

## Un cas de pneumonie interstitielle associée au méthotrexate

*Mathieu Acquisto, Christine Hamel*

**Objectifs :** Le méthotrexate est un médicament utilisé depuis plusieurs années pour de multiples indications, dont la polyarthrite rhumatoïde. Ses effets indésirables les plus fréquents, affectant le système gastro-intestinal et hématologique, sont bien connus. La pneumonie interstitielle est un effet indésirable plus rare et moins connu de cette molécule, ce qui justifie l'intérêt de rapporter ce cas.

**Résumé du cas :** Une patiente de 81 ans se présente à l'urgence pour une dyspnée progressive apparue quelques mois auparavant, qui a évolué vers une aggravation importante dans les derniers jours suivant son admission. Après le diagnostic de pneumonie interstitielle secondaire au méthotrexate, l'administration de ce médicament est interrompue, aucun traitement spécifique n'est entrepris. Seul un traitement de soutien avec de l'oxygène est instauré, et la réaction se résorbe spontanément en deux semaines environ.

**Discussion :** La littérature médicale rapporte plusieurs cas de pneumonie interstitielle induite par le méthotrexate. Les critères diagnostiques ne sont actuellement pas clairement définis. Par contre, certains critères ont été proposés par plusieurs auteurs et peuvent aider à orienter le diagnostic. Il n'existe pas de standard de traitement de cette pathologie. Les corticostéroïdes peuvent être bénéfiques pour les cas les plus graves ou fulgurants.

**Conclusion :** Il est important pour les pharmaciens de savoir déceler cet effet secondaire rare, car il peut entraîner la mort. La connaissance des critères diagnostiques permet une meilleure approche clinique.

### Introduction

Le méthotrexate (MTX) est un antagoniste de l'acide folique<sup>1,2</sup>. Ce médicament inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), une enzyme essentielle au métabolisme de l'acide folique, car elle convertit ce dernier en acide tétrahydrofolique (THF)<sup>1,2</sup>. L'inhibition de la DHFR mène à une déficience de la réserve cellulaire de thymidines et de purines, qui sont des constituants de l'acide nucléique<sup>1,2</sup>. Le MTX inhibe donc la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN)<sup>1,2</sup>. Le MTX est utilisé dans le traitement de certains cancers, et il est aussi employé comme agent antirhumatisme modificateur de la mala-

die (ARMM) pour les formes graves de psoriasis ou encore de polyarthrite rhumatoïde (PAR)<sup>1,2</sup>.

Le MTX est un médicament pouvant causer plusieurs effets indésirables<sup>2</sup>. Les plus fréquents sont des atteintes dermatologiques (photosensibilité, éruptions cutanées et alopecie), gastro-intestinales (diarrhées, nausées et vomissements) et hématologiques (leucopénie et thrombocytopenie)<sup>2</sup>. En général, la fréquence et la gravité des réactions indésirables aiguës associées au MTX sont liées à la dose, à la fréquence d'administration et à la durée d'exposition du patient à des concentrations sanguines importantes de MTX dans les organes cibles<sup>1</sup>.

La pneumonie interstitielle est un effet indésirable rare, imprévisible et moins bien connu du MTX<sup>2-4</sup>. Cette réaction a été rapportée pour la première fois en 1969<sup>3,5</sup>. Son incidence exacte est inconnue, mais pourrait varier entre 0,5 et 14 % parmi les patients recevant une faible dose de MTX<sup>2,3,6-8</sup>. La pathologie sous-jacente la plus fréquente de cet effet indésirable est la PAR<sup>8</sup>. La pneumonie interstitielle est un effet indésirable grave du MTX, puisqu'elle peut être fatale pour certains patients<sup>3</sup>. Nous présentons un cas de pneumonie interstitielle probablement causée par le MTX.

### Description du cas

Il s'agit d'une femme de 81 ans, admise à l'urgence pour une dyspnée progressive apparue plusieurs mois auparavant et ayant évolué vers une aggravation importante dans les jours précédant son admission. La patiente présente d'autres symptômes, tels que de la fatigue et de la faiblesse, une perte d'appétit ainsi qu'une perte de poids (environ 4,5 kilogrammes) et de la toux sèche. Parmi ses antécédents, on note de la PAR, de la fibrillation auriculaire, de l'hypertension artérielle, une hypothyroïdie, une dyslipidémie et une insuffisance rénale chronique modérée avec néphrectomie gauche. À l'arrivée, sa créatinine sérique est à 115 µmol/L et sa clairance à la créatinine est de 31 ml/min. On note aussi une dyslipidémie ainsi qu'une hypokaliémie légère. Un antécédent d'hématome intra-abdominal secondaire à la warfarine est

*Mathieu Acquisto est étudiant en quatrième année de pharmacie, UFR pharmacie, Université Joseph-Fourier, Grenoble, France*

*Christine Hamel, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Brôme-Missisquoi-Perkins à Cowansville*

également présent au dossier. La patiente souffre par ailleurs d'une anémie macrocytaire et de diverticulose. Elle a subi plusieurs chirurgies dans le passé, soit un pontage coronarien, la pose de prothèses mammaires ainsi qu'une chirurgie pour un anévrisme de l'aorte abdominale. La patiente a cessé de fumer depuis plusieurs années.

La patiente reçoit du MTX à raison de 20 mg par voie orale une fois par semaine depuis sept ans pour traiter la PAR. La prise de MTX a été interrompue pendant quelques semaines en 2010 en raison d'une infection buccale, puis elle a été à nouveau interrompue une semaine avant l'admission de la patiente en prévision d'une chirurgie. Les autres médicaments utilisés par la patiente lors de l'admission sont présentés au tableau I.

**Tableau I : Liste des médicaments de la patiente à l'admission**

Amlodipine 10 mg 1 fois par jour
Atorvastatine 10 mg 1 fois par jour
Métoprolol 100 mg 2 fois par jour
Calcium 500 mg/Vitamine D 400 unités 1 fois par jour
Lévothyroxine 75 mcg 1 fois par jour
ASA 80 mg 1 fois par jour
KCI Potassium 20 mEq 1 fois par jour
Isosorbide mononitrate 60 mg 1 fois par jour
Méthotrexate 20 mg 1 fois par semaine, le vendredi
Acide folique 1 mg 1 fois par jour
Citalopram 20 mg 1 fois par jour
Sulfate ferreux 300 mg 1 fois par jour
Furosémide 20 mg 2 fois par jour
Sennoside 8,6 mg 2 fois par jour au besoin si constipation
Docosate sodium 100 mg 2 fois par jour au besoin en cas de constipation
Fluticasone 250 mcg 2 inhalations 2 fois par jour

À l'admission (jour 0), les gaz artériels sous quatre litres d'oxygène par minute révèlent une hypoxémie (la pression artérielle en oxygène [PaO<sub>2</sub>] est de 54 mmHg et la saturation en oxygène est à 92 %). À l'auscultation, des crépitations sont audibles. L'évaluation de la dyspnée la situe au stade IV-V, ce qui indique de la dyspnée à la marche lente ou au moindre effort. Une radiographie pulmonaire faite au jour 0 démontre des infiltrats mixtes interstitiels bilatéraux et alvéolaires. Il faut noter qu'une radiographie pulmonaire effectuée quelques mois avant l'admission ne montre ni infiltrat ni pneumonie. Lors d'un examen de la fonction respiratoire (jour 0), la patiente présente un tableau restrictif sans composante

obstructive. Les bilans sanguins à l'arrivée montrent un taux normal de globules blancs, et aucun processus infectieux n'est visible à la radiographie. La protéine C réactive mesurée est anormalement élevée (77 mg/L). Les aspirations bronchiques et les lavages broncho-alvéolaires se révèlent négatifs. On y note l'absence de micro-organismes, et il n'y a pas de globules blancs ni d'éosinophiles. Au jour 3, le pneumologue de l'établissement pose le diagnostic de pneumonie interstitielle secondaire au MTX. Il propose le retrait du MTX (déjà interrompu depuis environ deux semaines) ainsi qu'une thérapie de soutien à l'oxygène. Aucun traitement spécifique n'a donc été administré. Le jour du diagnostic (jour 3), la saturation en oxygène est à 92 %, la patiente recevant encore quatre litres d'oxygène par minute. Au jour 4, l'état de la patiente est stable, puis il s'améliore graduellement au cours de la semaine, ce qui permet un sevrage progressif de l'oxygène. Des crépitations sont toutefois toujours audibles. Aucun micro-organisme n'est isolé de toutes les aspirations bronchiques et des lavages broncho-alvéolaires effectués, tandis que le taux de globules blancs demeure stable tout au long de l'hospitalisation. Au jour 10, la patiente est sevrée de l'oxygène, les radiographies pulmonaires sont normales, sa saturation est de retour à 98 % à l'air ambiant, et la patiente reçoit son congé, son état clinique s'étant nettement amélioré.

## Analyse

Les pneumonies interstitielles diffuses (PID) consistent en un processus inflammatoire diffus interstitiel accompagné fréquemment d'une atteinte alvéolaire et des voies aériennes<sup>9</sup>. Les PID sont un ensemble hétérogène de pathologies comportant plusieurs étiologies possibles. Les PID idiopathiques (de cause inconnue) sont classées selon le consensus international de la Société américaine de thoracologie et la Société européenne de pneumologie<sup>9</sup>. Les différentes PID idiopathiques sont classées en sept entités différentes, qui sont présentées au tableau II<sup>9</sup>. Cette classification repose sur un lien entre les aspects histologiques et certaines caractéristiques cliniques<sup>9</sup>.

Plusieurs modalités diagnostiques sont souvent nécessaires pour l'identification d'une PID, dont l'anamnèse, l'imagerie de la région thoracique, les analyses sanguines, les lavages broncho-alvéolaires et les biopsies<sup>9</sup>.

Les symptômes cliniques habituels de la pneumonie interstitielle comportent une dyspnée progressive, une toux sèche et de la tachypnée qui progresse pendant plusieurs heures et même plusieurs jours<sup>3,10,11</sup>. L'examen physique révèle habituellement des crépitations plus importants à la base des poumons<sup>3,10,11</sup>. L'hippocratisme digital est présent dans environ 50 % des cas (ongles en verre de montre, doigts en baguettes de tambour)<sup>10,11</sup>.

Différents examens peuvent aider au diagnostic de la PID<sup>3,10,11</sup>. La spirométrie indique habituellement un syn-

**Tableau II : Classification internationale des pneumopathies interstitielles idiopathiques**  
(Adapté de Cottin et coll.<sup>9</sup>)

Aspect histologique	Diagnostic clinique	Description	Causes possibles	Sensibilité aux corticostéroïdes
Pneumonie interstitielle commune	Fibrose pulmonaire idiopathique	Pneumopathie interstitielle chronique fibrosante de cause inconnue	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Connectivites</li> <li>- Pneumopathie iatrogénique médicamenteuse</li> <li>- Pneumopathie d'hypersensibilité chronique</li> <li>- Asbestose</li> <li>- Forme familiale de fibrose pulmonaire idiopathique</li> <li>- Syndrome de Hermansky-Pudlak</li> </ul>	Réponse rare
Pneumopathie interstitielle non spécifique	Pneumopathie interstitielle non spécifique	Fibrose pulmonaire avec uniformité temporelle et spatiale des lésions, prédominance de lésions interstitielles inflammatoires, préservation de l'architecture pulmonaire et absence habituelle de rayons de miel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Connectivites</li> <li>- Pneumopathie d'hypersensibilité</li> <li>- Pneumopathie iatrogénique médicamenteuse</li> <li>- Infection</li> <li>- Infection par le virus de l'immunodéficience</li> </ul>	Forme cellulaire : réponse habituelle Forme fibreuse : réponse variable
Pneumopathie organisée	Pneumopathie organisée cryptogénique (synonyme de bronchiolite oblitérante avec organisation pneumonique (BOOP))	Pneumopathie avec obstruction endoluminale des espaces aériens distaux par un tissu de granulation fibreux constitué de cellules inflammatoires, de fibroblastes et de tissu conjonctif	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase d'organisation du dommage alvéolaire diffus</li> <li>- Pneumopathies infectieuses</li> <li>- Obstruction chronique</li> <li>- Médicaments, fumées, toxiques</li> <li>- Connectivites</li> <li>- Pneumopathie d'hypersensibilité</li> <li>- Pneumopathie à éosinophiles</li> <li>- Rectocolite hémorragique</li> <li>- Réaction secondaire au cours de la bronchiolite lymphocytaire</li> <li>- Radiothérapie</li> </ul>	Réponse habituelle
Dommages alvéolaires diffus	Pneumopathie interstitielle aiguë	Forme rapidement progressive de pneumopathie avec dommages alvéolaires diffus en phase aiguë ou en voie d'organisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de détresse respiratoire aiguë</li> <li>- Infections</li> <li>- Connectivites</li> <li>- Pneumopathies iatrogéniques médicamenteuses</li> <li>- Inhalation toxique</li> <li>- Insuffisance rénale</li> <li>- Sepsis</li> <li>- Transfusion sanguine</li> <li>- Choc</li> <li>- Traumatisme</li> </ul>	Réponse rare
Bronchiolite respiratoire	Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle	Pneumopathie associant une bronchiolite respiratoire et des lésions interstitielles diffuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Idiopathique (liée au tabac)</li> </ul>	Réponse habituelle

**Tableau II :** Classification internationale des pneumopathies interstitielles idiopathiques (Adapté de Cottin et coll.<sup>9</sup>) (suite)

Aspect histologique	Diagnostic clinique	Description	Causes possibles	Sensibilité aux corticostéroïdes
Pneumopathie interstitielle desquamative	Pneumopathie interstitielle desquamative	Pneumopathie avec présence de macrophages au niveau alvéolaire	Idiopathique (liée au tabac)	Réponse habituelle
Pneumopathie interstitielle lymphocytaire	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire	Maladie lympho-proliférative du poumon	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction localisée possible chez le fumeur au cours d'autres pneumopathies interstitielles</li> <li>- Idiopathique</li> <li>- Infections (Pneumocystis jiroveci, hépatite B, virus d'Epstein-Barr)</li> <li>- Connectivites</li> <li>- Déficit immunitaire</li> <li>- Maladies auto-immunes</li> <li>- Pneumopathie iatrogénique médicamenteuse</li> <li>- Exposition toxique</li> </ul>	Réponse variable

drome restrictif<sup>9,10,11</sup>. Une diminution de la capacité vitale ainsi qu'une diminution de la capacité de diffusion du gaz carbonique (DLCO) sont les deux critères majeurs que l'on retrouve habituellement<sup>3,10,11</sup>. Les gaz artériels montrent généralement une hypoxémie<sup>9,10</sup>. Les radiographies pulmonaires révèlent, dans la plupart des cas, un infiltrat interstitiel diffus ou mixte, c.-à-d. interstitiel et alvéolaire, avec une prédominance dans la partie inférieure des poumons<sup>3,11</sup>. De plus, la tomodynamométrie montre des zones de « verre dépoli », qui peuvent être localisées ou diffuses dans les poumons, un aspect réticulo-nodulaire étant parfois présent<sup>10-12</sup>. On a aussi rapporté chez certains patients une prédominance d'opacités homogènes diffuses en « verre dépoli » avec des démarcations nettes par des septums interlobulaires<sup>12,13</sup>. Le lavage bronchoalvéolaire doit être exempt de tout micro-organisme, afin d'éliminer les causes infectieuses possibles<sup>14</sup>. Ce lavage contient typiquement des lymphocytes, mais parfois des neutrophiles ou un mélange de neutrophiles et d'éosinophiles sont présents<sup>3,15,16</sup>. La biopsie pulmonaire révèle normalement une inflammation et de la fibrose interstitielles, des granulomes non nécrosants, des éosinophiles tissulaires, des pneumocytes de l'hyperplasie des pneumocytes de type II et une augmentation des macrophages alvéolaires<sup>3,17,18</sup>.

Il existe de nombreuses causes pour chaque classe de PID<sup>9</sup>. L'iatrogénie médicamenteuse est néanmoins une cause possible pour toutes les classes<sup>9</sup>. Plusieurs médicaments peuvent induire une pneumonie interstitielle<sup>11</sup>. Les plus cités dans la littérature médicale sont le MTX, l'amiodarone, l'azathioprine, la carbamazépine, le cyclo-

phosphamide et la nitrofurantoïne<sup>11</sup>. Les médicaments pour lesquels on rapporte des pneumonies interstitielles sont présentés au tableau III.

En ce qui a trait à la pneumonie secondaire au MTX, des critères diagnostiques ont été proposés par Searles et McKendry et sont présentés au tableau IV<sup>4</sup>. Selon ces auteurs, le diagnostic est certain quand six des neuf critères sont présents<sup>4</sup>. Le diagnostic est probable ou possible lorsque cinq et quatre critères sont respectivement présents<sup>4</sup>. Il est préférable de procéder à une biopsie chirurgicale avant de poser un diagnostic de pneumonie interstitielle au MTX<sup>9</sup>. Toutefois, la présentation clinique et l'imagerie médicale (radiographie pulmonaire, tomodynamométrie) sont parfois suffisantes pour pouvoir établir un diagnostic précis<sup>9</sup>. Il faut noter que les changements histologiques associés aux pneumonies interstitielles secondaires au MTX ne sont pas spécifiques<sup>3,19</sup>. En effet, il est presque impossible de distinguer les changements pulmonaires associés à la PAR et ceux induits par le MTX<sup>3</sup>.

Le mécanisme exact de la pneumonie interstitielle induite par le MTX n'a pas encore été totalement élucidé<sup>3,19</sup>. Plusieurs hypothèses ont été proposées, dont une déficience en folates, une réaction immunoallergique ou une réaction idiosyncrasique<sup>3,7,19</sup>. Certains auteurs ont proposé deux types de pneumonies interstitielles liées au MTX<sup>20</sup>. Les pneumonies survenant de manière précoce seraient causées par une réponse de la lignée des neutrophiles, tandis que les pneumonies retardées seraient associées à une réponse de la lignée des lympho-

**Tableau III : Médicaments qui peuvent induire une pneumopathie interstitielle<sup>11,16</sup>**

Classe thérapeutique	Médicament	Incidence
Antiarythmiques	Amiodarone	10 à 15 %
Immunosuppresseurs	Azathioprine	Rare
Anti-inflammatoires	Sulfasalazine	Rare
	Sulindac	Rare
Modulateurs PAR	Sels d'or	1 %
Anticonvulsivants	Carbamazépine	Rare
Antibiotiques	Nitrofurantoïne	Inférieure à 0,01 %
	Penicillamine	Rare
Antinéoplasiques	Bléomycine	4 %
	Busulfan	4 %
	Carmustine	20 à 30 %
	Chlorambucil	Rare
	Cyclophosphamide	1,5 à 17 %
	Cytosine arabinoside	Rare
	Ifosfamide	Rare
	Leuprolide	Rare
	Lomustine	Rare
	Nilutamide	Rare
	Melphalan	Rare
	Méthotrexate	0,5 à 14 %
	Mitomycin	Rare
Procarbazine	Rare	

cytes<sup>20</sup>. Des polymorphismes des gènes codants pour les enzymes de la voie des folates pourraient également être en cause<sup>21</sup>.

Il est intéressant de noter que les patients souffrant de PAR sont plus susceptibles de développer une pneumonie interstitielle au MTX que les patients souffrant d'autres pathologies<sup>3,4</sup>. Cependant, il est difficile de déterminer si la PAR est un facteur de risque indépendant du développement de cet effet indésirable<sup>3</sup>. De fait, la majorité des patients souffrant de PAR présentent également d'autres facteurs de risque de pneumonie interstitielle, soit un âge avancé, de l'hypo-albuminémie, du diabète, une atteinte pulmonaire liée à la PAR ou encore la prise, anciennement, d'un ARMM<sup>3,22</sup>. D'autres facteurs favorisant le développement d'une pneumonie interstitielle ont été décelés parmi les patients souffrant de PAR<sup>4,22</sup>. Ceux-ci comportent des antécédents de tabagisme, la présence d'une maladie pulmonaire préexis-

tante, le sexe masculin ainsi qu'un taux élevé de sédimentation des érythrocytes<sup>4,7,22,23</sup>.

Le pronostic de pneumonie interstitielle au MTX est favorable dans la majorité des cas<sup>3</sup>. Néanmoins, cette réaction indésirable peut être fatale pour 13 à 22 % des patients<sup>3,7</sup>.

## Discussion

### *Imputabilité*

En utilisant l'algorithme de Naranjo, nous obtenons un score d'imputabilité de sept, ce qui indique un lien probable entre le MTX et la pneumonie interstitielle de notre patiente<sup>24</sup>. Premièrement, il existe plusieurs rapports évoquant cette réaction indésirable dans la littérature médicale<sup>3,4,6,8,13,17,19,25-33</sup>. Il faut par contre noter qu'une recherche effectuée sur le site de Canada Vigilance n'a permis de trouver qu'un seul cas de pneumonie intersti-

**Tableau IV : Critères de Searles et MacKendry<sup>4</sup>**

Dyspnée de début rapide
Température supérieure à 38 °C
<i>Tachypnée supérieure à 28 par minute et toux sèche</i>
<i>Infiltrats interstitiels avec atteinte alvéolaire à la radiographie pulmonaire</i>
<i>Globules blancs inférieurs à 15 x 10<sup>9</sup>/L</i>
<i>Hémoculture et cultures d'expectorations négatives</i>
<i>Diminution de la DLCO (capacité de diffusion du CO) ou syndrome restrictif au test de fonction respiratoire</i>
<i>Hypoxémie à l'air ambiant (soit une pression en oxygène (PaO<sub>2</sub>) inférieure à 55 mmHg)</i>
Biopsie démontrant une bronchiolite ou une pneumonie sans preuves de micro-organismes pathogènes

Les critères présentés par notre patient sont en italique

tielle aiguë associée au MTX au Canada<sup>34</sup>. Il est difficile d'attribuer ce cas au méthotrexate, puisque le patient prenait également de l'adalimumab, pouvant être à l'origine de cet effet indésirable<sup>34</sup>. Selon les descriptions de cas retrouvées dans la littérature scientifique, les symptômes présentés par la patiente semblent correspondre à ceux d'une pneumonie interstitielle secondaire au MTX. De fait, la patiente a présenté une dyspnée progressive accompagnée d'un tableau restrictif au test de fonction respiratoire et d'infiltrats mixtes interstitiels bilatéraux et alvéolaires à la radiographie pulmonaire. On note habituellement une apparition progressive de la pneumonie interstitielle, qui peut prendre de quelques jours à plusieurs mois à se développer, comme ce fut le cas pour notre patiente<sup>3</sup>.

Deuxièmement, cet évènement est survenu après l'administration de MTX, soit après plusieurs années d'utilisation de cet inhibiteur. Il ne semble pas y avoir de relation entre l'apparition de cet effet indésirable et la durée du traitement, mais la majorité des cas ont été rapportés durant la première année de son utilisation<sup>3,14</sup>. Le délai d'apparition de la réaction varie habituellement entre trois mois et quatre ans<sup>3</sup>. Il est important de noter qu'un délai variant entre une et quatre semaines après l'arrêt du médicament a aussi été rapporté avant l'apparition de la pneumonie interstitielle, comme c'est le cas de notre patiente<sup>3,35</sup>. Ainsi, il est possible que cet effet indésirable soit apparu même après le retrait du médicament suspect, une semaine auparavant.

Troisièmement, une amélioration de l'état clinique de notre patiente a été constatée environ deux semaines après le retrait du MTX, ce qui concorde avec les délais de rétablissement rapportés dans la littérature médicale pour la pneumonie interstitielle<sup>3</sup>. Ainsi, la disparition de cet effet indésirable varie de quelques semaines à plu-

sieurs mois après le retrait du médicament, avec ou sans traitement spécifique<sup>3,19</sup>.

Finalement, il ne semble pas exister d'autres causes possibles de pneumopathie interstitielle pour cette patiente. En effet, aucun autre médicament que prend la patiente ne semble en cause. Il n'existe aucun rapport de cas de pneumonies induites par la majorité des médicaments pris par la patiente. Des cas de pneumonie interstitielle causée par des statines et de pneumonies associées au mononitrate d'isosorbide (Imdur<sup>MD</sup>) ont été rapportés<sup>36,37</sup>. Par contre, ces médicaments ne semblent pas être à l'origine de la réaction, car leur administration s'est poursuivie pendant l'hospitalisation, et l'état de la patiente s'est malgré tout amélioré. La patiente ne semble pas non plus présenter d'autres pathologies pouvant expliquer la pneumonie interstitielle. Puisqu'aucun micro-organisme n'a été décelé lors des lavages broncho-alvéolaires et qu'aucun processus infectieux n'était observable à la radiographie, il est peu probable qu'une infection soit la cause des symptômes présentés<sup>3,10</sup>. Il est aussi important de mentionner que des pneumonies à *Pneumocystis (carinii) jirovecii* peuvent se manifester pendant un traitement au MTX<sup>13</sup>. Or, la distinction entre une PI secondaire au MTX et une pneumonie à *Pneumocystis* (PP) est très difficile à faire, étant donné que leurs présentations cliniques sont similaires<sup>13</sup>. Seule la détection de *P. jirovecii*, qui est obligatoire pour le diagnostic de la pneumonie à *Pneumocystis*, permet de faire la différence entre ces deux entités<sup>13</sup>. Ce micro-organisme est néanmoins très difficile à détecter<sup>13</sup>. Dans le cas de notre patiente, il est possible d'éliminer la pneumonie à *Pneumocystis*, puisque la réaction indésirable s'est résolue spontanément au retrait du MTX. De fait, une pneumonie à *Pneumocystis* aurait nécessité un traitement antimicrobien spécifique ou de hautes doses de corticostéroïdes pour se résorber<sup>13</sup>. Une pneumopathie d'hypersensibilité ou à éosinophiles est également peu probable étant donné l'absence d'éosinophiles dans le lavage broncho-alvéolaire<sup>9,11</sup>. La patiente n'a pas subi de traumatisme récent, n'a pas reçu de transfusion sanguine, de radiothérapie et n'a probablement pas été exposée à des produits toxiques comme l'amiante<sup>9,11</sup>. Les maladies auto-immunes pouvant expliquer la pneumonie interstitielle sont, quant à elles, peu probables étant donné l'amélioration de l'état clinique de la patiente à l'arrêt du MTX<sup>9,11</sup>.

La récurrence d'un effet indésirable à la suite de la réintroduction du médicament suspect permet généralement de confirmer le lien de causalité. Par contre, pour des raisons éthiques, la réexposition de notre patiente au MTX n'était pas souhaitable en raison de la gravité de l'effet indésirable présenté. D'autre part, les effets secondaires du MTX étant souvent liés à la concentration sanguine, il aurait été intéressant de procéder au dosage de ce médicament pour notre patiente. Malheureusement, aucune mesure de la concentration sanguine de cet agent n'a été obtenue. Néanmoins, chez notre patiente, la

pneumonie interstitielle a été constatée à des doses faibles de MTX (20 mg par semaine), ce qui concorde avec les données trouvées dans la littérature médicale<sup>3,4</sup>. En effet, les doses de MTX pour lesquelles cet effet indésirable a été rapporté varient entre 2,5 et 20 mg par semaine<sup>3</sup>. Il est possible que les pneumopathies interstitielles au MTX ne dépendent pas de la dose administrée ni de la voie d'administration<sup>3,25</sup>.

Si les critères de Searles et MacKendry sont utilisés pour notre cas, on obtient un résultat de six, ce qui indiquerait un diagnostic certain de pneumonie interstitielle secondaire au MTX<sup>4</sup>. En effet, d'après le tableau III, six critères s'appliquent aisément à notre cas<sup>4</sup>. Ceux-ci sont présentés en italique dans le tableau.

### *Traitement*

Le traitement initial et le plus important de la pneumonie interstitielle de cause médicamenteuse consiste en l'arrêt immédiat de l'agent causal<sup>3,10,11</sup>. Plusieurs cas de rétablissement spontané à la suite du retrait du médicament et à l'aide d'une thérapie de soutien à l'oxygène seulement ont été rapportés, comme ce fut le cas pour notre patiente<sup>3,10,11,28,32</sup>. Il faut noter que certains patients ont pu poursuivre la prise de MTX malgré une pneumonie interstitielle<sup>3</sup>. Cependant, la poursuite du traitement est déconseillée pour la majorité des patients, étant donné la possibilité d'aggravation de la réaction indésirable<sup>3</sup>. Jusqu'à maintenant, aucun traitement médicamenteux n'a permis de diminuer la mortalité associée aux pneumonies interstitielles de cause médicamenteuse<sup>10</sup>. Les agents le plus souvent utilisés pour le traitement de la pneumonie interstitielle induite par la MTX sont les corticostéroïdes et le cyclophosphamide<sup>10</sup>.

Plusieurs auteurs rapportent l'utilisation de corticothérapie pour le traitement de la pneumonie interstitielle secondaire au MTX<sup>3,8,10,11,27,29</sup>. Il faut noter qu'aucune étude clinique, à répartition aléatoire ou non, n'a été effectuée sur l'évaluation de l'efficacité des corticostéroïdes pour le traitement de cette pathologie. Néanmoins, on observe une amélioration du tableau clinique pour environ 75 % des patients soumis à une corticothérapie<sup>3,17</sup>. Les médicaments et les posologies utilisés sont très variables. De la prednisone à des doses variant entre 40 et 100 mg par jour, de la prednisolone (doses variables) ainsi que de la méthylprednisolone à raison de 0,5 à 1 mg/kg/jour ont également été utilisées<sup>6,11,17,30,33</sup>. On rapporte des durées de traitement à l'aide de corticothérapies, variant entre une semaine et six mois et se terminant par un sevrage graduel<sup>6,17,33</sup>. Étant donné le manque de données portant sur l'efficacité des corticostéroïdes pour le traitement de la pneumonie interstitielle induite par le MTX, certains auteurs proposent de réserver leur utilisation aux cas les plus graves et fulgurants<sup>8</sup>.

Deux rapports de cas de pneumonie interstitielle secondaire au MTX traités avec du cyclophosphamide alors qu'ils étaient réfractaires aux corticostéroïdes ont été publiés<sup>30,31</sup>. D'autre part, un rapport de cas sur un traitement avec de l'ulinastatin (ou inhibiteur urinaire de la trypsine) a aussi été répertorié<sup>26</sup>. Bien que ces agents aient semblé efficaces pour le traitement de la pneumonie interstitielle, il est impossible de les recommander pour le moment en raison du manque de données concernant leur utilisation. Il faut noter que l'ulinastatin n'est pas disponible au Canada présentement.

Lors de pneumonie interstitielle, la réintroduction du MTX n'est généralement pas recommandée, car elle ne semble pas sécuritaire<sup>3</sup>. En effet, il peut y avoir une récurrence de la pneumonie interstitielle dans 25 % des cas<sup>3</sup>. Quelques cas de réintroduction du MTX avec succès ont été décrits<sup>3,27,28</sup>. