

Méthotrexate: peut on le prescrire chez des patients atteints de pneumopathie ?

Dr Youssef Kort

Service de médecine interne

Hôpital Razi

SOCIETE TUNISIENNE DE MEDECINE INTERNE

Méthotrexate: mode d'action et indications

- Découverte à la fin des années 40
- Anti métabolite
- Entre en compétition avec l'acide di hydrofolique
- Inhibition de la di hydrofolate réductase
- Enzyme nécessaire à la synthèse de novo des bases puriques et pyrimidiques
- Inhibition de la synthèse de l'ADN
- Apoptose au cours de la phase S de division cellulaire

➤ Cet effet est utilisé pour le traitement:

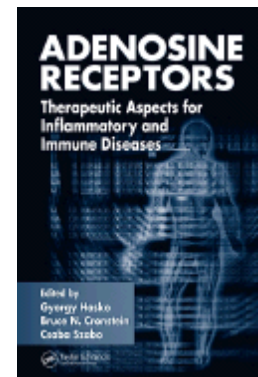
- Maladies à fort taux de réplication : hémopathies malignes (lymphomes, puis plus tard le psoriasis dans les années 80

Méthotrexate: mode d'action et indications

- Fin des années 80 : utilisation pour le traitement de la PR
Autres mécanismes impliqués dans le rôle anti inflammatoire?
- Fin des années 90 : découverte du mécanisme responsable de son effet anti inflammatoire
CRONSTEIN: démontre in vitro puis in vivo: MTX induit une augmentation de l'excrétion cellulaire de **l'ADÉNOSINE:**



- Diminution de la capacité des PNN à produire des radicaux libres
- Diminution des molécules chémo attractantes



Utilisation dans les pathologies auto immunes: CBP, MICI, sarcoïdose

Atteinte pulmonaire et MTX

- La PID-MTX: premières descriptions en 1969
- Par Clarysse et Al dans un article intitulé:
« **Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate** »
- Pneumopathies interstitielles aiguës chez 7 enfants(dont 6 mortels) traités par MTX pour hémopathies malignes et qui étaient en rémission clinique

Prévalence de la PID-MTX

- Plus tard, d'autres cas ont été répertoriés chez des patients traités pour: PR, psoriasis, cirrhose biliaire primitive
- En 2000: Méta analyse de S. Imokawa et Al: 1966 – 2000: **123 cas**
(littérature de langue anglaise)
- En 2001: Revue de la littérature de DA.Zisman et Al: **189 cas**
(littérature de langue anglaise)
- Après 2001: peu d'articles traitant du sujet

Prévalence de la PID-MTX

- La prévalence varie de **0.5 à 14 % des cas dans la revue la plus récente de la littérature**
- La grande majorité des études concernait la PR
- La prévalence est variable: pas de consensus sur les critères utilisés

Auteurs/ année	Nombre de cas/ pathologie	% ou RR
C. Salliot et Al 2008	3463 PR(88 études) = 15 cas	0.43%
Kinder et Al	551 PR= 5 cas	0.9%
Conway R 2014	8584 PR (22 études)	RR: 7.81

Quelles en sont les manifestations?

A.SHCNABEL ET AL: 123 CAS DE PNEUMOPATHIES INDUITES AU MÉTHOTREXATE

- ✓ **Clinique:** Sur plusieurs semaines (subaigu): symptomatologie peu spécifique : toux sèche, dyspnée et fièvre (80% des cas)

Table 3. – Clinical features of methotrexate pneumonitis: literature review

	Total	Histological study
Subjects n	123	49
Age yrs	49.3	52.1
Sex M/F	47/76	24/25
Shortness of breath/Dyspnoea	101 (82.1)	38 (77.6)
Cough	100 (81.3)	38 (77.6)
Fever	94 (76.4)	38 (77.6)
Chest pain	12 (9.8)	5 (10.2)
Tachypnoea	52 (42.3)	28 (57.1)
Crackles	64 (52.0)	32 (65.3)

Quelles en sont les manifestations?

