



# Poumon aigu des Connectivites

Bruno Crestani

Service de Pneumologie A  
Hôpital Bichat, Paris

## Fréquence des atteintes spécifiques

	Fréquence (symptomatique)	Atteinte révélatrice
• Polyarthrite rhumatoïde	2-6%	20 %
• Lupus	1-5%	10% ( <i>HIA</i> ) 50% ( <i>Pn. lupique</i> )
• Sclérodermie	40%	< 1%
• Gougerot-Sjögren	10%	?
• Connectivite mixte ( <i>Syndrome de Sharp</i> )	25%	?
• Myopathies inflammatoires	# 20%	25-35%

**Atteintes  
Spécifiques  
(PO, SDRA, CAPS)**

**Médicaments**

**Infections**

**HTAP**

**HIA**

Dysfonction  
muscles  
respiratoires



**Néoplasie  
(Cancer, Lymphome)**

**Embolie  
pulmonaire**

**IVG  
Surcharge  
(I Renale)**

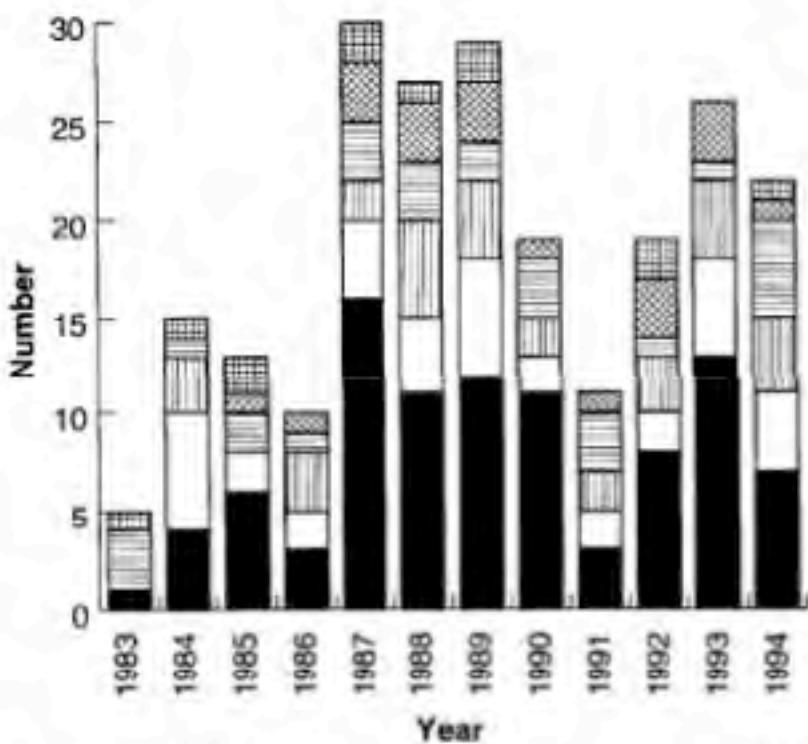


Figure 1. Number of patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia, by year and connective tissue disease. ■ = scleroderma; ▨ = inflammatory myopathy; ▨ = systemic lupus erythematosus; ▨ = Wegener's granulomatosis; ▨ = rheumatoid arthritis; ▨ = polyarteritis nodosa.

## 223 PC sur connectivite Californie-1983-1994

- PR	39
- SLE	94
- Wegener	31
- Myosites	26
- PAN	21
- SSc	12

-Mortalité hospitalière : 45%

## Présentation aiguë ou sub-aiguë

---

- Opacités alvéolaires et/ou interstitielles
- uni ou bilatérales
- fébriles, avec échec des antibiotiques



I RΔ

Agent infectieux ?

Agents infectieux  
Hémorragie alvéolaire  
Formule panachée: BOOP, PINS  
Dommages alvéolaires aigus  
Poumon éosinophile

## **Le scanner oriente le diagnostic**

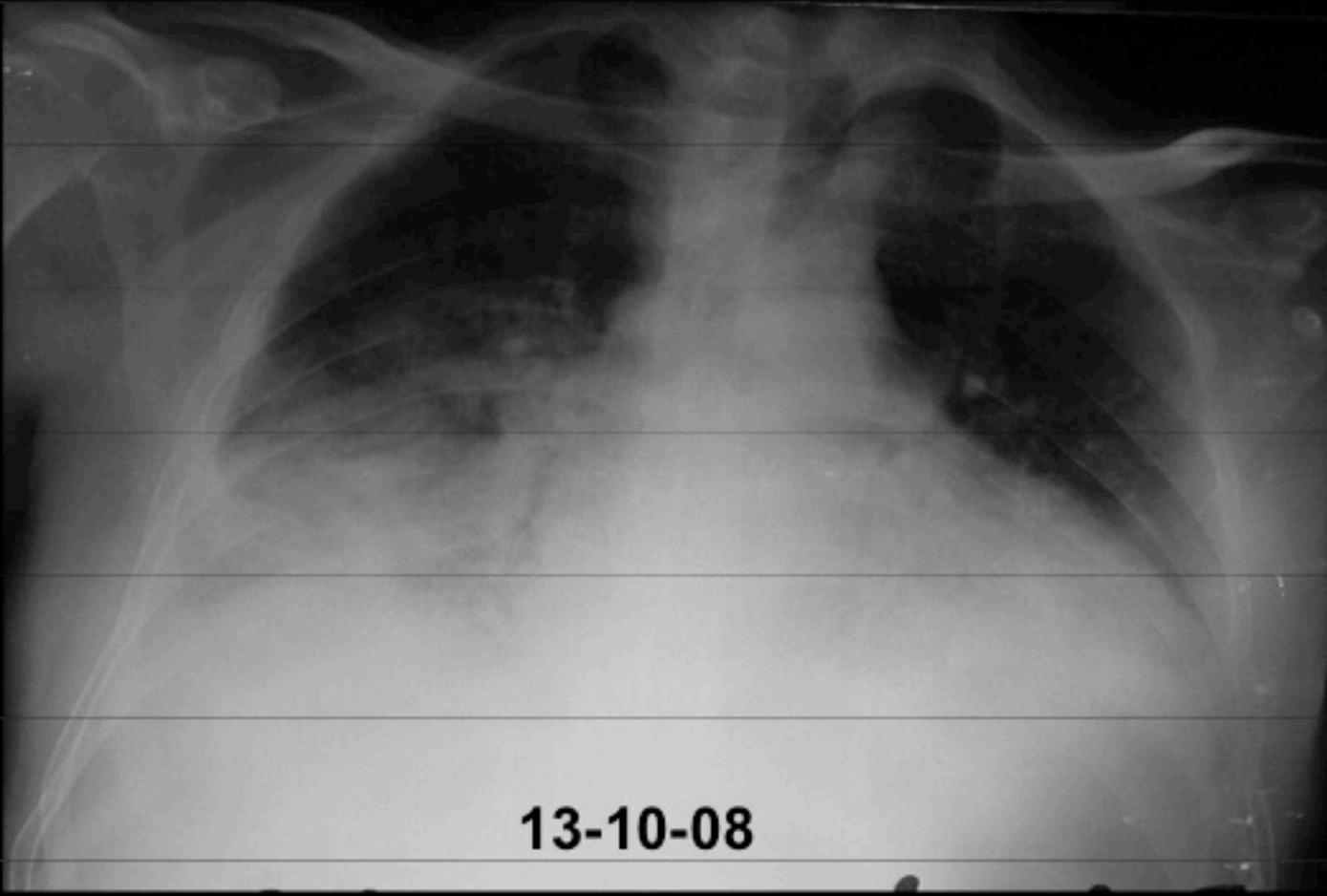
---

- **Maladie pré-existante**
  - Nid d'abeille
- **Caractéristiques des opacités**
  - Condensations alvéolaires
  - Nodules
  - Excavations
  - Verre dépoli
- **Adénopathies**
- **Atteinte pleurale**

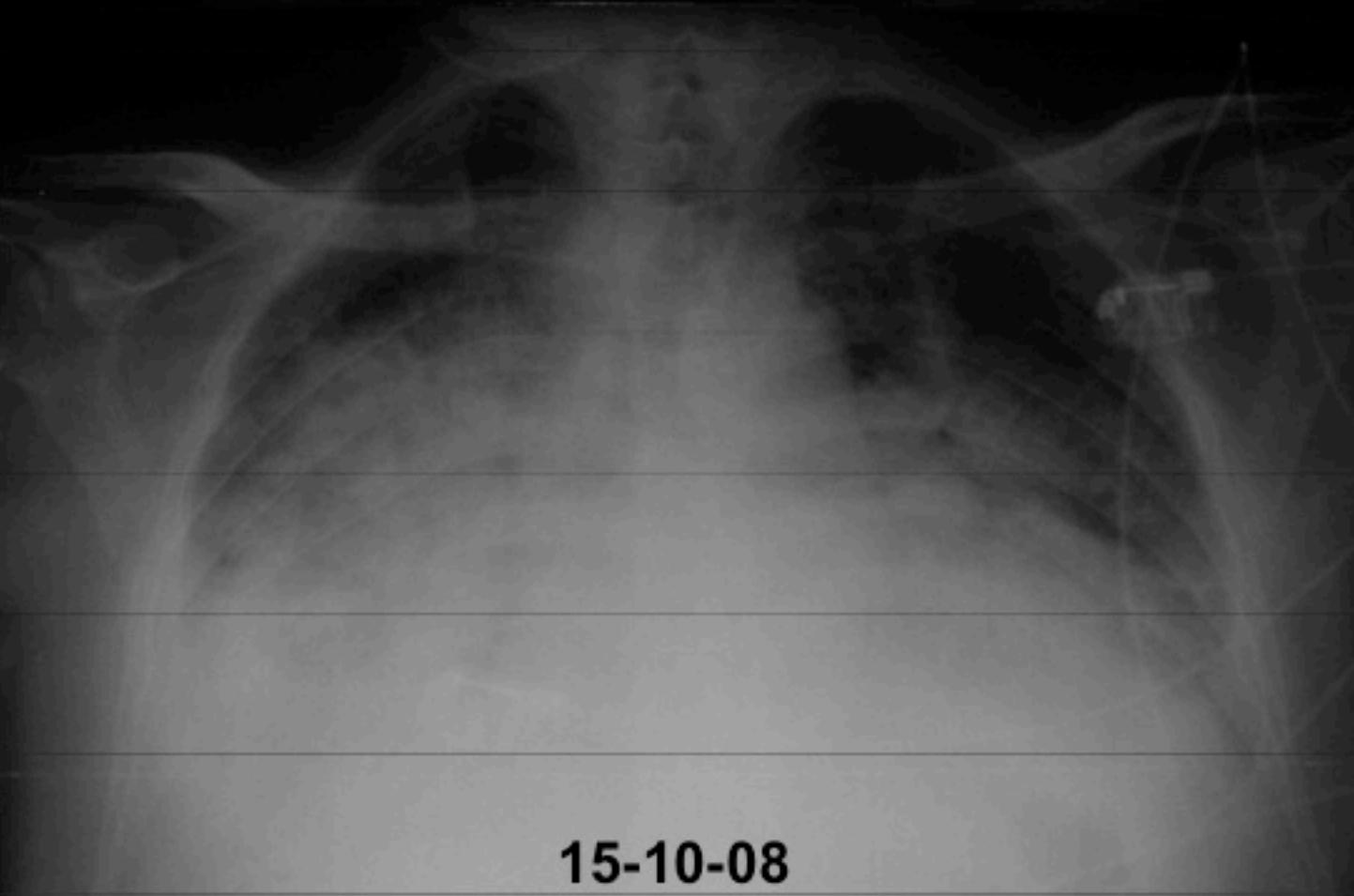
- Homme de 67 ans
  - Cirrhose Biliaire primitive (Ursolvan®)
  - PID a minima (prednisone 5 mg/j)



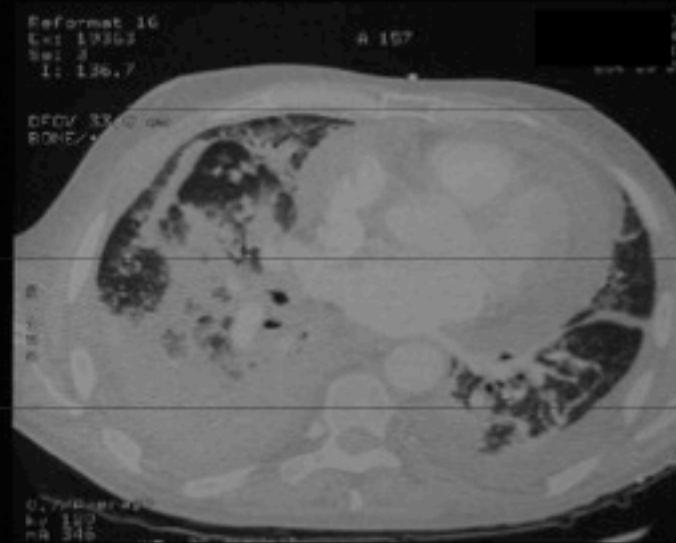
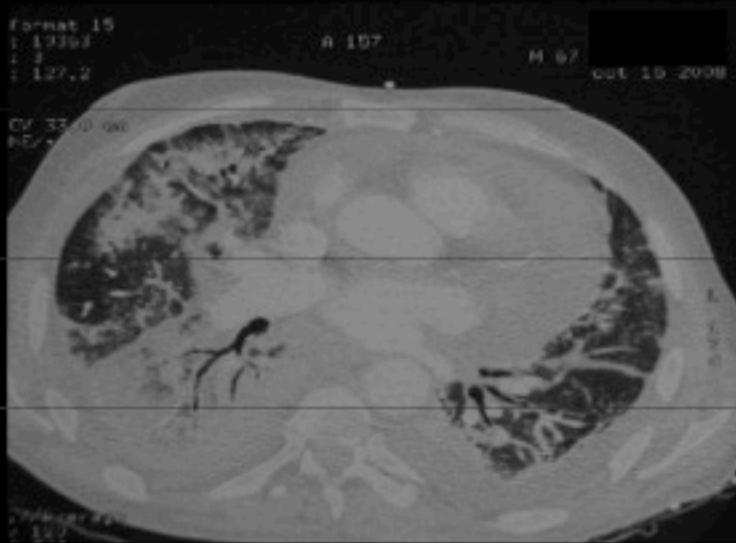
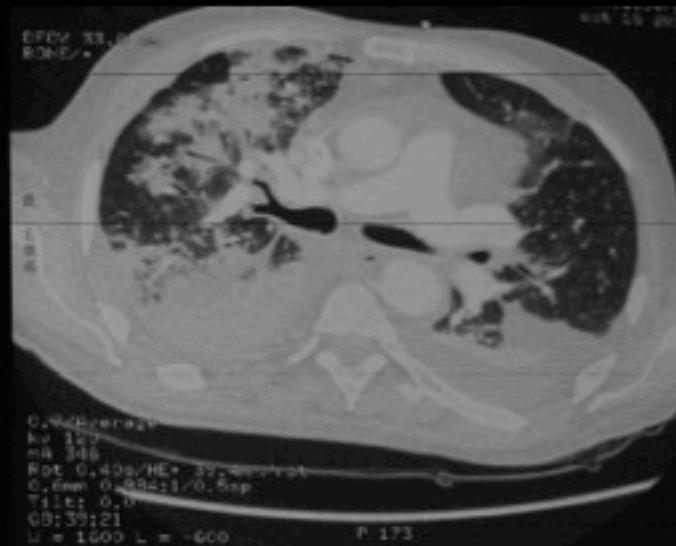
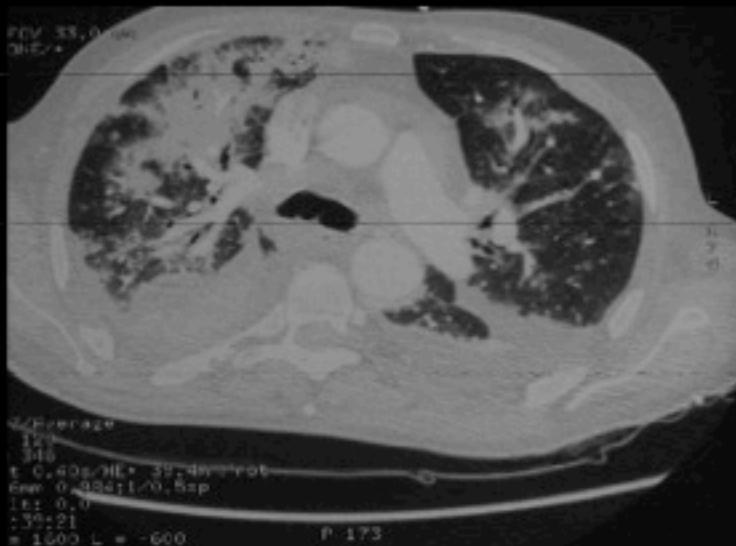
- Toux, dyspnée, fébricule depuis 2 semaines
  - Échec d'antibiothérapie en ville
- Aggravation → Urgences
- Insuffisance respiratoire aiguë
- 38,9 °C
- Hémodynamique conservée
- Pas d'autre défaillance

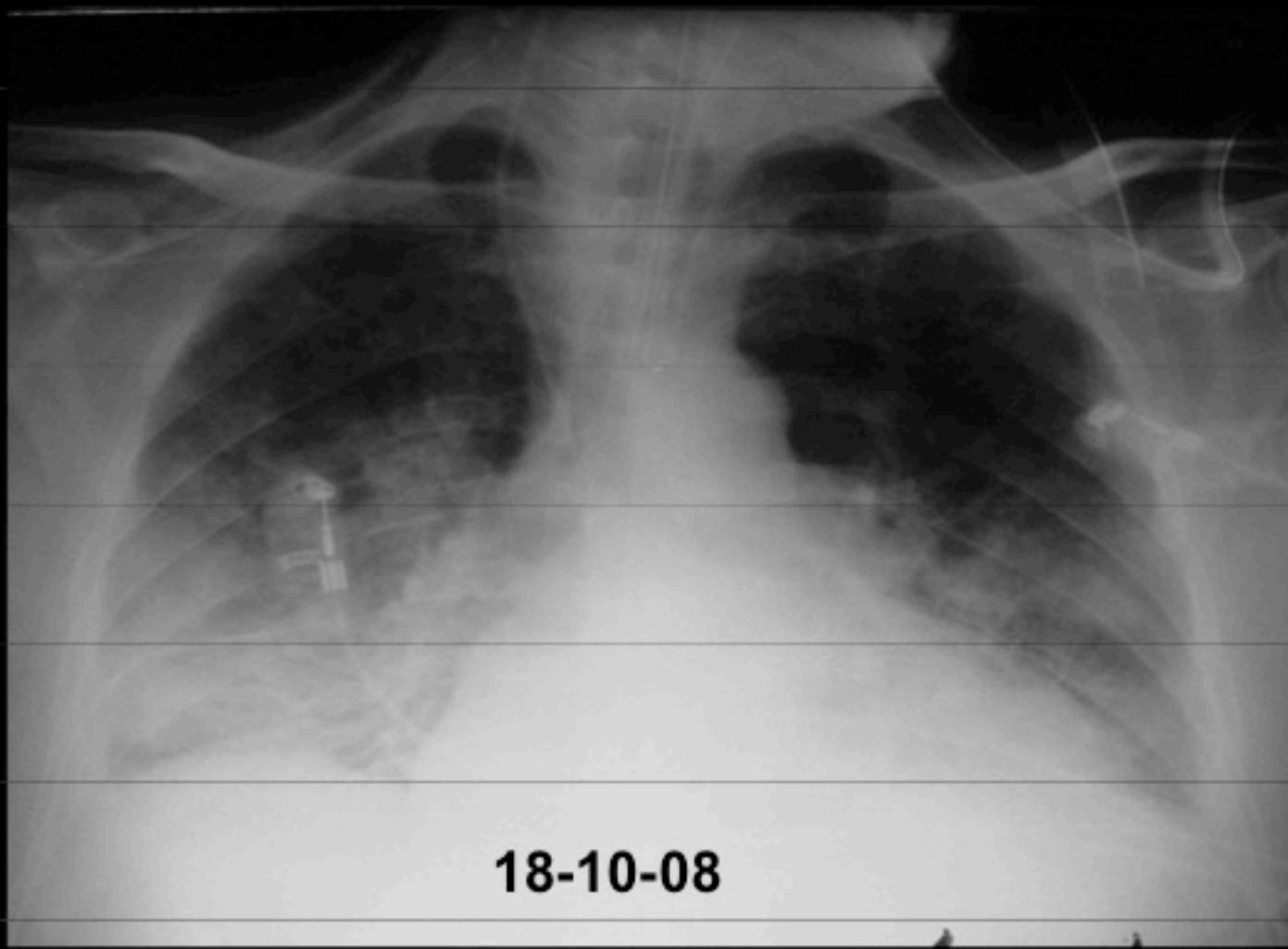


**13-10-08**



**15-10-08**





18-10-08

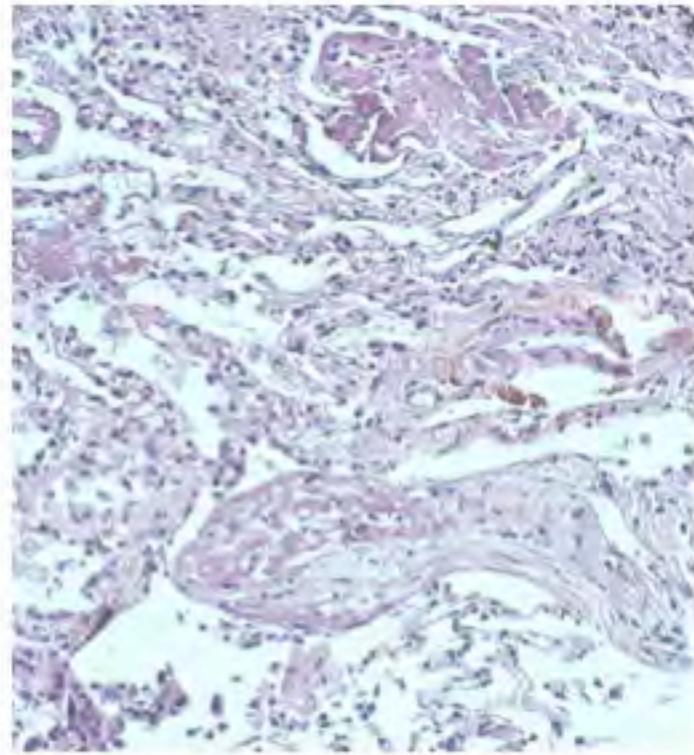
- LBA : non hémorragique
  - Bactério <0; BK <0; Mycologie<0
  - 480 000 c/ml
  - Macro 65% Ly 23% PNN 12%
  - Pas d'éosinophile; pas de sidérophage
  - effet cytopathogène viral < 0



**Suspicion Pneumopathie organisée**

- Solumedrol 240 mg IV
- BTB lobe inf droit le lendemain

## **BTB (H36)**



**Il y a :**

Inflammation alvéolaire

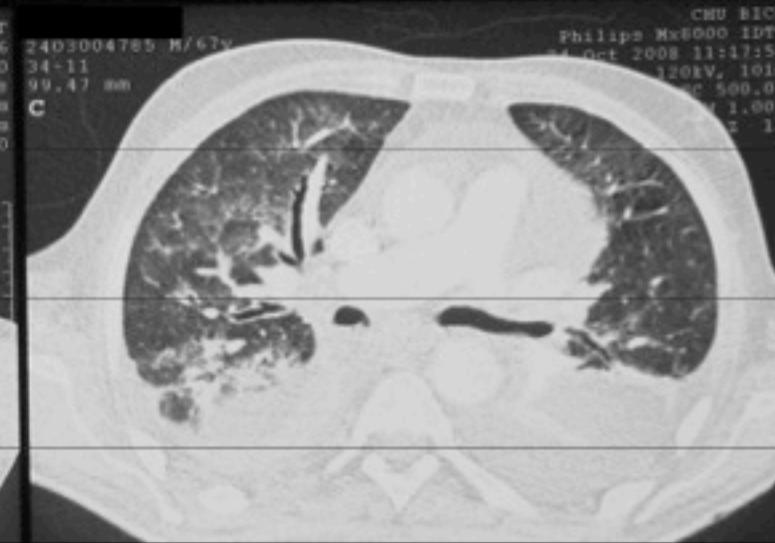
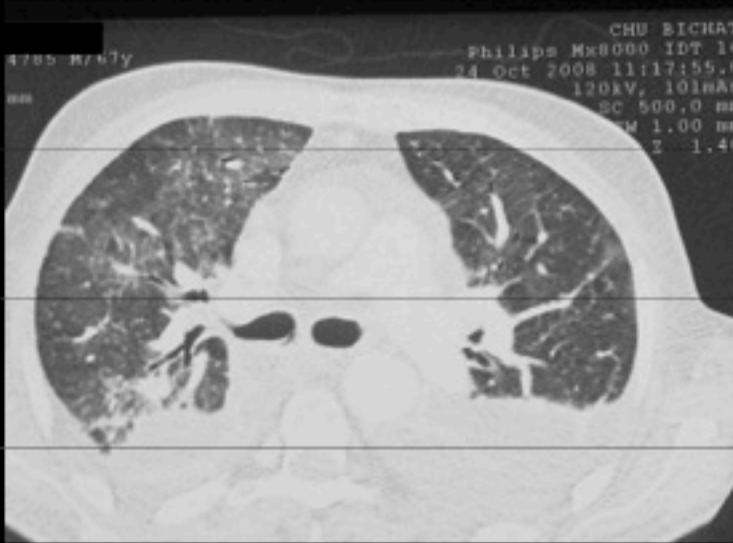
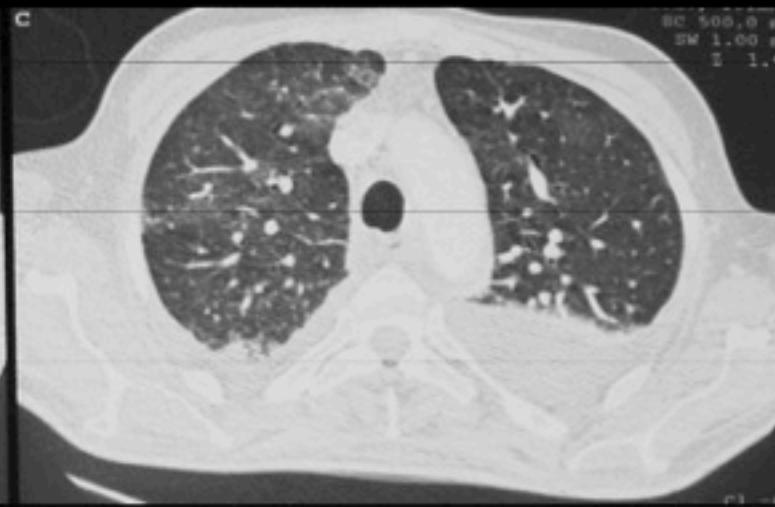
- Bourgeons cellulaires endo-alvéolaires (« alvéolite végétante »)

(Dr Claire Danel, AnaPath, Bichat)

**Il n'y a pas :**

- de germe
- de granulome
- de cellule tumorale
- de micro-abcés, de vascularite

 **Confirmation de la  
Pneumopathie organisée  
Cause ?**





28-10-08

- Tableau clinique compatible
- Aspect TDM caractéristique
- LBA évocateur
- Absence d 'agent infectieux
- Absence d 'autre lésion sur les BTB



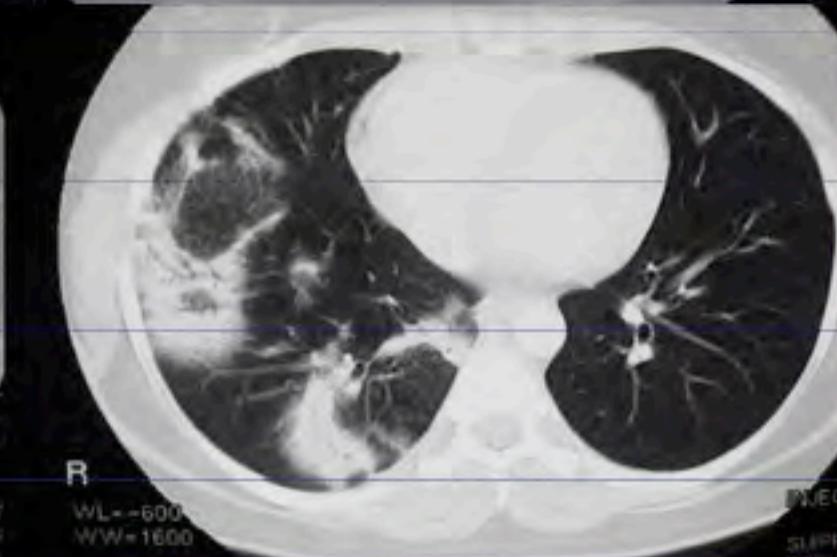
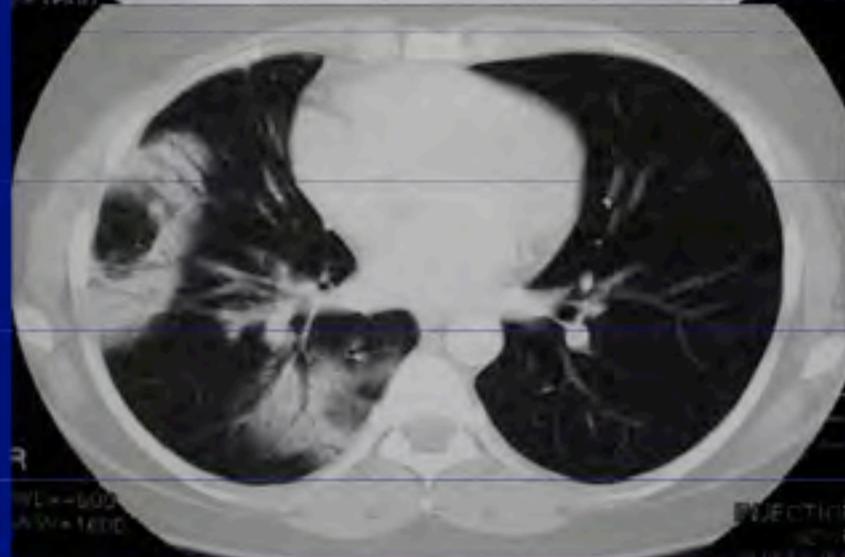
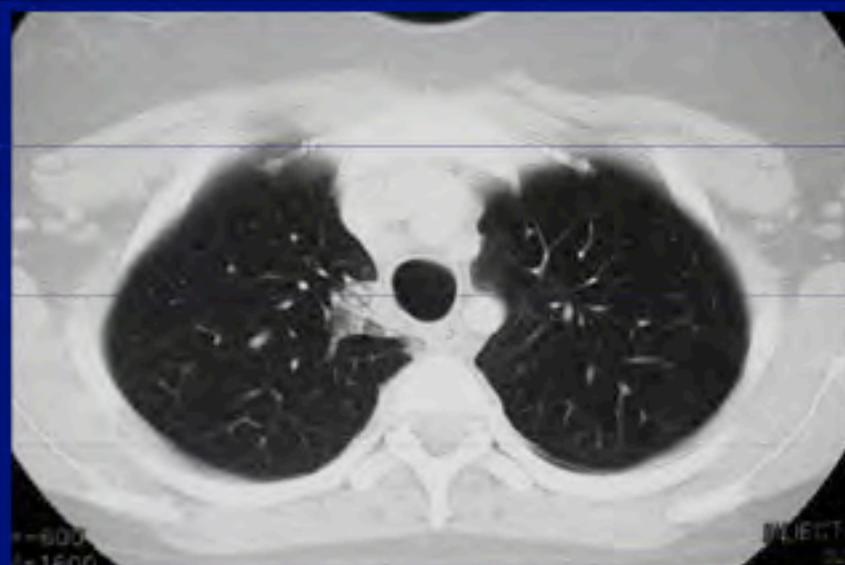
**Pas de biopsie chir  
Traiter (cortic)  
Réévaluer selon l 'évolution**



**Défavorable ?**



**Biopsie chir**



# Pneumopathie organisée et Connectivites

---

- Myopathies inflammatoires
- PR
- Gougerot-Sjögren
- LED (*rare*)
- Sclérodermie (*rare*)
- Wegener (rare++)
- PAN
- Thyoïdite AI
- RCH
- Crohn
- PPR
- Behcet
- Syndrome de Sweet

## Pneumopathie organisée et Connectivites

---

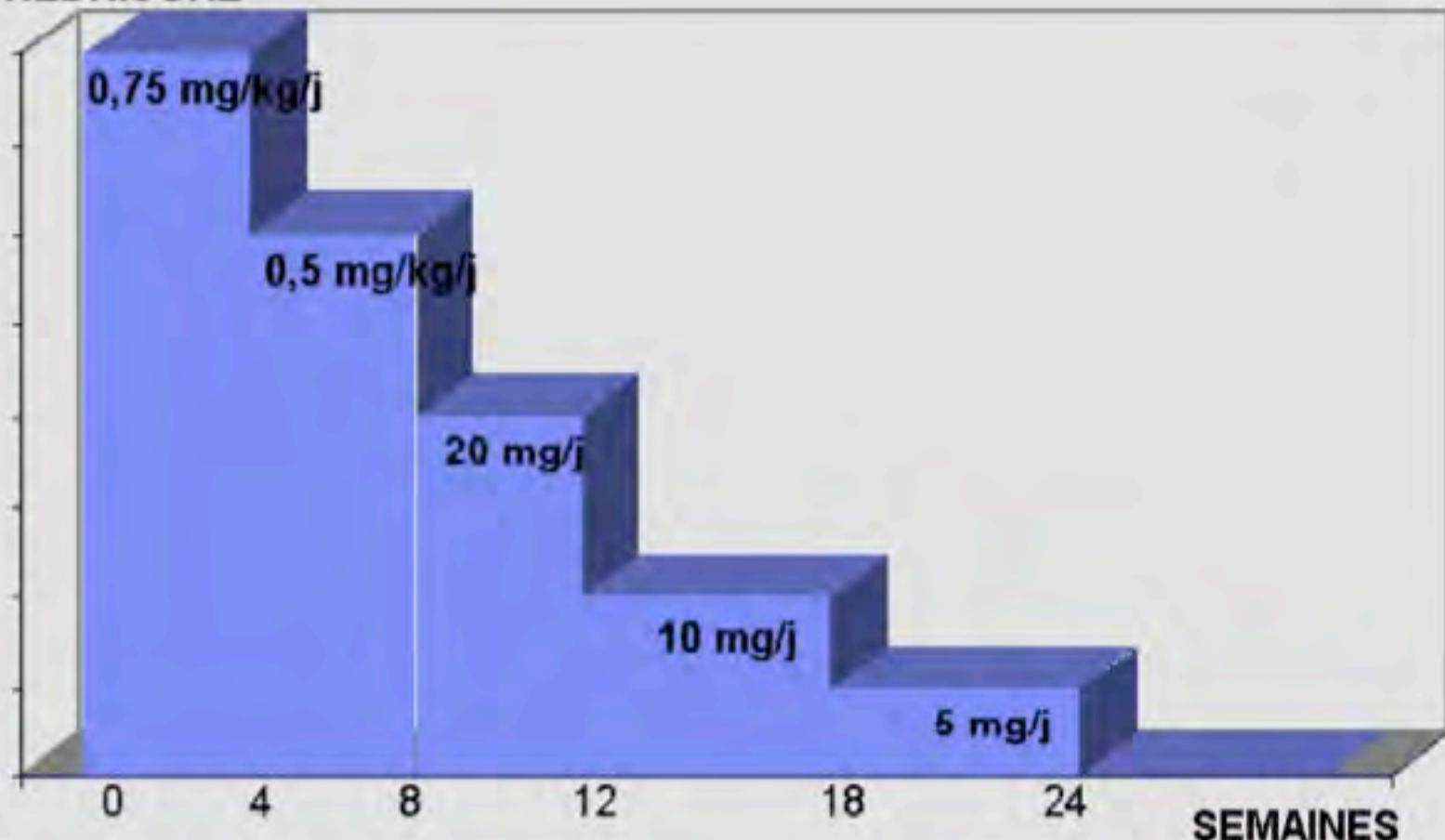
- Fréquence ?
  - Séries de BOOP « idiopathique »
    - 7 connectivites /57 patients (Epler N Engl J Med 1985)
    - 5/24 patients (Katzenstein, Am J Surg Pathol 1986)
    - 4 PR / 29 patients (Yamamoto, Chest 1992)
- Peut précéder la Connectivité de plusieurs mois
- Tableau radio-clinique habituel, mais:
  - Formes rapidement progressives possibles
    - 2 PR, 1 DM sur 10 cas (Cohen AJRCCM 1994;149:1670)
  - Résistance aux corticoïdes et évolution vers une fibrose ?  
(Epler N Engl J Med 1985;312:152-158)

# TRAITEMENT DE LA PO IDIOPATHIQUE

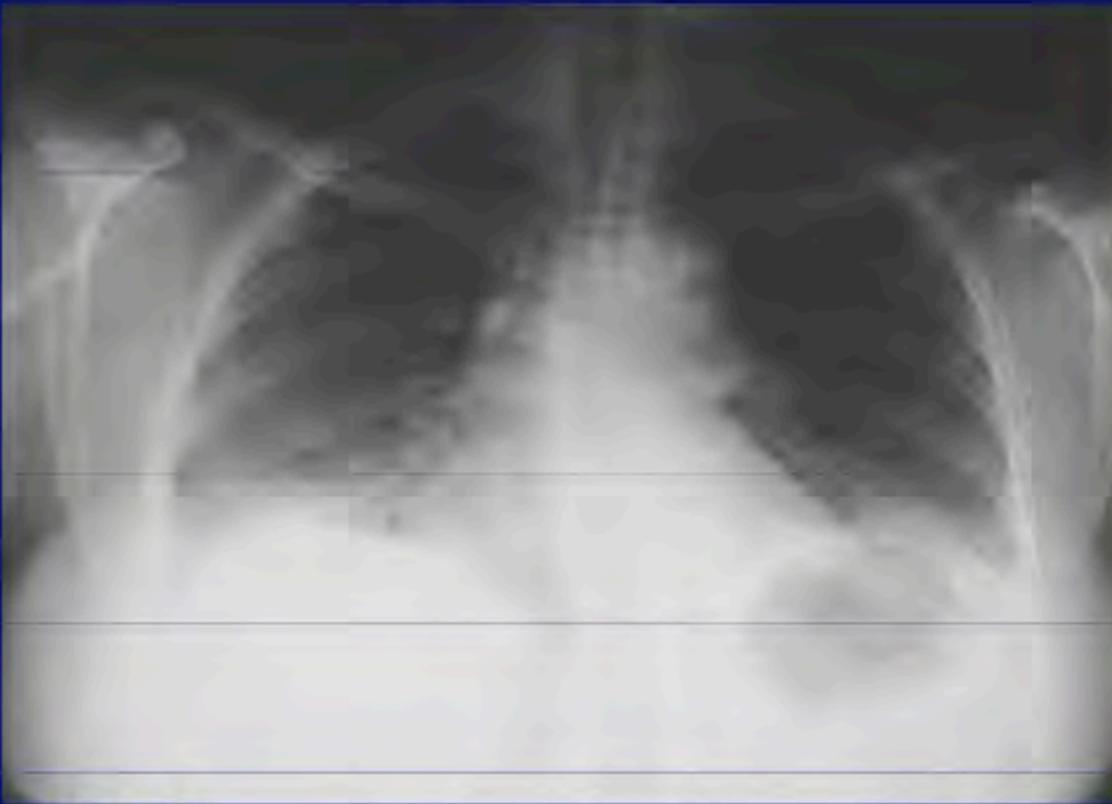
*proposition du GERM'O'P*

<http://www.univ-lyon1.fr/germop/>

## PREDNISONE



Octobre 2007



40 ans

Adressée pour syndrome restrictif : CV 45%

Dyspnée, polypnée de repos

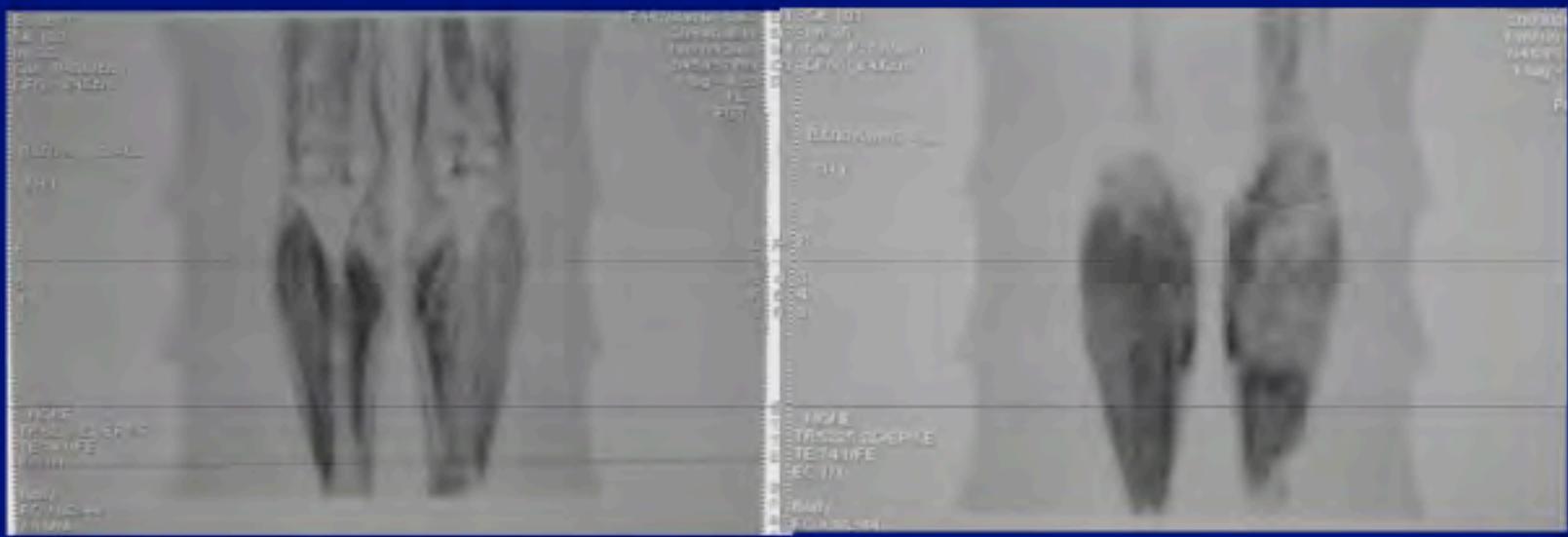
PO<sub>2</sub> : 62 mmHg, PCO<sub>2</sub> : 43 mmHg sous O<sub>2</sub>

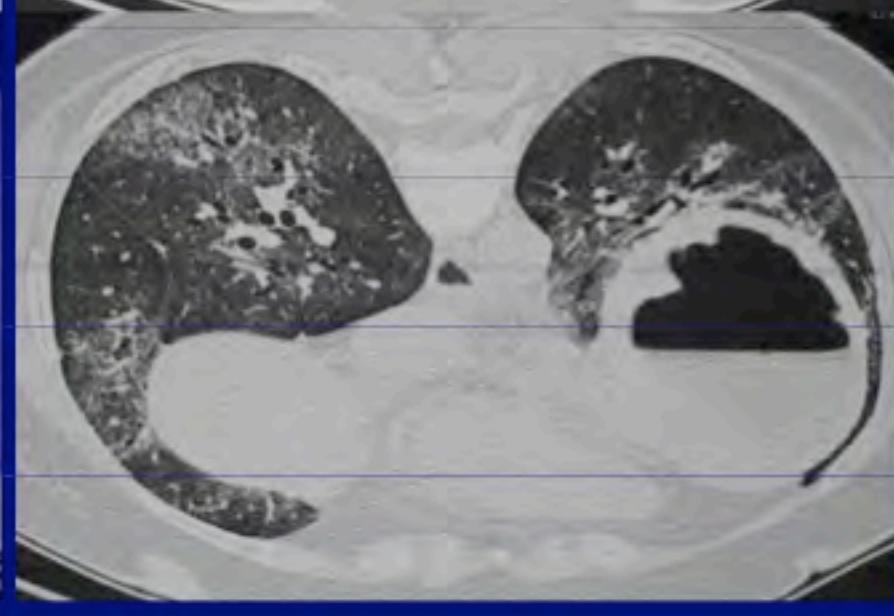
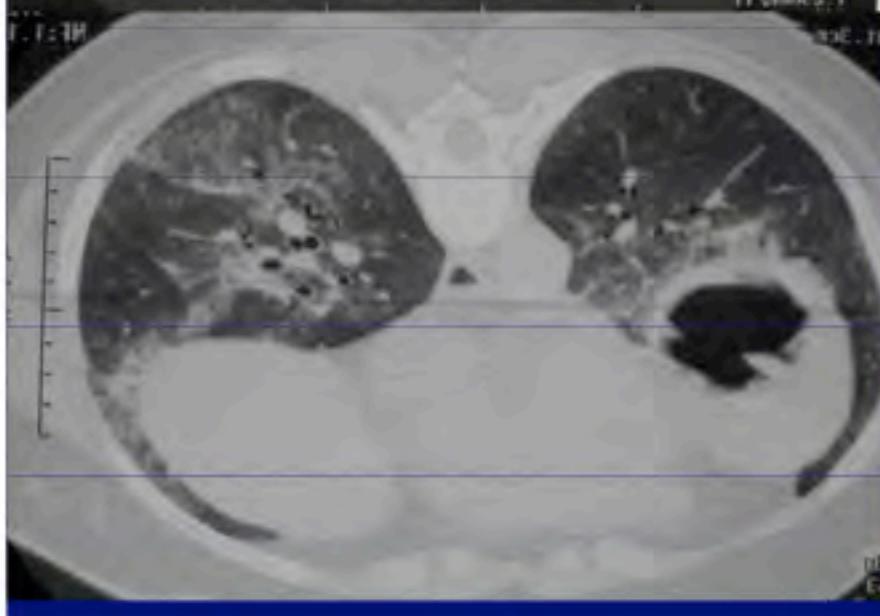
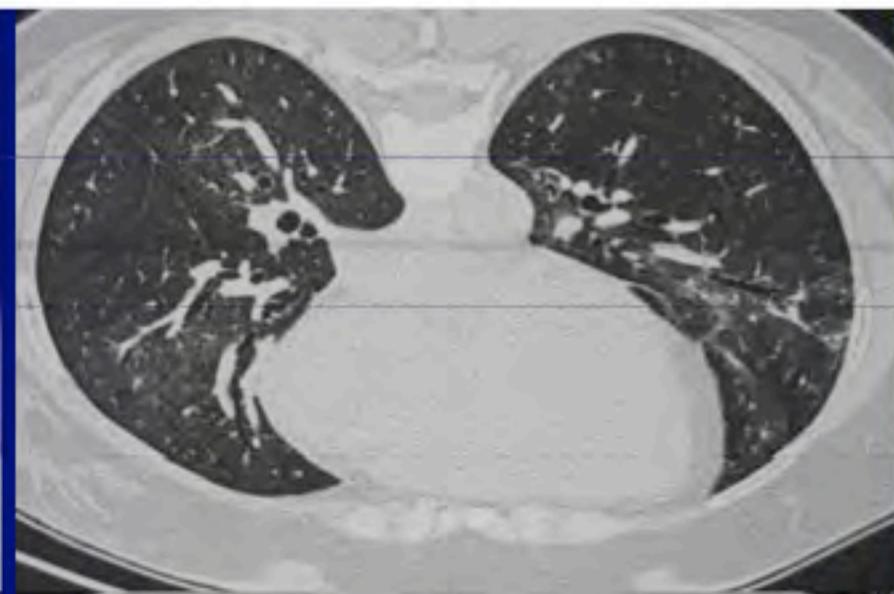


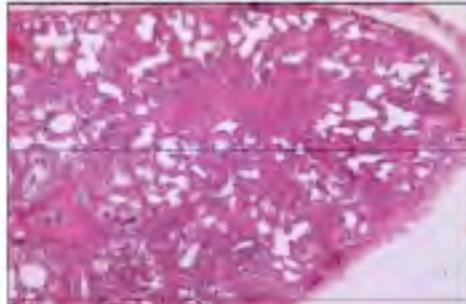
Lésions cutanées

CPK 5N

FAN+, antiSSA +







## La PINS est le substrat anapath le plus fréquent au cours des myopathies inflammatoires

	Douglas <i>AJRCCM 2001</i> n = 22	Cottin <i>ERJ 2003</i> n = 17	Marie <i>Arthritis 2005</i> n = 11
Dommage alvéolaire aigu	2	0	0
PINS	18	11	4
cellulaire/mixte/fibreuse		2/5/4	
Pneumonie organisée	1	2	2
UIP	1	2	5
LIP	-	1	-
Inclassable	-	1	-

Autres : DIP (*Grau, 1996*); Vascularite (*Lakhanpal, ARD 1987*)

C'est aussi le plus fréquent au cours des connectivites en général  
sauf peut-être dans la PR

La biopsie chirurgicale n'est pas justifiée sauf atypie faisant suspecter une autre pathologie : cancer, lymphome, vascularite

Le traitement de l'atteinte respiratoire repose sur les corticoïdes

Les Immunosuppresseurs sont discutés dans un 2e temps

## Pronostic médiocre à long terme

*Marie, Arthritis Rheum 2005*

---

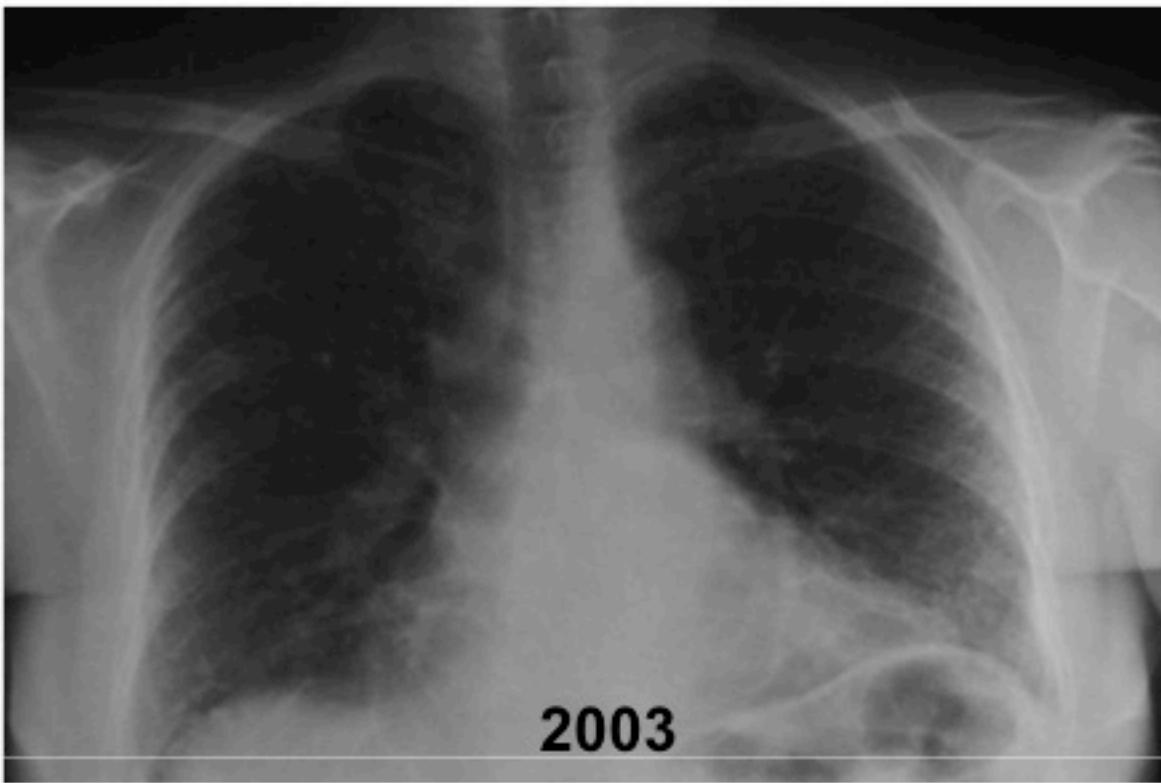
- Souvent révélatrice
  - Précède 20% (3-16 mois)
  - Concomitante 40%
  - Suit 40% (2-96 mois)
- Présentation initiale :
  - aiguë 15%
  - lentement progressive 60%
  - asymptomatique 25%

## Pronostic médiocre à long terme

*Marie, Arthritis Rheum 2005*

---

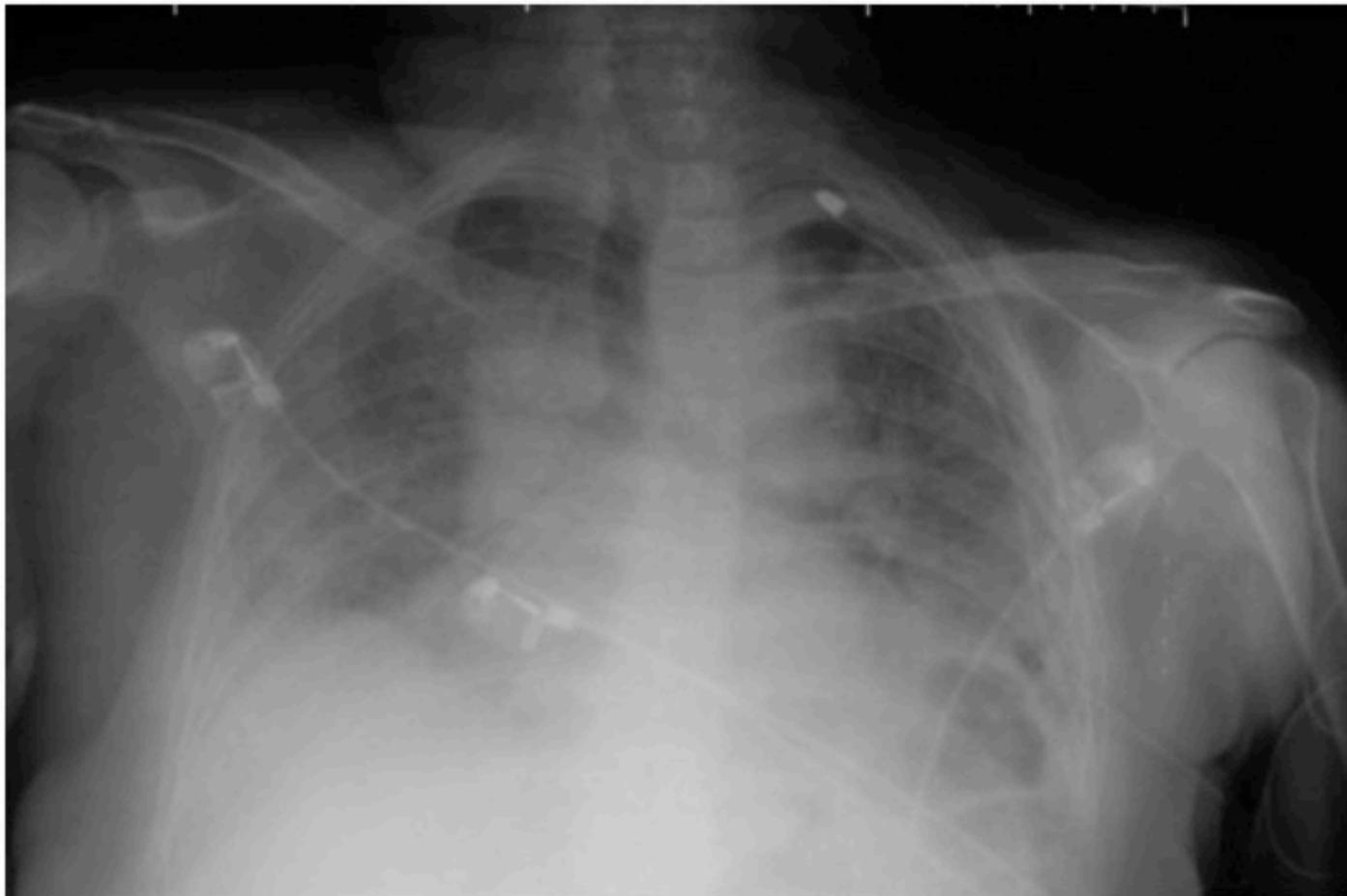
- Tend à s'aggraver :
  - Résolution            20% seulement
  - Amélioration        55%
  - Aggravation        25%
- Mortalité : 13% à 5 ans



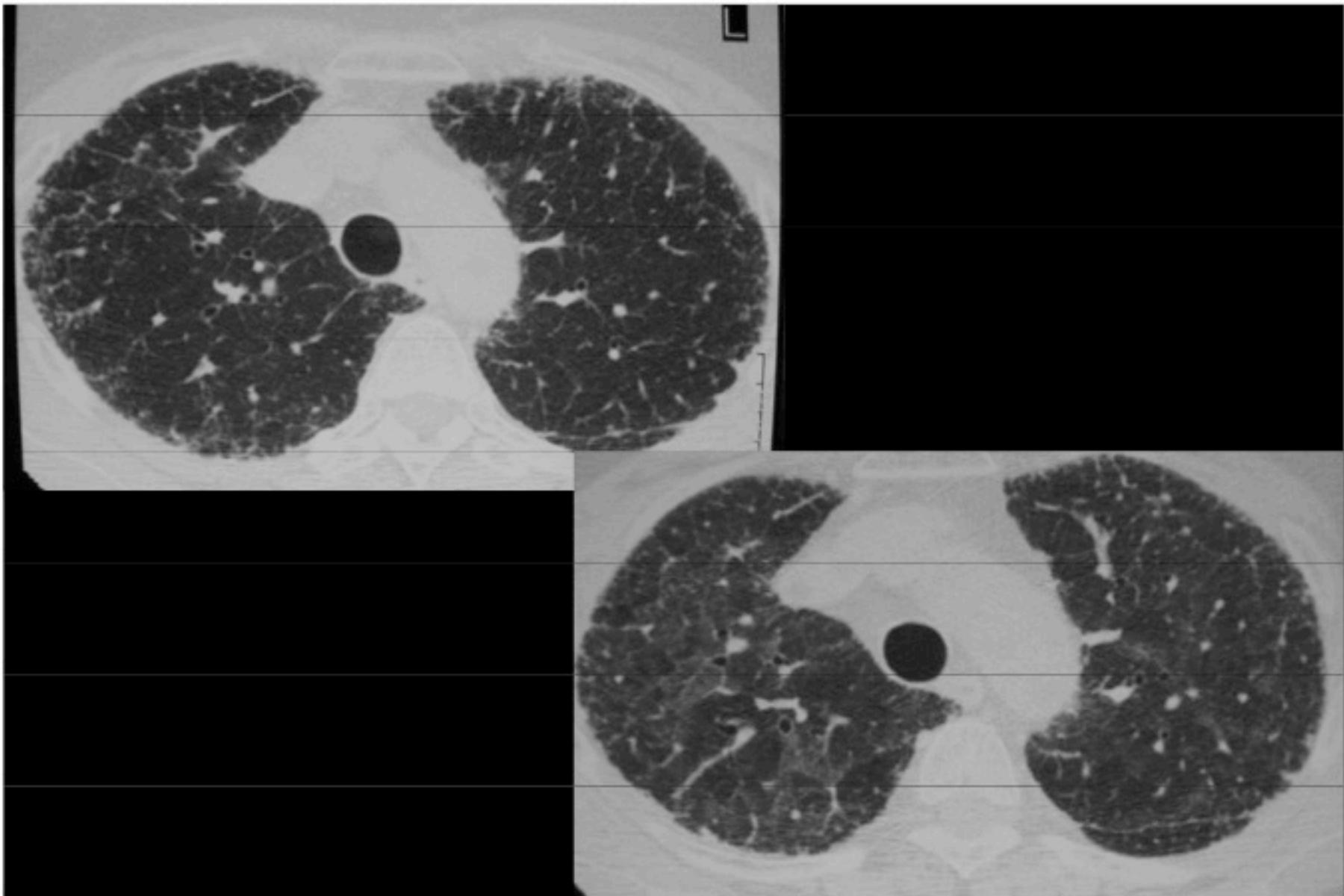
Mme C., 58 ans  
Dyspnée progressive  
Diagnostic de Syndrome de Gougerot Sjögren primitif

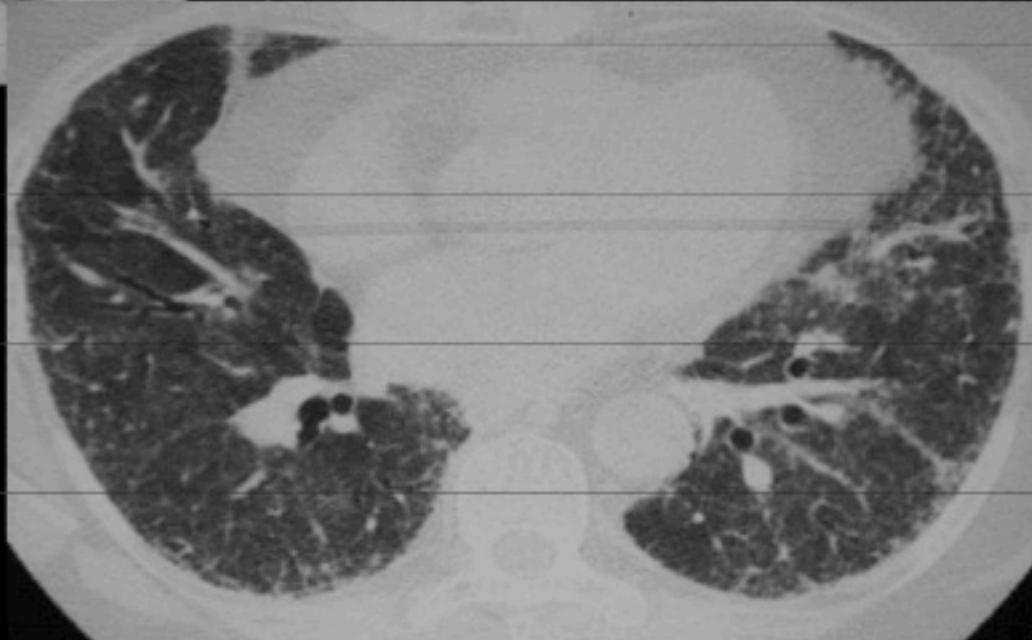
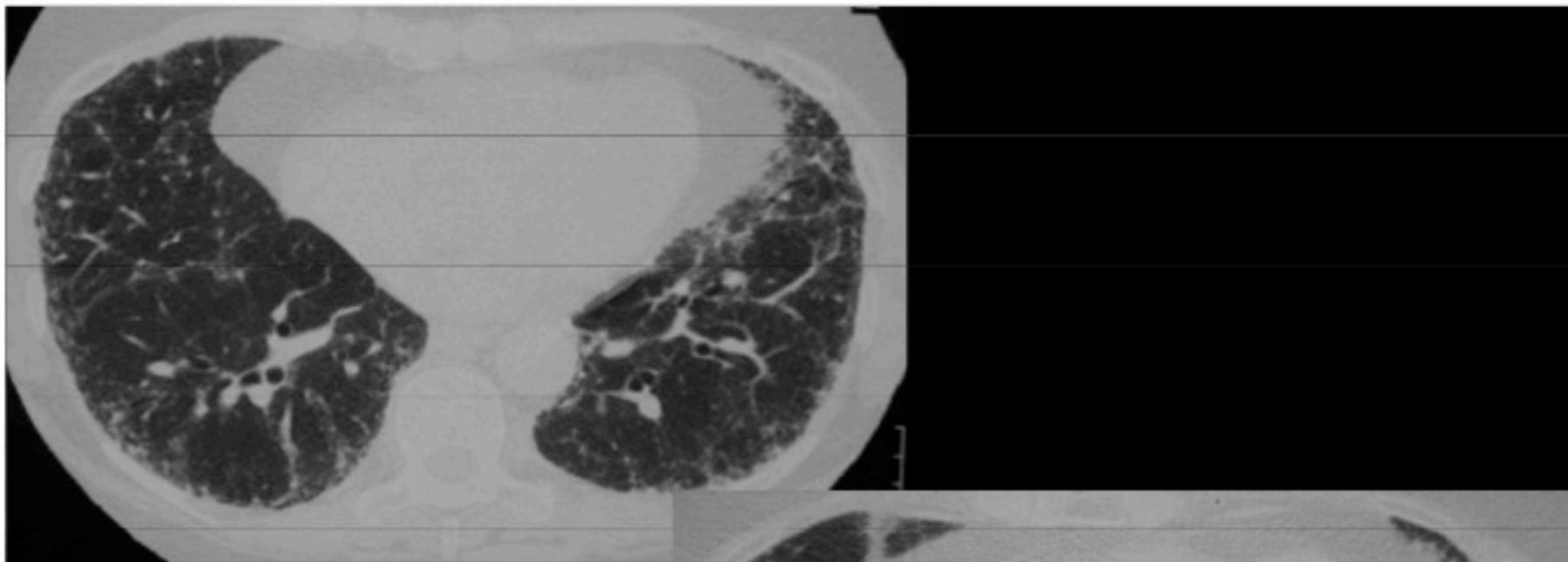


Majoration progressive de la dyspnée  
Faibles doses de corticoïdes



Aggravation rapide en 3 semaines  
Syndrome grippal initial  
Bilan microbio invasif négatif





Dr Homa Adle, Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital Bichat

## Exacerbations de fibrose

---

- Majoration de l'hypoxémie et nouvelles opacités sur une période courte (< 4 semaines) en l'absence de cause évidente
  - Infection, embolie pulmonaire, IVG
    - Collard, AJRCCM 2007
- D'abord identifiées dans la FPI
  - Fréquent : 10-20% /an; 50 % des décès dans l'essai interféron
    - Kubo, Chest 2005; Martinez, Ann Intern Med 2005
  - Survie médiocre : 20-30%                    Martinez, Ann Intern Med 2005
- Parfois contexte étiologique :
  - biopsie pulmonaire, chirurgie de résection, LBA,
  - IFN
  - Le plus souvent absence de cause identifiée
  - Occulte (virus, RGO, ...)

## Exacerbations de fibrose

---

- LBA : Neutrophilie prédominante
- Biopsie chir : Dommage alvéolaire diffus sur pneumopathie pré-existante
  - Foyers de pneumopathie organisée possibles, rarement exclusifs (# 10%)
  - Foyers fibroblastiques possibles
- Scanner thoracique
  - Verre dépoli constant
  - Condensations : 70%, multifocales, périphériques

## Maintenant décrites dans les connectivites

---

- La PR est la connectivité la plus fréquemment associée
- L'exacerbation peut révéler la maladie
- Histo sous-jacente variable
- Pronostic médiocre
  - 2 SSc, 1 Lupus (3 PINS) *étude autopsique*
  - 4 PR, 2 PM (2 UIP, 1 PINS, 2 PO) Survie : 2/6
    - Parambil, Chest 2006;130:553
  - 3 SGS Survie : 0/3
    - Parambil, Chest 2006;130:1489
  - 3 PR, 1 SSc (3 UIP, 1 PINS) Survie : 0/4
    - Park, Chest 2007;132:214
  - 5 PR, 1 SGS (3 UIP, 2 PINS) Survie : 1/6
    - Suda Respir Med 2009

## Incidence des exacerbations

### Connectivites avec biopsie chir

N=83

- PR : 25
- SGS p : 17
- SSc : 13
- PM/DM/ADM : 21
- LED : 4

-MCTD, Still : 3

Suivi : 6 ans ( $\pm$  5.6)

→ 6 exacerbations (7,2%)

→ PR (5), SGS (1)

→ décès : 5/6

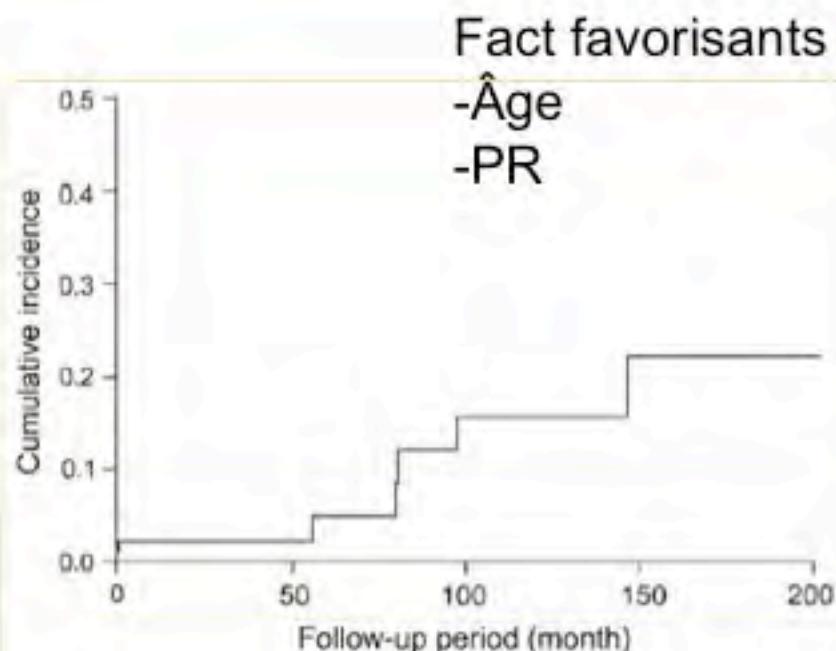


Figure 1 Cumulative incidence of AE in CVD-IP.

Suda, Respir Med 2009

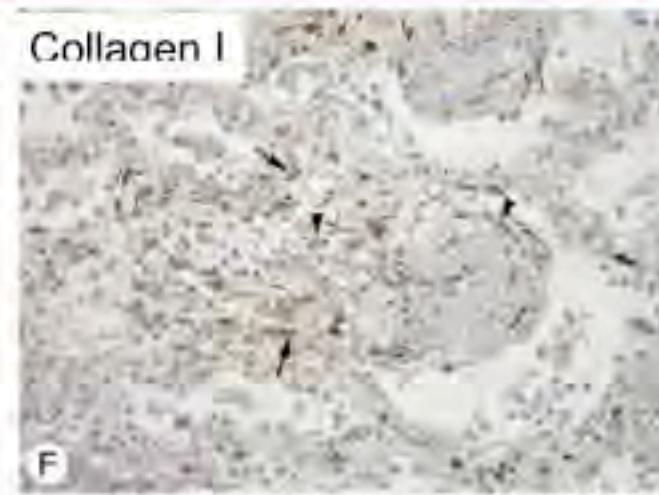
## Exacerbations de fibrose

---

- Traitement mal codifié; proposition du GERMOP :
  - **Solumedrol** 15 mg/kg IV 1-3 jours  
puis Cortancyl 1 mg/kg 15j puis 0,5 mg/kg 15j, décroissance sur 6 mois
  - **Cyclophosphamide IV** 0,6 g/m<sup>2</sup>                    *6 cures/4 mois*
  - **NAC** 1800 mg/j
  - **HBPM** 1-2 sem ( $\pm$  AVK)
- Autres traitements ??

## Pneumonathie interstitielle aiguë (AIP)

- SDRA sans cause évidente
- Histo : dommage alvéolaire diffus à la phase d'organisation avec accumulation intra-alvéolaire de myofibroblastes
- Par analogie, AIP des connectivites:
  - PR et PM/SM: connectivites les plus représentées
    - 5 PR, 2 PM, 1 SSc, 1 MCTD (*Parambil, Chest 2007*)
    - Lupus, Sd des Antiphospholipides, Still, SGS...
  - Peut révéler la connectivité
    - 2/9 (1 PR, 1 MCTD) (*Parambil, Chest 2006*)
- Pronostic médiocre



Kang, Human Pathol 2009

## Pneumopathie interstitielle aiguë (AIP)

### Dommage alvéolaire diffus prouvé par biopsie

(N=58 en 7 ans, Mayo Clinic)

	Mortalité
▪ Infections	22 % 46 %
▪ Complications greffé	17 % 70 %
▪ Connectivites	16 % 56 %
▪ Exacerbation de Fibrose	12 % 86 %
▪ Médicaments	10 % 17 %
▪ Pneumopathie radique	2 % 0
▪ Idiopathique (AIP)	21 % 50 %



(Parambil, Chest 2007;132:50)

## Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)

---

- Thromboses multiples des petits vaisseaux responsable d'un syndrome de défaillance multi-viscérale en rapport avec des Ac anti-phospholipides
- SACL primitif ou associé à une maladie auto-immune ou apparentée
  - Lupus, PR, SSc, polychondrite
  - MITD
  - Behcet
- Mortalité : 45 % (*Bucciarelli, Arthritis Rheum 2006*)
  - Atteinte neuro (27%), cardiaque (20%), infection (20%), MOF (17%), Respiratoire (10%), Abdominale (5%)

## Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)

---

- Atteinte pulmonaire fréquente
  - 24% des patients au début
  - 65% pendant
- Insuffisance respiratoire aiguë avec tableau de SDRA (21 % des patients)
  - Anapath : microthromboses dans 70 cas
- Plus rarement
  - Embolie Pulmonaire
  - Hypertension pulmonaire
  - Hémorragie intra-alvéolaire

(Bucciarelli, Ann Rheum Dis 2006; Cervera, J Autoimmunity 2009)

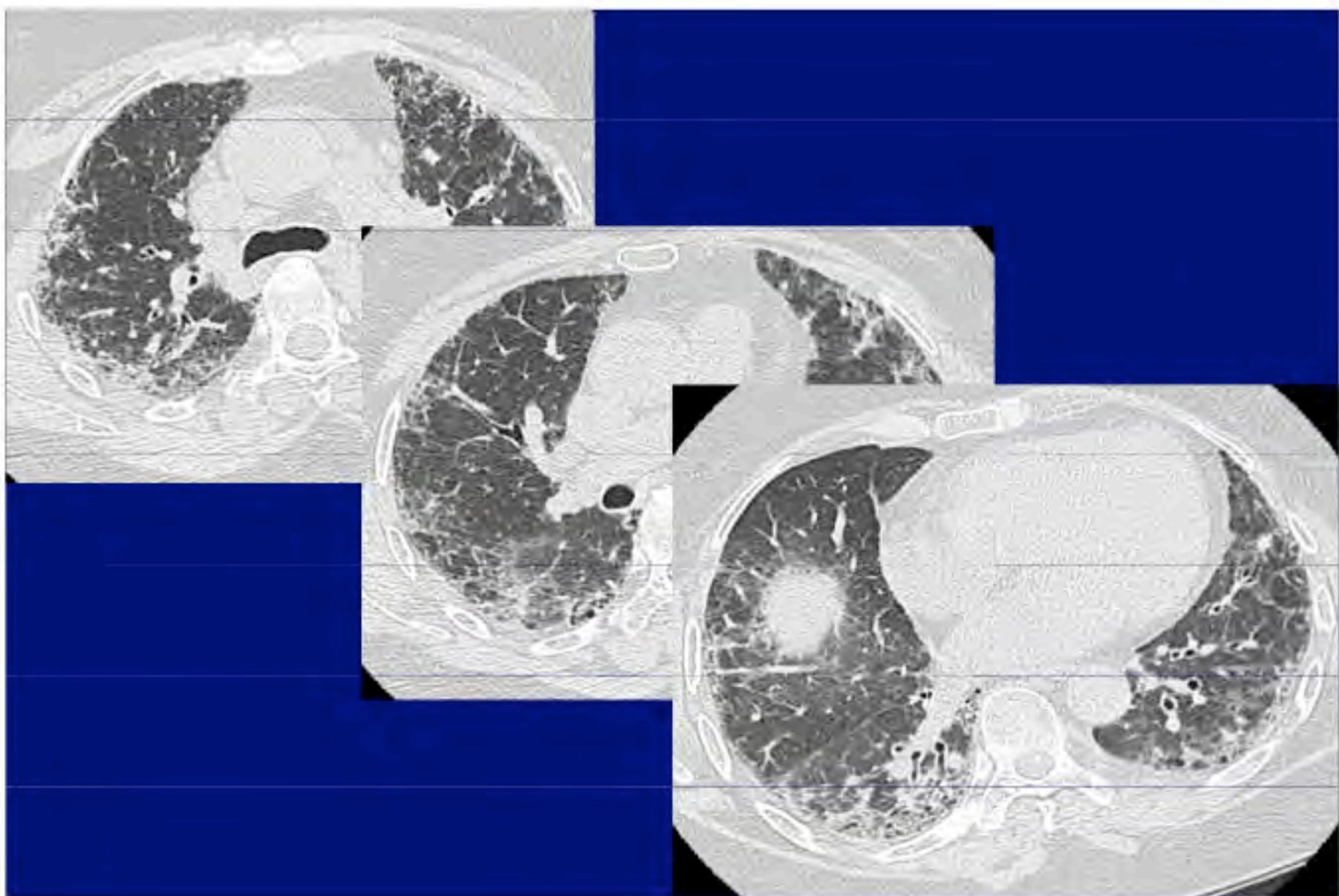
## Syndrome catastrophique des antiphospholipides (CAPS)

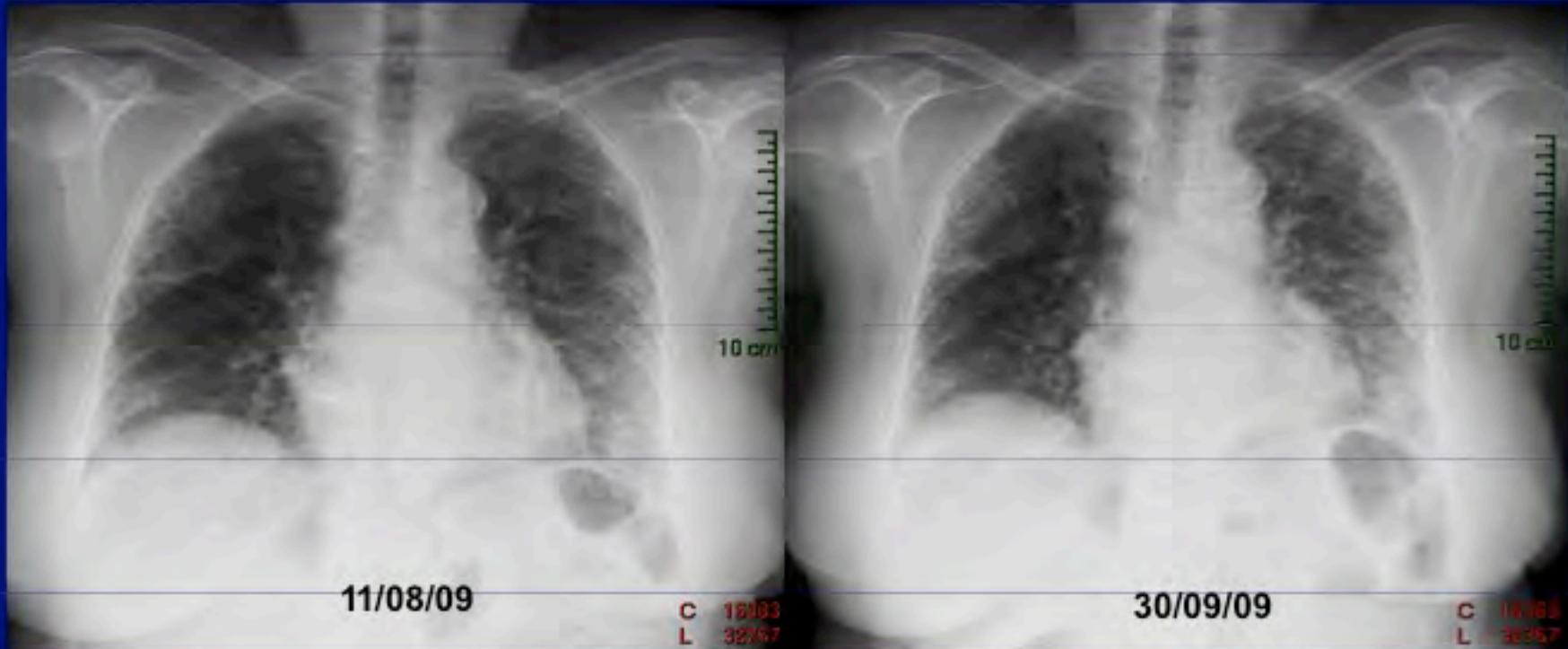
---

- Traitement agressif URGENT
    - Anticoagulants (Héparine IV)
    - Corticoïdes fortes doses
    - Échanges plasmatiques et/ou IgIV
    - Rituximab ?
- Élimination de la cause



63 ans-PR avec Fibrose pulmonaire  
Détérioration progressive des EFR  
sur 18 mois- Échec rituximab





Décision de Tt par Endoxan



02/10/09

05/10/09

Le soir de la perfusion :  
Dyspnée +++  
Hypoxémie (O<sub>2</sub> 8L/min)  
Éruption prurigineuse  
Eosino 800/mm<sup>3</sup>  
Inefficacité des diurétiques

Amélioration rapide sous corticoïdes  
O<sub>2</sub> 2 L/min



**Probable hypersensibilité  
au cyclophosphamide  
Bactrim ?**

## Médicaments potentiellement néfastes

---

### Rhumatologiques

- AINS
- Penicillamine
- Chloroquine
- dapsone
- sulfasalazine
- Methotrexate
- Leflunomide
- Anti-TNF
- Rituximab
- Cotrimoxazole, etc...

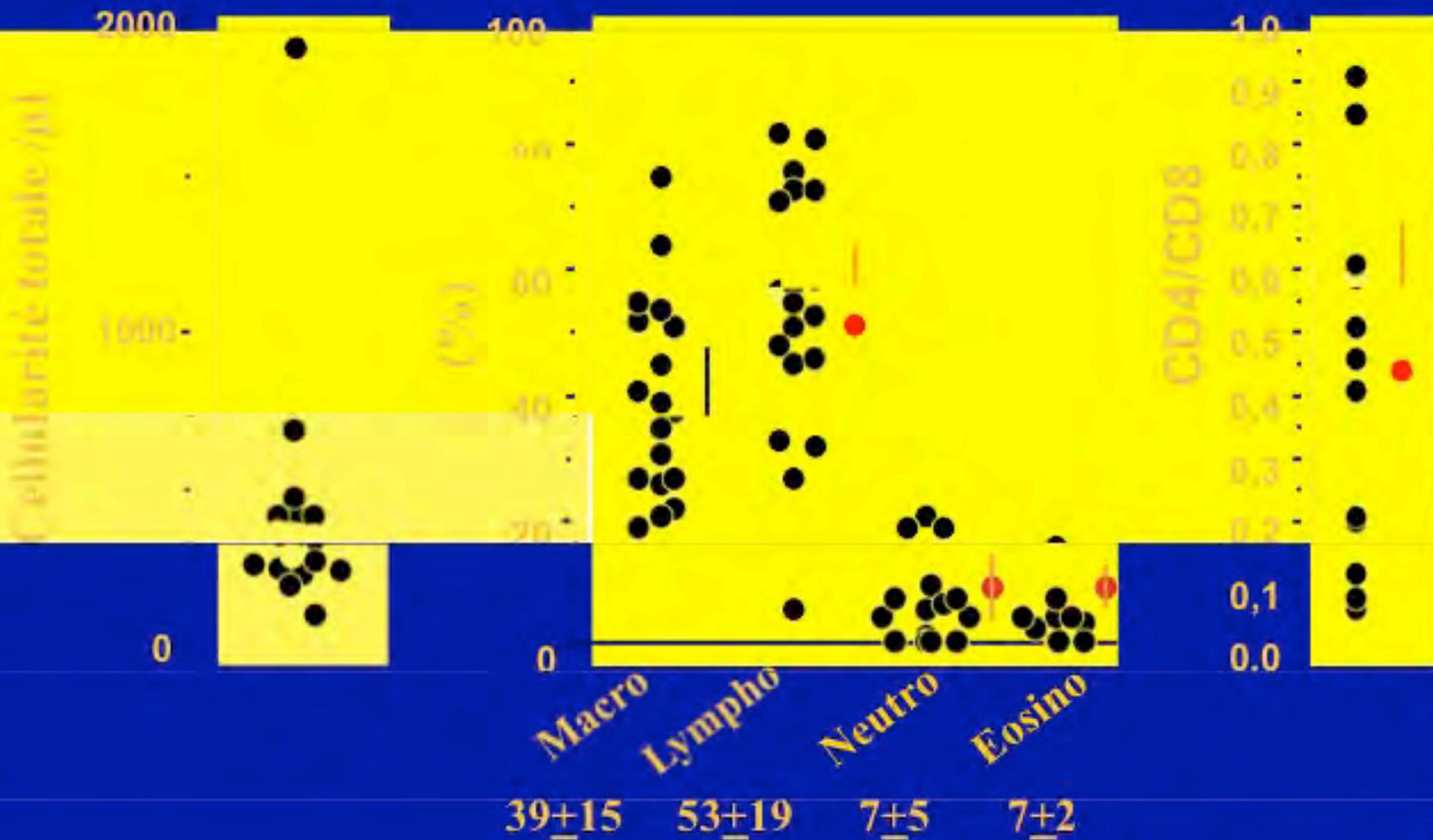
Et tous les autres...

[www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)

## Pneumopathies médicamenteuses

---

- Signes cliniques non spécifiques
- Pas de spécificité radiographique
- Pas de test biologique
- Aucune spécificité anatomo-pathologique
- Différents tableaux radio-cliniques pour une même substance
- Différentes substances pour chacun des tableaux radio-cliniques



(Akoun, Chest 1991;99:98-104)

# Intérêt diagnostique du LBA

## 4 tableaux cytologiques :

(70 cas Coudert)

Pas de différence  
pronostique

- normal	20%
- lymphocytaire	21%
- neutro/éosino	26%
- Ly+PN	33%

(Coudert, Chest. 1992;102:1005-12)

## Critères diagnostiques

---

- Prise effective du médicament incriminé
- Chronologie cohérente
- Exclusion des autres étiologies
  - recherche d'agents infectieux dans LBA
  - test aux diurétiques
  - biopsies trans-bronchiques
- Amélioration après arrêt du médicament
- Réintroduction (volontaire ou involontaire) positive
- Données de la littérature cohérentes  
*(www.pneumotox.com)*

## DRUG POINTS

### Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab

Andrew J K Osor, Adrian J Crisp, Margaret F Somerville, David G I Scott

(3 cas)

BMJ VOLUME 329 27 NOVEMBER 2004 [bmj.com](http://bmj.com)

### Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab

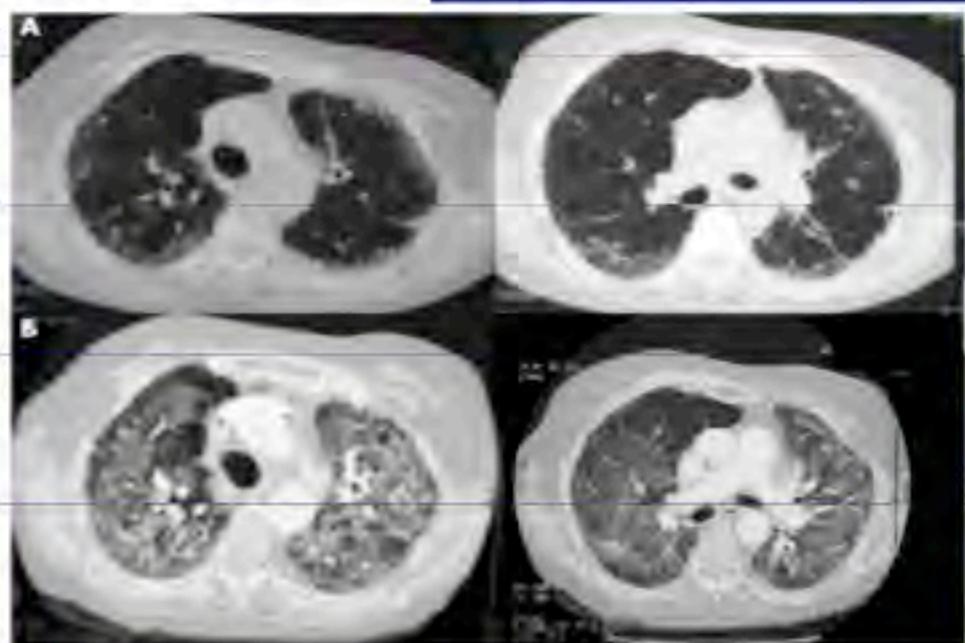
Y Allamore

*Ann Rheum Dis* 2006;65:834-835

### Lung Injury Linked to Etanercept Therapy\*

Laura Perno-Green, Geronomo Lluberas, Thomas Kingsley and Steven Brantley

*Chest* 2002;122:1858-1860



# Exacerbation de PID par etanercept

*(Hagiwara, J Rheumatol 2007;34:1151)*

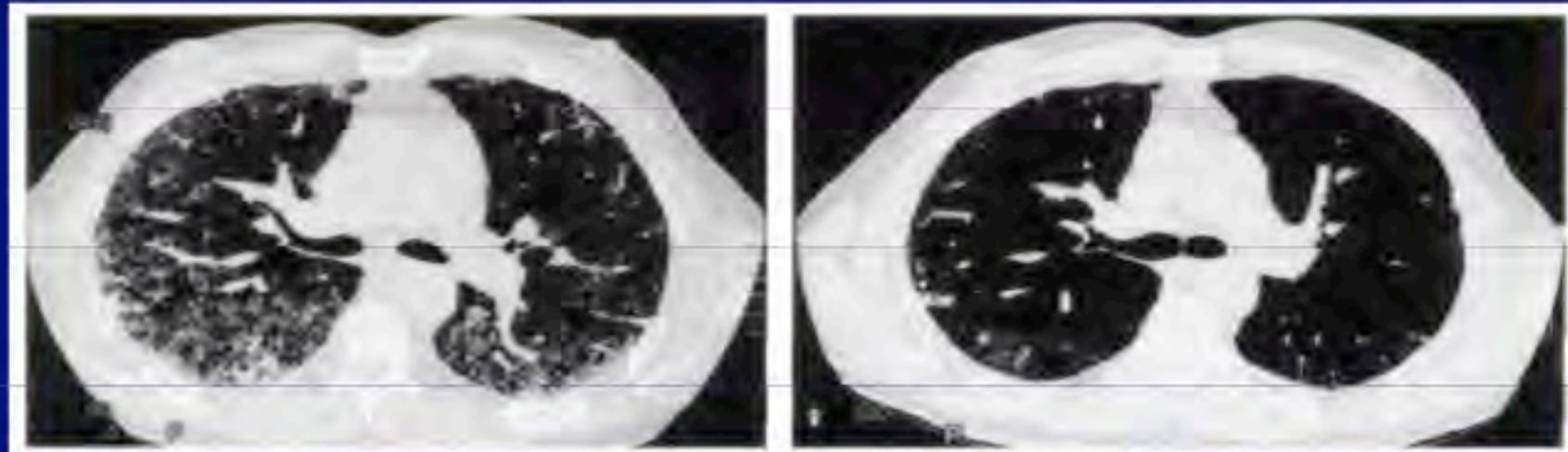
---



# Pulmonary Fibrosis in a Patient With Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab

ABRAHAM SCHOE, NICOLE E. VAN DER LAAN-BAALBERGEN, TOM W. J. HUIZINGA,  
FERDINAND C. BREEDVELD, AND JACOB M. VAN LAAR

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)  
Vol. 55, No. 1, February 15, 2006, pp 157–159



avant

1 mois

## PID et anti-TNF

(Hagiwara, J Rheumatol 2007)

---

- 25 cas rapportés
- Infliximab > etanercept, adalimumab
- Début aigu ou subaigu; parfois mortelle (10/25)
- Le plus souvent dans les 3 mois après le début de la traitement
- PID pré-existante chez la moitié des patients : « exacerbations » ?
- Diagnostics différentiels
  - Infection (dont Pneumocystose)
  - Autre cause de pneumopathie médicamenteuse (MTX)
  - Atteinte spécifique de la PR
  - Lymphome

## PID et anti-TNF

(Ramos-Casals, Medicine 2007;86:242)

---

- 233 cas de manifestations « auto-immunes » de la littérature, dont 24 PID
- 24 patients (>1Ms patients traités)
  - PID n=18
  - Sarcoïdose n=3
  - HIA n=2
  - Pneumopathie organisée n=1
- Infliximab>etanercept>adalimumab
- Délai moyen : 42 sem
- PR : 71%; PID pré-existante : 15%
- MTX associé : 50%
- Résolution : 1/2   Décès : 1/3

# PID et anti-TNF au cours de la PR

*Deux formes cliniques ?*

Délai Tt	$\frac{0}{12}$ 4 mois (2 mois)	$\frac{24}{12}$ 4 mois (26 mois)
N	83%	17%
Age	65	63
Femmes	88%	57%
PID pré-existante	37%	71%
MTX associé	60%	38%
Infliximab	62%	28%
Etanercept	31%	71%
Adalimumab	5%	14%
décés	31%	57%

## **PID induite par le rituximab**

*(Heresi, Respiration 2008;76:449)*

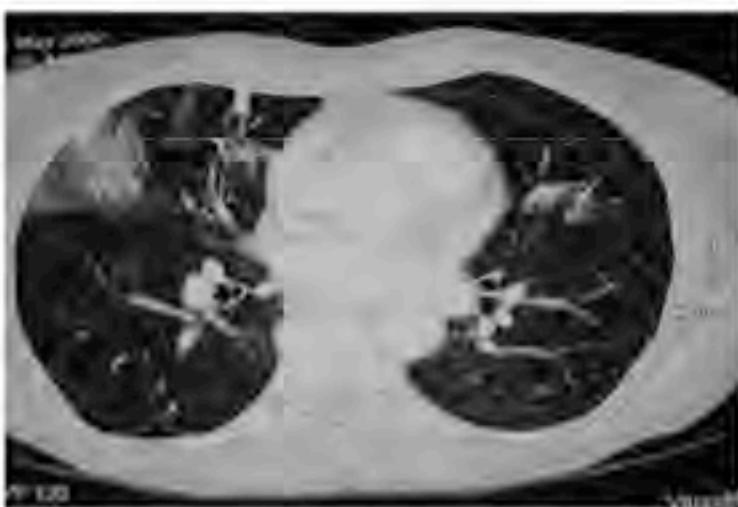
---

- Trois présentations :
  - PID cellulaire aiguë
  - Pneumopathie organisée
  - Hémorragie intra-alvéolaire

## PID induite par le rituximab

(Lioté, ERJ 2009)

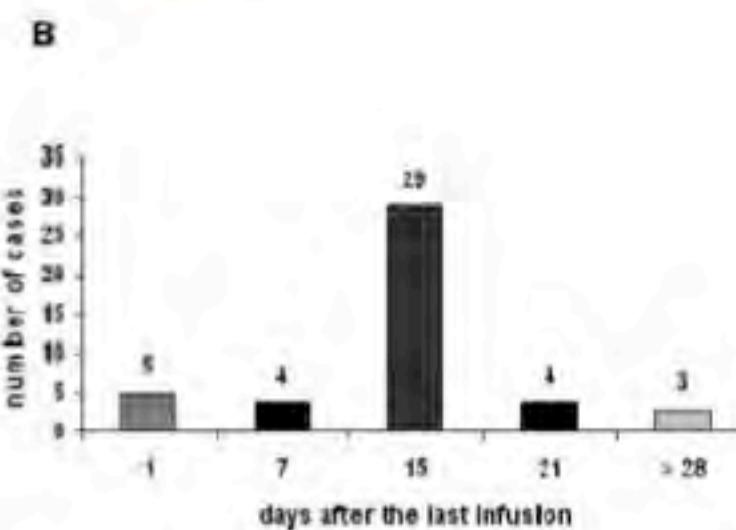
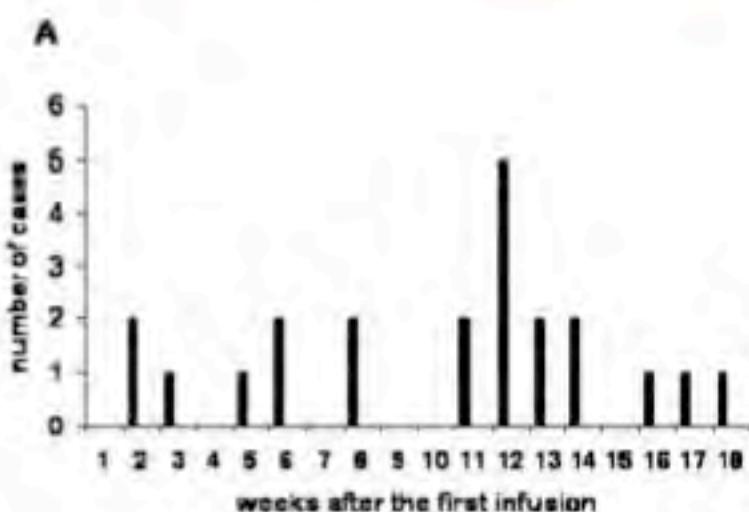
- Rare (< 0.03%)
- La plupart en contexte oncologique
- 2 mois après le début du traitement; 2 sem après la dernière injection de rituximab
- Pas de relation effet-dose
- Rash cutané
- éosinophilie modérée
- LBA : CD4/CD8 élevé
- Réponse aux corticoïdes



(Soubrier, JBS 2008;75:362)

# PID induite par le rituximab

(Lioté, ERJ 2009)



## PID induite par le rituximab

(Lioté, ERJ 2009)

Time since last infusion Tempo of development	Early (D1)	Delayed (D7- D21)	Late >D30	Total
Hyperacute *	5	1		6
Acute/Subacute †		36		36
Chronic‡			3	3
Total	5	37	3	45

## Diagnostic parfois difficile

---

- Tableaux radio-cliniques non spécifiques
- Multiplicité des causes/mécanismes
  - Spécifiques
  - Non spécifiques
- Pathologies infectieuses +++
  - Communautaires
  - Opportunistes
    - *Pn jirovecii*
    - Tuberculose
    - ...





**Octobre 2007**



**1 mois corticoïdes  
1 mg/kg**

# Intérêt diagnostique du LBA

N=19

- |                   |     |
|-------------------|-----|
| - methotrexate    | n=5 |
| - vincristine     | n=2 |
| - azathioprine    | n=1 |
| - bléomycine      | n=1 |
| - béta-bloquants  | n=4 |
| - nilutamide      |     |
| - minocycline     | n=1 |
| - nitrofurantoïne |     |
| - sels d 'or      |     |
| - D-Peni          |     |
| - clomipramine    |     |

(Akoun, Chest 1991;99:98-104)