptomatiques mais engendrent un syndrome restrictif

Atteinte pleurale

- Traitements locaux proposés chez les patients symptomatiques
 - ponctions,
 - drainages
 - injection de produits sclérosants
 - décortication,
 - pleurectomie

- Traitement AINS ou corticoïdes

Nodules

Fréquence:

Rx thoracique: 1%

CT: 20-25%

Nombre et taille variable

Prédominants aux lobes supérieurs, régions sous-pleurales et le long des scissures.

Plus fréquent :

Fumeurs

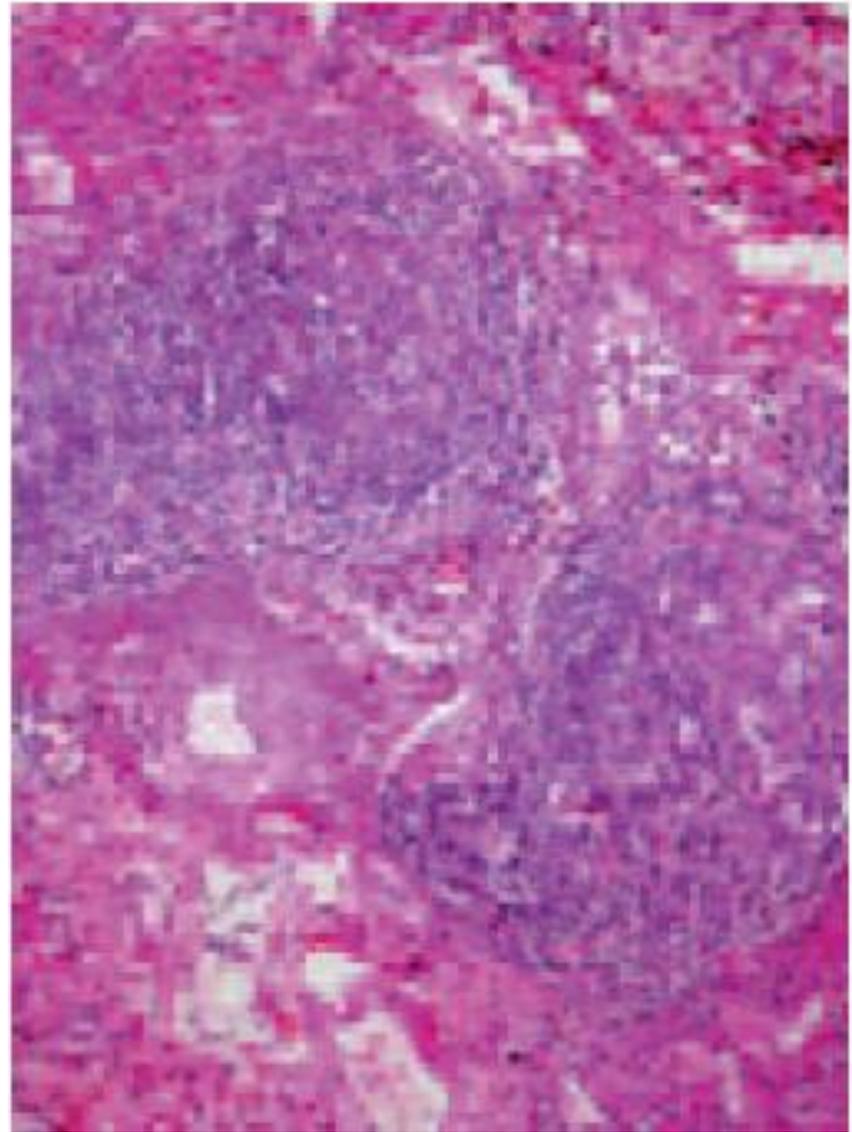
Nodules rhumatoïde sous-cutanés

Peut précéder le rhumatisme !