A.SHCNABEL ET AL: 123 CAS DE PNEUMOPATHIES INDUITES AU MÉTHOTREXATE

- ✓ Radiographie du thorax: syndrome interstitielle ou alvéolo interstitielle dans 70% des cas

Table 4. – Radiographic findings of methotrexate pneumonitis: literature review

	Total (n=123)	Histological study (n=49)
Interstitial infiltrate	46 (37.4)	16 (32.7)
Alveolar infiltrate	6 (4.9)	3 (6.1)
Interstitial and alveolar infiltrate	40 (32.5)	20 (40.8)
Normal	5 (4.1)	0 (0)
Other		
Interstitial and nodular (small nodules, 3–5 mm)	3 (2.4)	3 (6.1)
Interstitial, alveolar and nodular*	1 (0.8)	0 (0)
Nodular (small nodules, ~1 cm)	3 (2.4)	1 (2.0)
Alveolar and nodular*	1 (0.8)	0 (0)
Not fully described	18 (14.6)	6 (12.2)

Quelles en sont les manifestations?

A.SHCNABEL ET AL: 123 CAS DE PNEUMOPATHIES INDUITES AU MÉTHOTREXATE

- ✓ **Etude anatomopathologique**: infiltrat inflammatoire interstitielle et la fibrose: anomalies les plus fréquemment observées

Table 5. – Histological findings of methotrexate pneumonitis: literature review

Interstitial inflammation	35 (71.4)
Interstitial fibrosis	29 (59.2)
Intra-alveolar organization	5 (10.2)
Hyaline membranes	4 (8.2)
Increased tissue eosinophils	9 (18.4)
Granuloma formation	17 (34.7)
Giant cells	13 (26.5)
Type II pneumocyte hyperplasia	19 (38.8)
Increased intra-alveolar macrophages	13 (26.5)
Bronchiolitis obliterans	4 (8.2)
Bronchial epithelial cell atypia	1 (2.0)

Data are presented as n(%) (n=49). (Data from [8, 10, 14, 17–49].)

Quelles en sont les manifestations?

- ✓ Lavage broncho alvéolaire: Alvéolite lymphocytaire dans la majorité des cas:
 - C.Fuhrman et Al: 14 patients MTX-PID: alvéolite lymphocytaire sévère chez tous les patients
 - Georges makoun et Al: 3 patients: alvéolite lymphocytaire → Ly: 50 à 80%
 - A Schnabel et Al: 4 patients: alvéolite lymphocytaire → Ly: 40 et 68%

Y a-t-il des critères diagnostics?

- Aucun consensus
- Les seuls critères proposés: Searls et Mc Kendry en 1987
- Reste un diagnostic d'élimination: Infection/atteinte spécifique

TABLE 2. Criteria of Searles and McKendry [25] for diagnosis of MTX pneumonitis

1	Acute onset dyspnoea
2	Fever $> 38.0^{\circ}\text{C}$
3	Tachypnoea $\geq 28/\text{min}$ and dry cough
4	Radiological evidence of pulmonary interstitial or alveolar infiltrates
5	White blood cell count $\leq 15.0 \times 10^9$ with or without eosinophilia
6	Negative blood and sputum cultures (mandatory)
7	Restrictive defect and decreased diffusion capacity on pulmonary function tests
8	$\text{Po}_2 < 7.5 \text{ kPa}$ on air
9	Histopathology consistent with bronchiolitis or interstitial pneumonitis with giant cells and without evidence of infection
Definite	≥ 6 criteria present
Probable	5 of 9 criteria present
Possible	4 of 9 criteria present

Mécanisme physiopathologique?

- Non élucidée!!!

PNEUMOPATHIE D'HYPERSENSIBILITÉ?

- Plusieurs arguments en faveur de cette hypothèse:
 - ❖ Survenue précoce
 - ❖ Lavage broncho alvéolaire: en faveur d'une alvéolite lymphocytaire dans la plupart des cas
 - ❖ Etude anatomopathologique: infiltrat inflammatoire interstitiel
 - ❖ Hyper éosinophilie sanguine dans 25% des cas
 - ❖ Efficacité de la corticothérapie

Mécanisme physiopathologique?

- **Mécanisme toxique?**

- ✓ Hypothèse peu probable: absence de corrélation avec la dose cumulée!!

- **Fibrose progressive?**

- Par analogie avec la fibrose hépatique induite par le MTX

- Adénosine: principale molécule responsable de l'effet anti inflammatoire du MTX



Activation des fibroblastes et de l'angiogénèse

- Quelques études expérimentales suggèrent le rôle profibrosant du MTX ou de l'adénosine chez la souris

Original Article

Induction of pulmonary fibrosis by methotrexate treatment in mice lung *in vivo* and *in vitro*

Masayuki Ohbayashi, Masanori Suzuki, Yoshiki Yashiro, Sayaka Fukuwaka, Masako Yasuda, Noriko Kohyama, Yasuna Kobayashi and Toshinori Yamamoto

29 * Chunn JL, Molina JG, Mi T, et al. Adenosine-dependent pulmonary fibrosis in adenosine deaminase-deficient mice. J Immunol 2005;175:1937-46.

Mécanisme physiopathologique?

- **Mécanisme toxique?**

- ✓ Hypothèse peu probable: absence de corrélation avec la dose cumulée!!

- **Fibrose progressive?**

- Relation non établie chez l'homme:

- ➡ Dawson JK et Al n'a pas de trouvé de corrélation entre fibrose pulmonaire et MTX dans une étude prospective contrôlée chez 55 patients traités par MTX (30 mois).

MTX et pathologie pulmonaire pré existante?

- Ce que nous disent les recommandations:

2008: Initiative 3E

Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative

➤ **Recommandation 1 (grade C): Relative au bilan pré thérapeutique:**

- CI du MTX si pathologie pulmonaire: sans préciser laquelle: toutes?
- Radiographie du thorax systématique: datant de moins d'un an



Va t en à l'encontre des recommandations dans des pathologies tels que la sarcoïdose et la pneumopathie interstitielle diffuse des myosites inflammatoires?

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

METHOTREXATE PNEUMONITIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: POTENTIAL RISK FACTORS. FOUR CASE REPORTS AND A REVIEW OF THE LITERATURE

Searls GJ et McKendry RJ, 1987: J Rheumatol

- 10 cas de PID-MTX
- Facteurs de risque retrouvés:
 - Tabagisme
 - Genre masculin
 - Pathologie pulmonaire préexistante

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

PULMONARY DISEASE DURING THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS WITH LOW DOSE PULSE METHOTREXATE

Carson CW, 1987: Semin Arthritis Rheum

- Revue de la littérature
- 68 patients atteints de PR sous MTX
- 9 cas de PID-MTX
- Aucun facteur de risque n'a été trouvé

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

THE RELATIONSHIP OF PREEXISTING LUNG DISEASE TO THE DEVELOPMENT OF METHOTREXATE PNEUMONITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.

Golden MR, 1995 dans J Rheumatol

- 125 patients sur 9 ans (1980 à 1989) suivis pour PR sous MTX
- **29 patients** ont développé une PID-MTX
- **Fréquence de la PID-MTX :**
 - **17% (5/29)** chez les patients avec pneumopathie préexistante Vs **5.2% (4/77)** chez les patients indemnes
 - **20% (5/24)** des patients avec une anomalie préexistante à la Rx thorax
 - **25% (4/16)** des patients avec une PID à la radio thorax
- **Conclusions:** Une pneumopathie préexistante et en particulier une PID est un facteur de risque de PID-MTX.

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND METHOTREXATE INDUCED PNEUMONITIS.

Ohsone Y, 1997 dans J Rheumatol

- 284 patients traités par MTX pour PR
- **6 patients** (2.1%) ont développés une PID-MTX
- **5/6 (83%)** des patients ayant développé une PID-MTX avaient une pneumopathie interstitielle diffuse pré existante
- **Facteurs de risque:**
 - ✓ La PID
 - ✓ Age avancé
 - ✓ Réactions antérieurs aux DMRAD
 - ✓ Patients avec sd Raynaud et AAN+ ?

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

INCIDENCE, PREVALENCE AND POSSIBLE RISK FACTORS FOR PNEUMONITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS RECEIVING METHOTREXATE

Carrol GJ, 1994: J Rheumatol

- **12 cas de PID-MTX** comparés à 24 patients appariés suivis pour PR et traités par MTX
- Incidence plus élevée si :
 - ✓ Maladie pulmonaire préexistante (sans préciser laquelle)
 - ✓ Durée de traitement plus courte
- Mais différence **non significative**
- Aucun lien avec: Tabac, fonction rénale, prise d'AINS, corticoïdes, aspirine.

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

METHOTREXATE-INDUCED PNEUMONITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS: REPORT OF FIVE CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Salaffi F, 1997, Clin Rheumatol

- 194 patients avec PR et 38 patient avec un psoriasis
- **5 cas de PID-MTX** relevés (4 soit 2.1% dans le groupe suivi pour PR contre 1 patient dans le groupe pso)
- 3/5 des patients avaient un syndrome interstitielle à la Rx thorax avant le traitement
- Les 3 avaient des pathologies respiratoires:
 - 2 asthmatiques et un cas de silicose
- Une pathologie pulmonaire préexistante pourrait être un facteur de risque de PID-MTX

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

RISK FACTORS FOR METHOTREXATE-INDUCED LUNG INJURY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. A MULTICENTER, CASE-CONTROL STUDY. METHOTREXATE-LUNG STUDY GROUP

Kremer JM, 1997: Arthritis Rheum

- Cas- témoin chez des patients suivis pour PR
- **29 MTX-PID** vs 82
- Facteurs de risque:
 - Age
 - Diabète
 - Pathologie pulmonaire préexistante (sans préciser s'il s'agissait d'une PID ou pas)
 - Utilisation antérieure de DMRAD et Hypoalbuminémie +++

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

OCCURRENCE OF PULMONARY COMPLICATIONS DURING METHOTREXATE THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Hilliquin P, 1996, Br J Rheumatol

- 130 patients avec RA
- Durée de suivi : 6ans
- 12 cas de complications pulmonaires dont 4 cas de PID
- Aucun facteur de risque particulier n'a été retrouvé

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

- **Nombre total d'études : 8**



UNE PNEUMOPATHIE PRÉEXISTANTE : FACTEUR DE RISQUE DANS 6 ÉTUDES/8

- **Très anciennes:** 1987 à 1997
- **Effectif maximum:** 29
- **Etudes prospectives :** une seule !! (N'a pas retrouvé de facteurs de risque)
- **La majorité des études:** Polyarthrite rhumatoïde
- La PID est une complication fréquente de la PR:
- Apparition/aggravation de celle-ci ou MTX-PID? (les critères de Searls ne prennent pas se problème en compte)
- **Autres facteurs de risque?**

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

- Malgré toutes ces réserves:

2008: RECOMMANDATIONS INITIATIVE 3E

Les articles sus-cités



Avis d'experts

Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative

ÇA CONCERNAIT AUSSI LES CONTRE INDICATIONS?

Pathologie pulmonaire: Facteur de risque de PID-MT?

- En est il de même en 2014?



Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review

Camille Roubille, MD^a, Boulos Haraoui, MD, FRCPC^{b,c,*}

Several risk factors for MTX pulmonary toxicity have been identified: age greater than 60 years, rheumatoid pleuropulmonary involvement, diabetes mellitus, hypoalbuminemia, and previous use of DMARDs (SSZ, gold, or D-penicillamine) [103]. Additional risk factors have been suggested by others, including pre-existing lung disease characterized by radiographic interstitial infiltrates [104] and renal dysfunction.

