



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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### État des connaissances

- La BPCO est définie par une bronchite chronique et un trouble ventilatoire obstructif (rapport VEMS/CV <70%). Dans le contexte d'une polyarthrite rhumatoïde (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. La fréquence de la BPCO au cours de la PR est bien supérieure à celle observée en population générale et pourrait même précéder les symptômes rhumatologiques, lors d'une phase qualifiée de pré-PR<sup>(1, 2)</sup>. On estime la prévalence de la BPCO symptomatique à 6,2% avec une augmentation au cours de l'évolution du rhumatisme<sup>(3)</sup>. Cette atteinte est considérée comme sévère puisqu'associée à une surmortalité proche de celle observée pour la PID<sup>(2)</sup>.
- L'association PR-DDB est connue de longue date. La prévalence d'une DDB symptomatique chez les patients atteints de PR varie de 2 à 12%<sup>(4-6)</sup>. Toutefois une approche systématique par TDM-HR trouve des images de DDB chez 30 à 50% des patients<sup>(5-9)</sup>, illustrant une atteinte extra-articulaire du rhumatisme longtemps asymptomatique. Les principaux facteurs de risques de la DDB au cours de la PR sont la positivité des anti-CCP<sup>(10)</sup>, la présence de mutations du gène *CFTR* à l'état hétérozygote<sup>(11, 12)</sup> ou encore certains allèles *HLA* de classe II<sup>(13, 14)</sup>. Bien qu'il n'existe pas d'étude évaluant l'association entre PR-DDB et tabac, il semble qu'il existe plus souvent une atteinte pulmonaire de type DDB chez les non-fumeurs<sup>(9, 15, 16)</sup>.
- La prévalence de la PR-PID symptomatique est estimée à un peu moins de 10%, alors qu'une exploration systématique par TDM-HR trouve une prévalence accrue variant de 19 à 61% des cas<sup>(17-19)</sup>. Plusieurs facteurs de risques ont été associés à la survenue d'une PID chez les patients PR. L'âge constitue un facteur de risque ainsi que le sexe masculin<sup>(20-26)</sup>. Bien que retrouvé inconstamment dans les études, l'activité de la PR et la présence d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), notamment à taux élevés, pourraient être également associées à la PID au cours de la PR<sup>(23, 27)</sup>. Concernant les facteurs environnementaux, un tabagisme est associé à un sur-risque de PID évalué à 3,8 pour une intoxication supérieure à 25 PA<sup>(26, 28, 29)</sup>. L'imputabilité des biomédicaments anti-TNF comme facteur de risque de PR-PID reste débattue. Sur le plan génétique, il apparaît que la PR-PID partage certains facteurs de risque de la fibrose pulmonaire idiopathique<sup>(22, 30)</sup>. Enfin, on notera que la PR-PID est associée à une forte morbi-mortalité. En effet, elle représente la seconde cause de mortalité au cours du rhumatisme<sup>(21, 31)</sup>. Elle serait responsable de 6,8% des décès chez les femmes et de 9,8% de décès chez les hommes atteints de PR<sup>(17)</sup>. La médiane de survie après diagnostic de PID clinique a été estimée par plusieurs études comme variant de 3-10 ans<sup>(17, 20, 32, 33)</sup>.