Nodule rhumatoïde:

infiltrat lymphoplasmocytaire fibreux
avec nécrose fibrinoïde centrale, bordée
de cellules mononuclées « en pallissade »

Histologie identique à celle d'un nodule
rhumatoïde sous-cutané

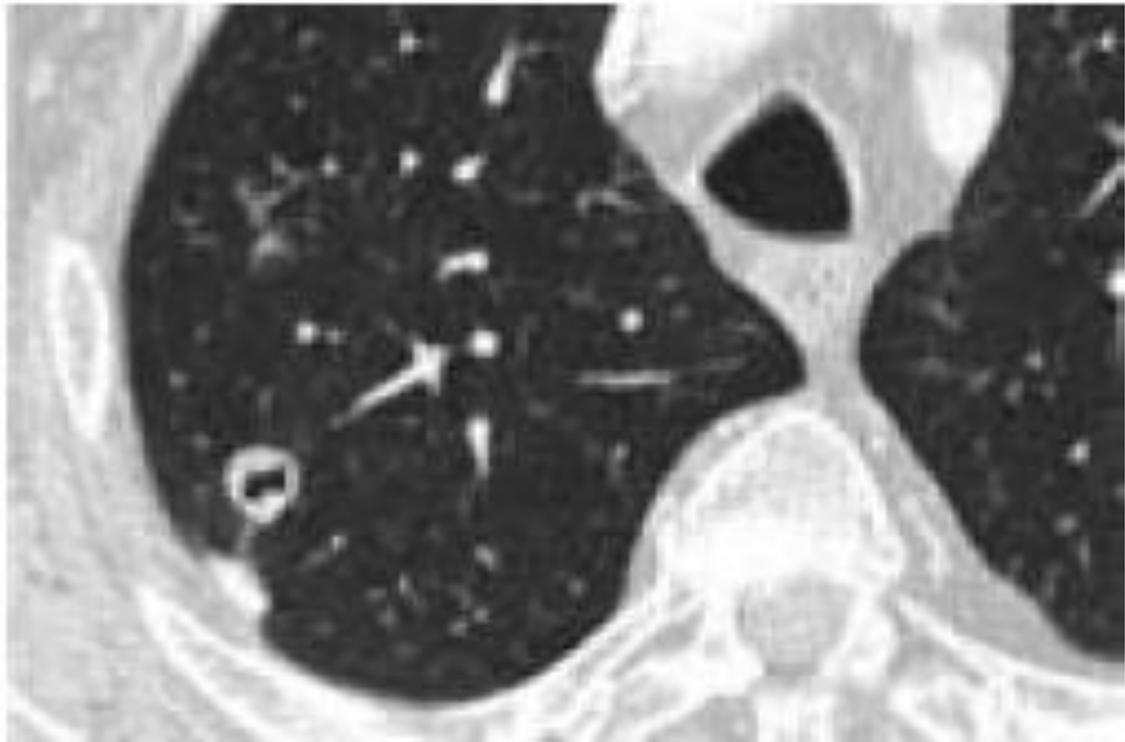


Nodules rhumatoïdes unique ou multiples

50% sont excavés ->nécrose

Les cavités ont une paroi épaisse et une limite interne irrégulière.

En cas d'évolution favorable, elles ont des parois de plus en plus fines et peuvent disparaître



Nodules

- Régression spontanée : 50%
- Inculpation du méthotrexate (MTX), du léflunomide et des agents anti-TNF dans l'apparition et la nécrose de ces nodules tant cutanés que pulmonaires, incomplètement compris.
- Symptomatiques de par leurs complications :
 - nécrose et excavation dans la plèvre à l'origine de pleurésies
 - pneumothorax ou pyothorax
 - excavation et fistulisation dans les bronches à l'origine d'hémoptysies, de greffe aspergillaire, à mycobactérie, Nocardia, Actinomyces, ...

Nodule

PR vs néoplasique: le nodule unique

- Fréquence plus élevée de cancer bronchique ou de lymphome dans la PR , dans les maladies fibrosantes pulmonaires et chez les patients traités par immunomodulateurs.
- Nodules rhumatoïdes présentent un hypermétabolisme au FDG -> examen non discriminant
- Nécessité d'un prélèvement à visée histologique par ponction transpariétale guidée par la TDM ou par biopsie chirurgicale.

Nodules multiples

- Infections:
 - aspergillose
 - tuberculose, infections à mycobactéries
- Granulomatoses
 - sarcoïdose
 - Wegener
 - amylose

Syndrome de Caplan

- PR avec nodules rhumatoïdes pulmonaires + pneumoconiose.
- Nodules denses, bien délimités, à prédominance périphérique et pulmonaire inférieure.
- Apparition rapide sur fond discret de pneumoconiose.
- 10% sont calcifiés
- Excavation possible
- Développement rapide lorsque la PR s'installe, alors que la progression habituelle des lésions silicotiques (notamment après l'arrêt de l'exposition) est beaucoup plus lente.

Pneumopathies interstitielles

Prévalence : 5% (RX) 25-35% (CT), H:F = 2:1

Risque de mortalité x3 par rapport à une PR sans PI. Survie médiane de 3ans.

Souvent asymptomatique

Tableau clinique non spécifique (dyspnée progressive, toux sèche, et râles crépitants fins aux bases)

Pneumopathies interstitielles

Formes histopathologiques:

UIP et NSIP 75%

Pneumopathie organisée 10%

Plus rare: LIP, DIP, DAD

Utilisation de la classification ATS/ERS (2013)

Syndrome emphysème-fibrose :

Retrouvé dans 12-20%

PR séropositive (FR ou antiCCP) dans 90%

Associée à un tabagisme actif ou ancien (88% des patients)

Lioté H. Manifestations respiratoires spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde, Rev Mal Respir 2008

Froidevaux-Janin et al. Pneumopathie interstitielle dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Suisse 2011

Tableau VI.

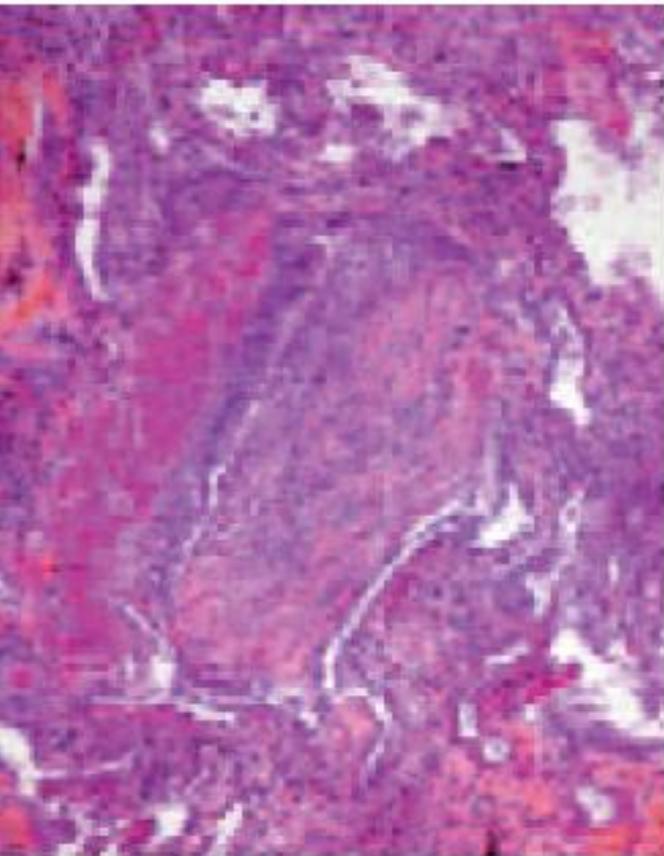
Fréquence relative des différents types de PID rencontrés dans la PR. Séries de biopsies pulmonaires.

Histologie	Tanaka (17) 2004	Lee (50) 2005	Atkins (8) 2006	Total
	N = 17	N = 18	N = 27	N = 62
UIP	2	10	8	20 (35%)
NSIP	10	6	10	26 (40%)
PO	2	1	9	12 (19%)
DAD	1			
LIP	1			
DIP	1			

NSIP : non specific interstitial pneumonia ; UIP : usual interstitial pneumonia ; PO : pneumopathie en voie d'organisation ; DAD : dommage alvéolaire diffus ; LIP : lymphoid interstitial pneumonia ; DIP : desquamative interstitial pneumonia.