➔ Mêmes facteurs de risque : Basés sur les mêmes articles <1997

Recherche Pubmed (+Mesh)



Methotrexate + interstitial lung disease
Methotrexate + lung
Methotrexate induced pneumonitis

- Revues, méta analyse et cases reports pour la PR
- Un Case report pour l' arthrite chronique juvénile
- Une série pour le rhumatisme psoriasique
- Un Case report pour la maladie de Crohn et un Case report pour le RCH
- Série de 5 cas pour la CBP
- 2 Cases reports pour le TT d'une grossesse extra utérine
- Quelques case reports pour les lymphomes hodgkiniens

En médecine interne

- **Epargne cortisonique:**
 - ✓ Sarcoïdose
 - ✓ Myosites inflammatoires
 - ✓ Maladie de Horton
 - ✓ Lupus érythémateux systémique
- **Traitement d'entretien** proposé pour certaines vasculites à ANCA:
 - ✓ Polangéite avec granulomes (Wegener)

Quelles recommandations dans ces indications?

- Aucun cas publié de PID-MTX
- Aucune étude s'intéressant à la toxicité pulmonaire du MTX
- Encore moins aux facteurs de risque
- Est-ce une réalité ou un choix délibéré?



Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide

Recommandation n°4: Bilan pré thérapeutique

The preadministration work-up for patients starting MTX should include aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), bilirubin, complete blood count (CBC), creatinine, and when indicated, serology for HIV, hepatitis B/C and IGRA test for *Mycobacterium tuberculosis* infection.



LA RADIOGRAPHIE DU THORAX N'EST PAS DEMANDÉE

Recommandation 5: Relative aux contre-indications

Before starting MTX, some contraindications should be considered: significant renal disease, significant hepatic disease other than sarcoidosis, bone marrow depression and acute or chronic infection.



LES PATHOLOGIES PULMONAIRES NE SONT PAS ÉVOQUÉES

Prescrire ou ne pas prescrire?

- Aucun cas décrit dans ces indications
- Des recommandations rassurantes du groupe d'étude de la sarcoïdose
- Contre indication limitée aux pneumopathies restrictives et en particulier à la PID-PR?

Dans l'asthme....

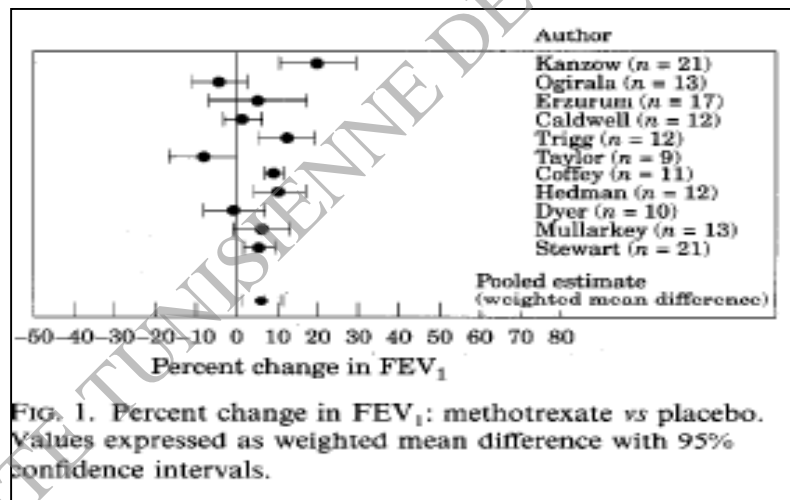
RESPIRATORY MEDICINE (1998) 92, 1059-1065



Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials

S. D. AARON, R. E. DALES AND B. PHAM

Department of Medicine, Ottawa General Hospital, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada



- Nette amélioration des volumes d'expiration forcées/ aucun cas de PID-MTX
- 1 seul cas de PID-MTX décrit en dehors de cette méta analyse

Données rassurantes?

- Utilisation beaucoup plus restreinte du MTX dans ces indications: effectif insuffisant!
- Aucune étude s'intéressant à la toxicité pulmonaire du MTX pour ces indications
- Les recommandations « groupe sarcoidose »: très faible niveau de preuve: 4, gradation D

Take Home messages

- Complication imprévisible
- Symptomatologie peu spécifique
- Pneumopathie préexistante semble être un facteur prédisposant **au cours de la PR**
- Pour les autres indications: peu de données
- Faire plus attention aux autres facteurs de risque: âge, insuffisance rénale, réaction antérieure au DMRAD
- Une surveillance régulière reste indispensable (modalités discutables)