## Conduite à tenir avant l'initiation du traitement en cas d'antécédent de pathologie pulmonaire (BPCO ou PID)

- Compte tenu de la fréquence relativement élevée des complications pulmonaires de la PR et de leur sévérité, il est conseillé de rechercher systématiquement des signes cliniques en faveur d'une atteinte pulmonaire sous-jacente avant la mise en route du traitement par anti-IL6R.
- **En cas de signes cliniques évocateurs ou de forte suspicion d'atteinte extra-articulaire pulmonaire de la PR et avant d'envisager un traitement par biomédicament anti-IL6R, on s'assurera de :**
  - Réaliser une tomodensitométrie thoracique haute résolution (TDM-HR), idéalement en procubitus avec coupes en inspiration et expiration dans le but de :
    - Confirmer le diagnostic clinique ou infra-clinique et de préciser l'importance de l'atteinte en cas d'atteinte bronchique et/ou DDB <sup>(34)</sup>
    - Confirmer le diagnostic clinique ou infra-clinique, de préciser le sous-type d'atteinte et le degré d'extension en cas de PID <sup>(35, 36)</sup>
  - Évaluer le retentissement par la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR)
  - Réaliser un test de marche de 6 minutes
  - Réaliser une échographie cardiaque pour évaluer le retentissement sur le cœur droit en cas de PID
  - Effectuer la mise à jour des vaccinations notamment anti-pneumococcique et anti-grippale
  - Insister sur l'importance du sevrage tabagique et orienter si besoin vers une consultation spécialisée
  - Adresser le patient à un pneumologue pour confirmation du diagnostic et assurer une prise en charge multidisciplinaire <sup>(36)</sup>.

### **Patient avec BPCO ou DDB préexistante**

- Une BPCO/DDB préexistante n'est pas une contre-indication spécifique au traitement biologique.
- Il est possible d'initier un traitement anti-IL6R.
- On notera qu'à ce jour, il n'existe aucune étude concernant l'effet d'un anti-IL6R dans cette indication.

### **Patient avec PID préexistante**

- Une PID préexistante n'est pas une contre-indication spécifique au traitement biologique. Toutefois, il est conseillé de faire preuve de prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire insuffisante. Dans cette situation, il est conseillé de travailler en étroite collaboration avec un pneumologue, idéalement spécialiste des PID <sup>(37, 38)</sup>.
- Il est possible d'initier un traitement par anti-IL6R.
- Si le blocage de l'IL-6 par tocilizumab montre des résultats intéressants dans la PID de la sclérodémie systémique <sup>(39, 40)</sup>, il n'existe à ce jour aucune étude contrôlée permettant de recommander l'usage d'un biomédicament spécifique dans la PR-PID <sup>(37, 38)</sup>. En ce qui concerne les traitements anti-IL6R, quelques case-reports <sup>(41)</sup> et une étude rétrospective <sup>(42)</sup> font état d'un effet délétère du tocilizumab sur le plan pulmonaire

sans toutefois parvenir à affirmer l'imputabilité du biomédicament anti-IL6R. A l'inverse, des cas d'amélioration de pneumopathie organisée cortico-résistante et de PR-PID sous tocilizumab ont été rapportés<sup>(43, 44)</sup>. Plus récemment, une courte série italienne (4 cas de PR-PID traités par tocilizumab) a observé une stabilisation des EFR pour 3 des 4 cas avec un recul moyen de 25,5 mois<sup>(45)</sup>. Enfin, on ne trouve à ce jour aucune étude concernant le sarilumab dans cette indication.

- Devant l'absence d'étude contrôlée à ce jour, la prise en charge thérapeutique de la PID au cours de la PR ne fait pas l'objet d'une mention spéciale dans les recommandations des sociétés savantes ; à l'exception de deux sociétés savantes européennes la British Society for Rheumatology<sup>(46)</sup> et la Société Espagnole de Rhumatologie<sup>(47)</sup> qui ont évoqué la PID au cours de la PR. Sur la base de résultats d'études rétrospectives, incluant un faible nombre de patients, ces recommandations suggèrent que l'abatacept<sup>(48-51)</sup> ou le rituximab<sup>(52-54)</sup> pourraient être considérés comme possibles biomédicaments de 1<sup>ère</sup> ligne dans le contexte PR-PID.

#### **En pratique, on retiendra :**

- Pas de contre-indication à l'initiation d'un traitement par anti-IL6R.
- L'abatacept et le rituximab pourraient être considérés comme possibles biomédicaments de 1<sup>ère</sup> ligne.
- Le choix du biomédicament doit résulter d'une discussion multidisciplinaire impliquant au minimum rhumatologue et pneumologue.