Pneumonie organisée

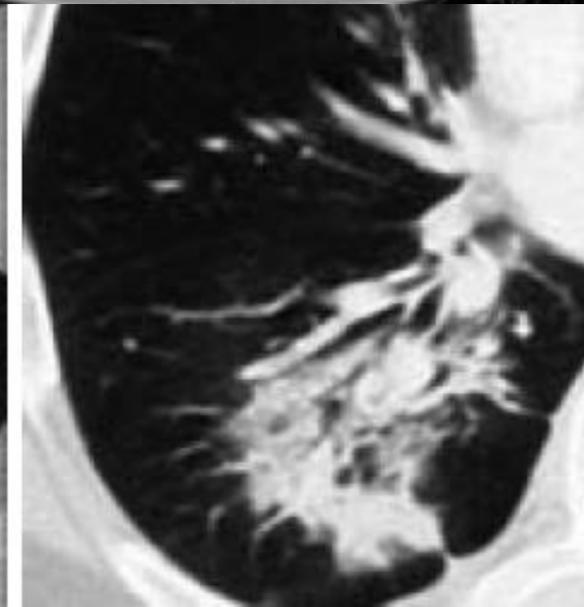
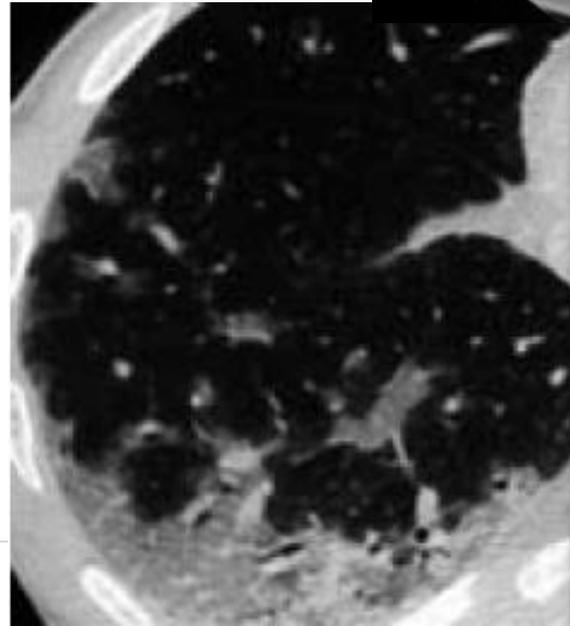
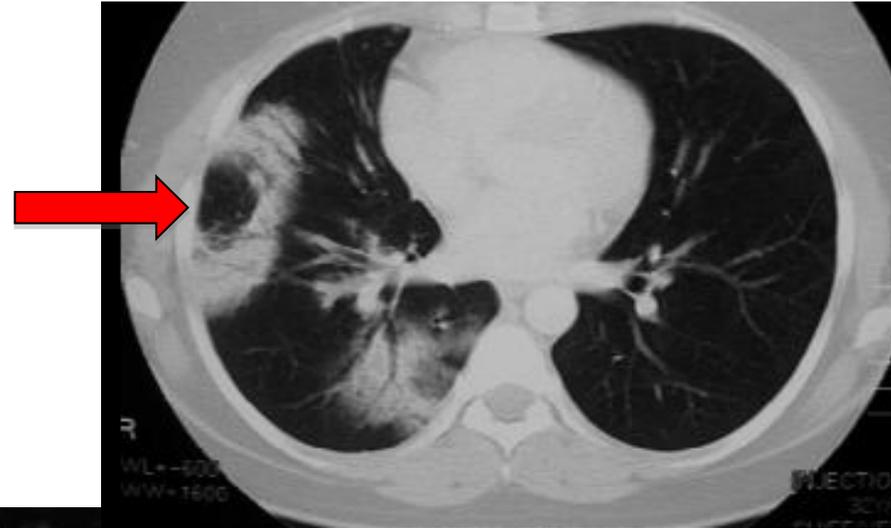
- Prévalence clinique et radiologique varie entre 2 et 10 %.
- Tableau clinique, souvent bruyant, pseudo-grippal fébrile avec opacités alvéolaires fluctuantes, est identique à celui des PO idiopathiques.
- DD: infectieux, médicamenteux.
- LBA : soit neutrophilique, soit lymphocytaire, soit mixte.
- Traitement: comme la PO idiopathique.



Scanner:

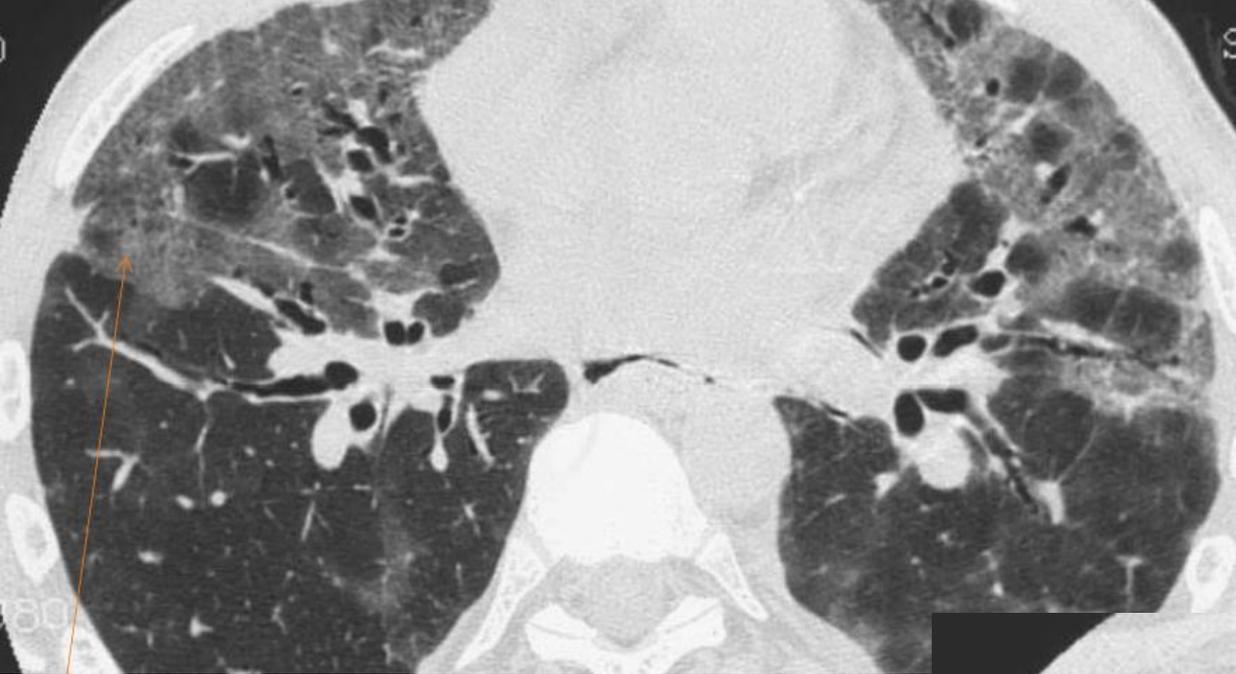
Condensation alvéolaire multifocales avec bronchogramme aérique

Aspect typiquement « en lagon »



Histologie:

Bourgeon fibro-inflammatoire obstructif dans une bronchiole respiratoire

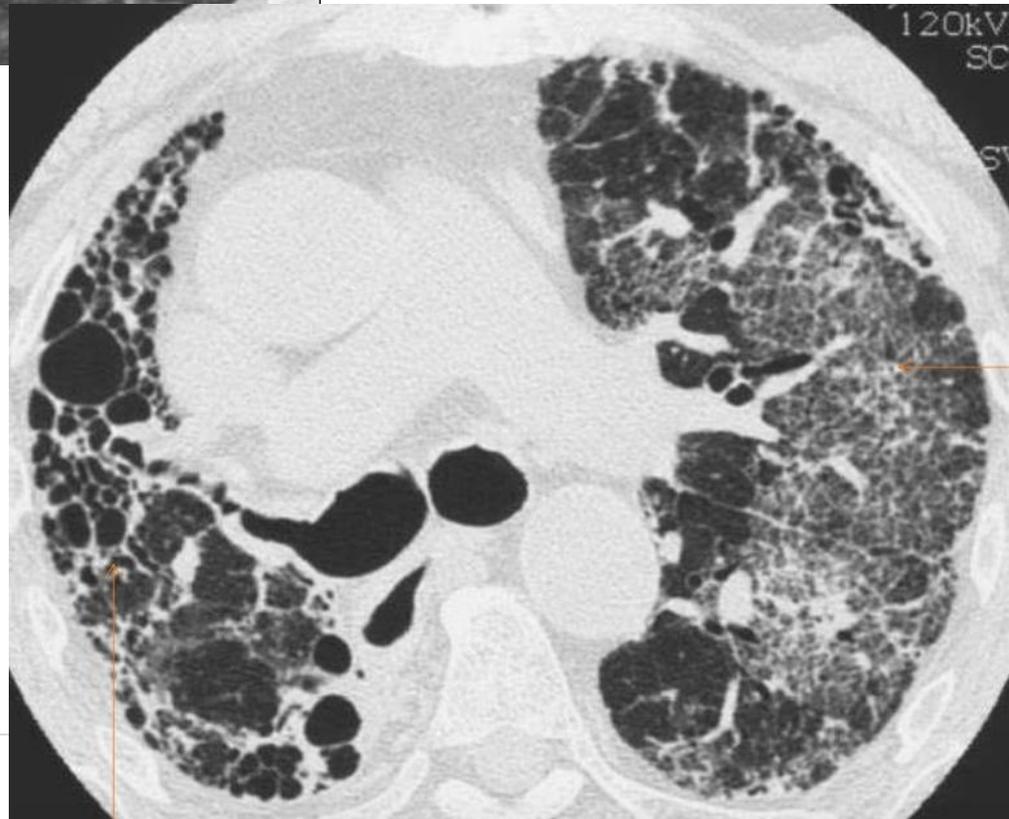


Aspect « NSIP »:

Opacités en « verre dépoli »
Pas de rayon de miel

Aspect « UIP »:

Rayon de miel
Bronchiolectasies + bronchectasies de traction
Réticulations intralobulaires



Pneumopathies interstitielles

- Il n'existe actuellement aucune stratégie ou recommandation concernant le dépistage ou une intervention thérapeutique.
- Une diminution de la DLCO a été décrite chez >40% des patients asymptomatique et serait reporté comme le marqueur le plus sensible pour prédire une atteinte au HRCT.

Froidevaux-Janin et al. Pneumopathie interstitielle dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Suisse 2011

Cavagna L et al. The Multifaceted Aspects of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. BioMed Research International 2013

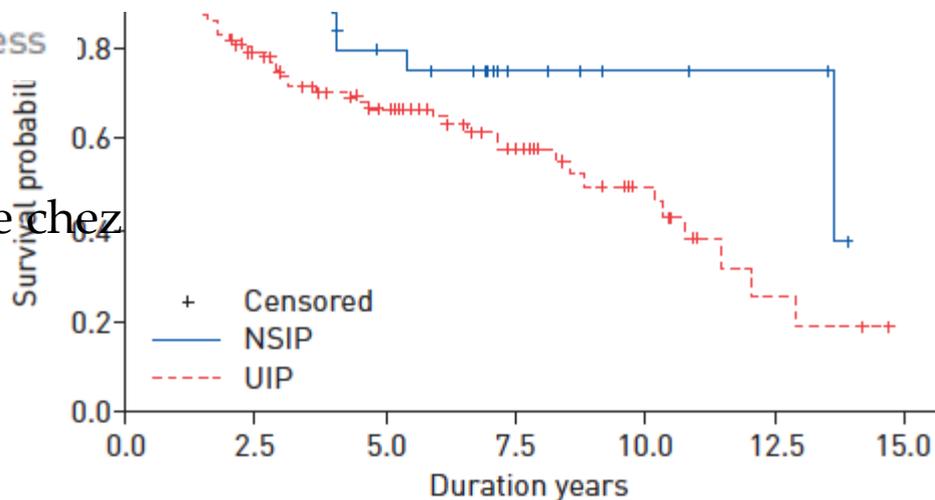
Dawson JK et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests," Thorax 2001.

Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease

Joshua J. Solomon¹, Jonathan H. Chung², Gregory P. Cosgrove¹, M. Kristen Demoruelle³, Evans R Fernandez-Perez¹, Aryeh Fischer³, Stephen K. Frankel¹, Stephen B. Hobbs⁴, Tristan J. Huie¹, Jill Ketzer¹, Amar Mannina⁵, Amy L. Olson¹, Gloria Russell⁶, Yutaka Tsuchiya⁷, Zulma X. Yunt¹, Pearlanne T. Zelarney⁸, Kevin K. Brown¹ and Jeffrey J. Swigris¹

Eur Respir J 2015; In press

Mortalité augmentée chez les pattern « UIP »



NSIP	29	29	29	24	23	18	16	13	8	6	5	4	4	4	0	
UIP	108	97	89	69	59	48	39	32	23	19	14	7	5	3	3	0

TABLE 2 Univariate analyses for predictors of mortality

Variable	HR (95% CI)	p-value
Age, year increase over mean 64.7	1.05 (1.02–1.08)	0.001
Female sex	0.58 (0.34–1.02)	0.06
Ever-smoker	2.58 (1.36–4.90)	0.003
Family history of RA	1.25 (0.60–2.58)	0.55
Duration of RA	1.00 (0.97–1.02)	0.77
UIP on HRCT	2.44 (1.10–5.43)	0.02
FVC % pred, for 10% lower than mean 68.7%	1.16 (1.02–1.34)	0.02
FVC % pred, 10% decline any time after baseline	1.86 (1.26–2.75)	0.001
Dlco % pred, for 10% lower than mean 48.1%	1.424 (1.18–1.72)	0.0002
Dlco % pred, 10% decline any time after baseline	1.77 (1.23–2.54)	0.002
CPI	1.05 (1.03–1.08)	<0.0001
CCP	1.00 (0.99–1.00)	0.61
RF	1.002 (1.000–1.003)	0.02

RA: rheumatoid arthritis; UIP: usual interstitial pneumonia; HRCT: high resolution computed tomography, FVC: forced vital capacity; *Dlco*: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; CPI: composite physiologic index; CCP: cyclic citrullinated peptide; RF: rheumatoid factor.

Traitements?

- Il n'existe pas de médicament véritablement efficace, et donc pas de consensus sur le traitement de la PI au cours de la PR.
- Proposition de traiter les patients symptomatiques, ceux qui présentent une aggravation fonctionnelle respiratoire, et ceux chez qui prédomine le verre dépoli à l'imagerie
- Traitement proposé en analogie avec celui de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Traitements:

problème du méthotrexate

Traitement de fond de premier choix dans la PR

Pneumopathie interstitielle aiguë:

- 0,3 à 11% des patients traités
- Plus fréquemment durant les six premiers mois de traitement
- Risque augmenté en cas d'atteinte pulmonaire préexistante, d'âge > 60 ans, de diabète, d'hypoalbuminémie et de doses élevées de MTX.

Toxicité pulmonaire chronique :

- Une étude prospective n'a pas trouvé de différences significatives entre des patients traités par MTX et des contrôles sans MTX après deux ans de suivi (fonctions pulmonaires, HRCT)

Froidevaux-Janin et al. Pneumopathie interstitielle dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Suisse 2011

Dawson JK et al. Investigation of the chronic pulmonary effects of lowdose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis : A prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. Rheumatology 2002

Traitements: autres

Léflunomide:

- peut aussi être associé à l'apparition ou à l'exacerbation aiguë de PI chez 1,2% des patients traités.
- Probablement lié à des facteurs génétiques, plus fréquent dans la population asiatique (Japon).

Anti-TNFa (infliximab, étanercept, adalimumab):

- Atteinte rapidement progressive, 1/3 mortalité atteignant 2/3 chez les patients avec PID pré-existante.
- Effet à la fois pro et antifibrotique -> hypothèse d'un déséquilibre induit selon les prédispositions (génétique?)

Rituximab:

- Toxicité pulmonaire décrite
- Possible utilisation en cours d'investigations pour la PR

Froidevaux-Janin et al. Pneumopathie interstitielle dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Med Suisse 2011.

Kundan I et al. Treatment of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a perspective review. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease 2015

Conclusion

- La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques et touche environ 1% de la population générale.
- Atteinte pulmonaire souvent asymptomatique mais avec une mortalité augmentée.
- Spectre de présentation large, dont les mécanismes physiopathologiques sont encore mal compris.
- Traitements peu étudiés pour la PR. Utilisation par similitude au profil histologique/radiologique.
- Nécessité d'études supplémentaires.

Merci de votre attention!



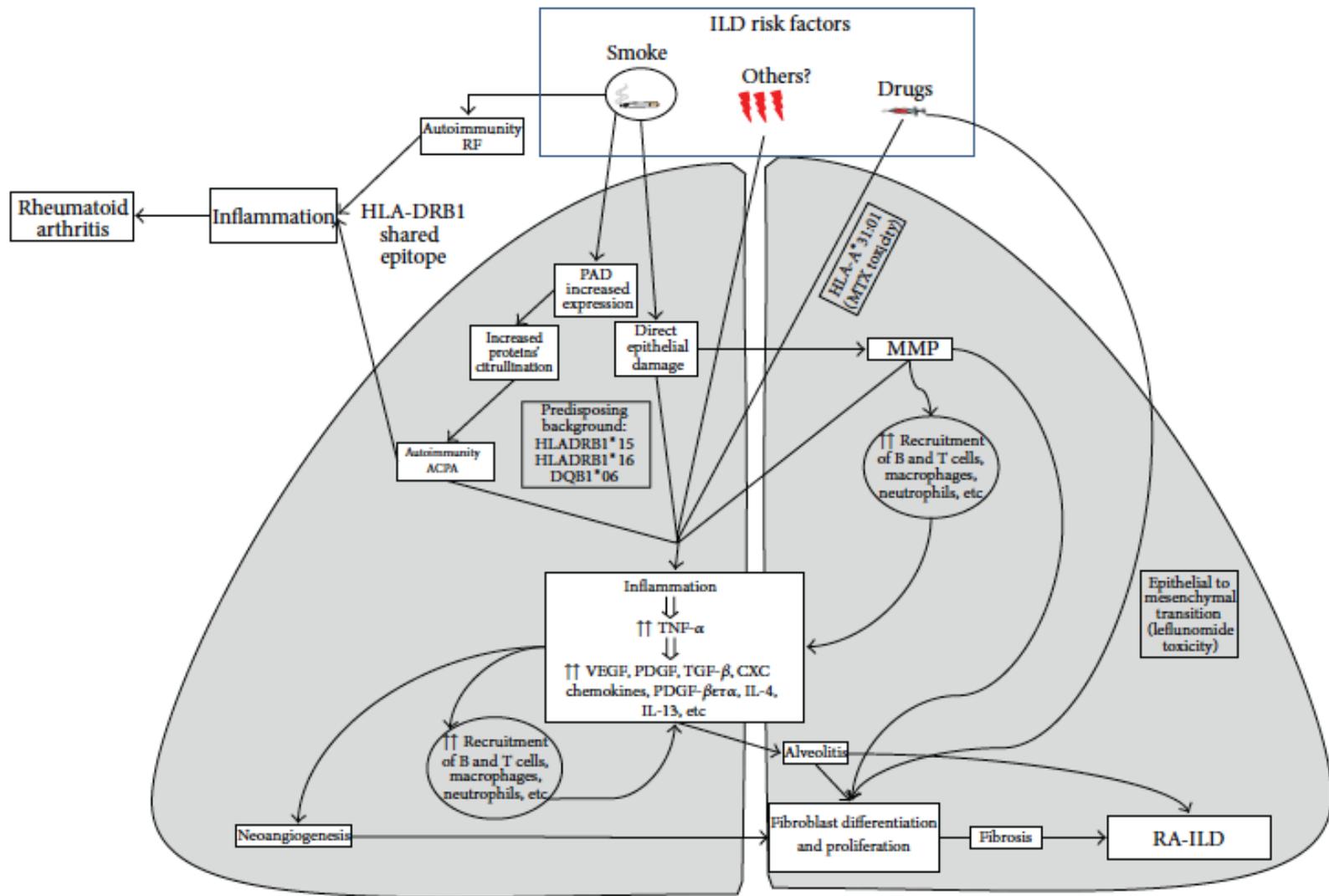


FIGURE 1: Possible pathogenetic mechanisms involved in the occurrence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. ILD: interstitial lung disease, RF: rheumatoid factor, ACPA: anticyclic citrullinated peptide antibodies, VEGF: vascular endothelial growth factor, PDGF: platelet derived growth factor, PAD: peptidylarginine deiminase, and MTX: methotrexate, MMP: metalloproteinase.