



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une pathologie pulmonaire ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

Le méthotrexate (MTX) est un médicament très important dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires en particulier la polyarthrite rhumatoïde (PR). L'objet de cette fiche est de rappeler le type de toxicité pulmonaire et ses facteurs de risques.

Le MTX est-il responsable d'une atteinte pulmonaire ? Si oui, laquelle ? Dans quelles affections ?

Toutes les atteintes pulmonaires rapportées sous MTX sont listées sur le site Pneumotox (www.pneumotox.com). Cependant, le risque principal démontré est celui de pneumopathie immuno-allergique interstitielle aiguë, parfois grave^(1,2).

● Pneumopathie immuno-allergique

Les pneumopathies toxiques au MTX sont principalement décrites dans la première année de traitement avec un taux variant entre 0,8 % et 7 % selon les études. La présence d'une atteinte interstitielle préexistante pourrait être un facteur de risque indépendant⁽³⁾. Une méta-analyse discutable, car réalisée avec des études aux méthodologies très différentes, estime le risque relatif à 7,5 avec un intervalle de confiance entre 3,6 et 15,8.

Ainsi la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) sous-jacente au cours de la PR ne fait qu'exceptionnellement contre indiquer la mise en route du MTX ou conduire à son arrêt. Seul le risque d'une possible pneumopathie immuno-allergique, rare, sur une fonction pulmonaire initiale très altérée doit faire discuter une CI au MTX. On notera qu'une insuffisance rénale augmente le risque de pneumopathie toxique au MTX^(2,4).

Ni la maladie justifiant le traitement par MTX, ni la prise d'acide folique ne semblent influencer le risque de pneumopathie toxique^(2,3).

Des critères diagnostiques de la pneumopathie immuno-allergique au MTX, peu utilisables en pratique clinique, ont été proposés associant : dyspnée, fièvre, toux, hypoxémie, hyperleucocytose, absence d'infection, diminution de la DLCO et des anomalies histologiques (dommage alvéolaire diffus, pneumopathie organisée) et radiologiques spécifiques (opacités en verre dépoli, réticulations, condensations)⁽²⁾.

En pratique, il faut évoquer une pneumopathie toxique chez un patient présentant une pneumopathie interstitielle aiguë lorsque le scanner thoracique montre des condensations ou du verre dépoli, des lésions faisant évoquer du dommage alvéolaire diffus ou une pneumopathie organisée.

● Nodules rhumatoïdes pulmonaires

Au niveau du parenchyme, les nodules rhumatoïdes apparaissent dans 2 à 4 % des cas selon les études⁽⁵⁾. Ces derniers sont plus volontiers retrouvés chez les patients présentant déjà des nodules sous-cutanés ou des facteurs rhumatoïdes. Ils sont généralement localisés en périphérie, peuvent être uniques ou multiples, millimétriques ou centimétriques. Si leur

pathogénèse reste inconnue, leur description histologique est caractérisée par une zone de nécrose fibrinoïde centrale bordée de cellules mononuclées «en palissade», elles-mêmes entourées d'un tissu de granulation. A l'instar de la nodulose sous-cutanée, le MTX peut être à l'origine d'une poussée de nodules pulmonaires.

En l'absence de recommandations spécifiques pour la PR, la prise en charge des nodules pulmonaires doit correspondre à celle de la population générale ⁽⁶⁾. La mise en évidence d'un nodule doit faire suspecter un cancer bronchique et requiert systématiquement un contrôle scannographique et un avis spécialisé. Les nodules rhumatoïdes peuvent cependant évoluer favorablement sous traitement. Une attitude de surveillance par scanner peut être proposée uniquement après discussion multidisciplinaire. En cas de diagnostic de cancer bronchique, la poursuite du MTX doit être discutée en raison du risque d'interactions avec les chimiothérapies.

● Lymphomes pulmonaires

Il existe de très rares cas de lymphomes pulmonaires en particulier de granulomatose lymphomatoïde pour lesquels le MTX peut être incriminé ⁽⁷⁾. La procédure diagnostique débute en général par une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire et biopsie bronchique et peut aller jusqu'à la biopsie pulmonaire chirurgicale ⁽⁸⁾. Le traitement requiert l'avis d'un centre spécialisé, l'évolution de la granulomatose lymphomatoïde pouvant ainsi être favorable à l'arrêt du MTX.

Comment distinguer une pneumopathie interstitielle rhumatoïde d'une pneumopathie induite par le MTX ?

Il faut différencier les pneumopathies interstitielles aiguës des pneumopathies interstitielles chroniques. Les pneumopathies interstitielles chroniques sont généralement en lien avec le rhumatisme inflammatoire et sont caractérisée par leurs aspects scannographiques et histologiques dont les plus fréquents sont la pneumopathie interstitielle commune (PIC) et la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS).

Bien que cela soit encore discuté, le MTX ne semble pas augmenter le risque de PINS ou de PIC associé à la polyarthrite rhumatoïde ⁽⁹⁾. Les anomalies radiologiques qui doivent faire évoquer une fibrose pulmonaire associée à une polyarthrite rhumatoïde sont le rayon de miel et les broncheectasies par traction. En revanche, la présence d'opacités en verre dépoli diffuse et de condensations en particulier dans un contexte aigu font évoquer une pneumopathie toxique ou infectieuse.

Toutes les fibroses pulmonaires peuvent cependant s'aggraver brutalement dans le cadre d'une exacerbation aiguë ⁽¹⁰⁾. Des opacités en verre dépoli ou des condensations se superposent aux opacités préexistantes, réticulations, rayons de miel. Même si, par définition, ces exacerbations peuvent survenir sans cause identifiée, en l'absence de pathologie en particulier infectieuse, mise en évidence le traitement par MTX devra être arrêté.

Quel bilan effectuer avant initiation du MTX ?

Certains auteurs recommandent de réaliser des EFR avant initiation du MTX y compris une mesure de la DLCO ⁽²⁾.

Il paraît nécessaire de réaliser :

- une radiographie thoracique
- un interrogatoire recherchant une dyspnée, une toux chronique ou des expectorations quotidiennes
- et un examen clinique orienté sur les pathologies pulmonaires comprenant en particulier une auscultation des bases pulmonaires à la recherche de crépitations.

En cas de signes d'appel (dyspnée, toux, crépitations à l'auscultation pulmonaire), un scanner thoracique, des EFR et une consultation spécialisée pneumologique sont alors indiqués.

Faut-il des examens de surveillance pulmonaire sous MTX ?

La surveillance systématique de la radiographie thoracique ou des EFR sous traitement par MTX ne semble pas utile.

En revanche, l'apparition de symptômes ou signes pulmonaires doivent faire pratiquer rapidement une radiographie thoracique voire un TDM coupes fines qui guidera la suite de la prise en charge. En effet, la radiographie thoracique est un examen peu performant pour la détection d'anomalies évocatrice de PID mais également de nodules ⁽¹¹⁾. Ainsi, compte tenu de la faible irradiation et la rentabilité du scanner, ce dernier pourrait être proposé devant l'apparition d'une symptomatologie pulmonaire sous MTX.

Quelle prise en charge en cas de symptômes pulmonaires sous MTX ?

L'apparition d'une dyspnée, d'une toux sèche ou de fièvre doit faire suspecter une pneumopathie toxique.

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. Il conviendra de réaliser sur le lavage broncho-alvéolaire des examens cytologiques (recherche d'hémorragie intra-alvéolaire) et microbiologiques (bactériologique, virologique, mycologique et parasitaire). 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 une hémorragie intra-alvéolaire, une alvéolite à polynucléaires neutrophiles, lymphocytaires ou mixte. L'examen histologique retrouve du dommage alvéolaire diffus et de la pneumopathie organisée. Les principaux diagnostics différentiels à éliminer sont l'insuffisance cardiaque et les

pneumopathies infectieuses notamment une pneumocystose sous MTX.

Le diagnostic de pneumopathie toxique est cependant un diagnostic d'exclusion parfois difficile. Il peut être parfois difficile de trancher entre une pneumopathie virale notamment grippale et une pneumopathie toxique. De plus, d'autres traitements utilisés dans le traitement de la PR (rituximab, anti-TNF) ou indépendamment (Cordarone®) peuvent être responsables de pneumopathies toxiques médicamenteuses ⁽³⁾. La conclusion peut être difficile et doit alors tenir compte de l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque de chacun des traitements administrés.

Si le diagnostic de pneumopathie toxique est retenu, le MTX doit être arrêté et ne peut être repris. Un traitement par corticoïdes est le plus souvent associé.

Le pronostic à long terme des pneumopathies au MTX est en général favorable ⁽²⁾.

La surveillance doit-elle différer chez les fumeurs ?

Le tabac augmente le risque de développer une pneumopathie interstitielle chronique spécifique de la polyarthrite rhumatoïde ⁽⁹⁾. Le tabac ne semble pas augmenter le risque de développer une pneumopathie toxique au MTX ⁽⁴⁾. La surveillance ne doit pas différer chez les fumeurs, cependant la grande fréquence des symptômes respiratoires liés au tabac rend un avis spécialisé plus souvent nécessaire.

Que faire en cas d'asthme, de BPCO ou d'une dilatation des bronches (antécédent, apparition) ?

Le traitement par MTX ne semble pas influencer le risque d'apparition ou d'exacerbation de BPCO, d'asthme ou de dilatation des bronches ⁽¹⁾.

Un traitement par MTX peut même être discuté hors Autorisation de Mise sur le Marché au cas par cas dans certains centres spécialisés pour la prise en charge d'un asthme sévère.

Un traitement par MTX sera discuté au cas par cas chez un patient insuffisant respiratoire chronique quelle qu'en soit la cause. En effet, malgré l'absence d'augmentation du risque de pneumopathie toxique chez ces patients, l'introduction du MTX pourrait être limitée afin d'éviter une majoration de l'insuffisance respiratoire par un risque pneumologique infectieux ou toxique qui pourrait mettre en jeu le pronostic vital.

Références

1. Lateef O, Shakoore N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. Expert Opin Drug Saf 2005;4:723-30.
2. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004;43:143-7.

3. 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.
4. Conway R, Low C, Coughlan RJ et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:803-12.
5. Shaw M, Collins BF, Ho LA et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015;24:1-16.
6. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005;237:395-400.
7. Ochi N, Yamane H, Yamagishi T et al. Methotrexate-induced lymphoproliferative disease: Epstein-Barr virus-associated lymphomatoid granulomatosis. *J Clin Oncol* 2013;31: e348-50.
8. Borie R, Wislez M, Antoine M et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma revisited. *Eur Respir J* 2016;47:1244-60.
9. 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.
10. Park IN, Kim DS, Shim TS et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:214-20.
11. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.