### **Quels sont les signes cliniques d'appel à surveiller sous traitement ?**

Sous traitement anti-IL6R, les différents symptômes pulmonaires à surveiller, sont :

- Dyspnée de repos, d'effort
- Toux sèche ou productive
- Râles crépitants « velcro » des bases
- Sibilants dans les deux champs pulmonaires
- Hippocratisme digital
- Fièvre.

### **Conduite à tenir en cas de découverte ou d'exacerbation d'une BPCO/DDB ou d'une PID sous anti-IL6R**

#### **Dans tous les cas**

- Confirmer la nature de l'atteinte pulmonaire et préciser son extension par réalisation d'une TDM-HR, idéalement en procubitus avec coupes en inspiration et expiration
- Evaluer le retentissement par la réalisation d'EFR
- Faire un test de marche de 6 minutes
- Faire la mise à jour des vaccinations notamment anti-pneumococcique et antigrippale
- Insister sur l'importance du sevrage tabagique et orienter si besoin vers une consultation spécialisée
- Adresser le patient à un pneumologue pour confirmation du diagnostic et assurer une prise en charge multidisciplinaire<sup>(36)</sup>.

### **Patient avec découverte ou exacerbation de BPCO ou DDB**

Justifie d'éradiquer les foyers infectieux (ORL, dentaire) - Peut faire discuter, avec le pneumologue un changement de biomédicament s'il existe une augmentation des épisodes infectieux favorisant l'exacerbation de la pathologie pulmonaire sous-jacente.

Le traitement anti-IL6R peut être repris à distance de l'exacerbation de BPCO. Si la cause de l'exacerbation est infectieuse, les anti-IL6R sont repris selon les mêmes modalités définies pour les recommandations habituelles (voir fiche « Conduite à tenir en cas d'infection »).

### **Patient avec découverte ou exacerbation de PID**

- Une échographie cardiaque pour évaluer le retentissement sur le cœur droit.
- Compte tenu de certains cas de PR-PID s'aggravant sous tocilizumab et de l'absence de données sous sarilumab, il est recommandé par précaution de ne pas reprendre le traitement anti-IL6R.
- Dans une telle optique, d'autres biomédicaments comme l'abatacept ou le rituximab pourraient constituer une meilleure alternative thérapeutique en l'état actuel des connaissances <sup>(46, 47)</sup>.

#### **En conclusion :**

- **Du fait de l'absence d'étude contrôlée, et du peu de données disponibles, on ne peut actuellement recommander ou contre-indiquer l'utilisation d'un biomédicament anti-IL6R chez les patients ayant une complication pulmonaire de la PR. L'abatacept ou le rituximab pourraient constituer une alternative thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne ou de 2<sup>ème</sup> ligne après découverte ou exacerbation d'une PID sous anti-IL6R.**

## Références

1. Sparks JA, Lin TC, Camargo CA Jr et al. Rheumatoid arthritis and risk of chronic obstructive pulmonary disease or asthma among women: A marginal structural model analysis in the Nurses' Health Study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47:639-48.
2. Hyldgaard C, Ellingsen T, Bendstrup E. COPD: an overlooked cause of excess mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Respir Med.* 2018;6:326-7.
3. Ma Y, Tong H, Zhang X et al. Chronic obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20:144.
4. Allain J, Saraux A, Guedes C et al. Prevalence of symptomatic bronchiectasis in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64:531-7.
5. Wilczynska MM, Condliffe AM, McKeon DJ. Coexistence of bronchiectasis and rheumatoid arthritis: revisited. *Respir Care.* 2013;58:694-701.
6. Bluett J, Jani M, Symmons DPM. Practical Management of Respiratory Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2017;4:309-32.
7. Wilsher M, Voight L, Milne D et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respir Med.* 2012;106:1441-6.
8. Mohd Noor N, Mohd Shahrir MS, Shahid MS et al. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease. *Int J Rheum Dis.* 2009;12:136-44.
9. Cortet B, Flipo RM, Remy-Jardin M et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:815-9.
10. Perry E, Stenton C, Kelly C et al. RA autoantibodies as predictors of rheumatoid arthritis in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Eur Respir J.* 2014;44:1082-5.

11. Puechal 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.
12. Puechal X, Bienvenu T, Genin E et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:653-9.
13. Hillarby MC, McMahon MJ, Grennan DM et al. HLA associations in subjects with rheumatoid arthritis and bronchiectasis but not with other pulmonary complications of rheumatoid disease. *Br J Rheumatol.* 1993;32:794-7.
14. Toussirot E, Despau J, Wendling D. Increased frequency of HLA-DRB1\*0401 in patients with RA and bronchiectasis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:1002-3.
15. Kaushik VV, Hutchinson D, Desmond J et al. Association between bronchiectasis and smoking in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1001-2.
16. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. High resolution computed tomography of the lung in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:308-10.
17. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:372-8.
18. Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2011;30:217-21.
19. Chen J, Shi Y, Wang X et al. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:406927.
20. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1583-91.
21. Cavagna L, Monti S, Grosso V et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:759760.
22. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(5).
23. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:979-82.
24. Koduri G, Norton S, Young A et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1483-9.
25. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med.* 2012;106:1591-9.
26. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1711-9.
27. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1676-82.
28. Assayag D, Lubin M, Lee JS et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19:493-500.
29. Johnson C, Giles JT, Bathon J et al. Smoking and Subclinical ILD in RA versus the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *PLoS One.* 2016;11:e0153024.
30. Juge PA, Lee JS, Ebstein E et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2018;379:2209-19.
31. De Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis.* 2011;8:53-82.
32. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS et al. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:344-50.
33. Yunt ZX, Chung JH, Hobbs S et al. High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival. *Respir Med.* 2017;126:100-4.

34. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1-69.
35. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143:814-24.
36. Fischer A, Strek ME, Cottin V et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/ Association of Physicians of Great Britain and Ireland Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease Summit: A Multidisciplinary Approach to Address Challenges and Opportunities. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:182-95.
37. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:284-94.
38. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N et al. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1544-54.
39. Khanna D, Denton CP, Lin CJF et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:212-20.
40. Khanna D, Jahreis A, Lin CJF. Response to: 'Effectiveness and safety of tocilizumab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated interstitial lung disease: a case series' by Narvaez. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):e124.
41. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:613-26.
42. 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.
43. Justet A, Ottaviani S, Dieude P, Taille C. Tocilizumab for refractory organising pneumonia associated with Sjogren's disease. *BMJ Case Rep*. 2015 May 14;2015.
44. Picchianti Diamanti A, Markovic M, Argento G et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11:64-72.
45. Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G et al. Tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung diseases: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:342.
46. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:e3-e42.
47. Reumatoide GdPCpeMdPcA. GUIPCAR 2018 versión completa. 2018.
48. Fernandez-Diaz C, Loricera J, Castaneda S et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:22-7.
49. Nakashita T, Ando K, Takahashi K, Motojima S. Possible effect of abatacept on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Respir Investig*. 2016;54:376-9.
50. Mochizuki T, Ikari K, Yano K et al. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol*. 2019;29:413-7.
51. Kurata I, Tsuboi H, Terasaki M et al. Effect of Biological Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs on Airway and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2019;58:1703-12.
52. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1348-57.
53. Chartrand S, Swigris JJ, Peykova L, Fischer A. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;32:296-304.
54. Druce KL, Iqbal K, Watson KD et al. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNFi as a first biologic. *RMD Open*. 2017;3:e000473.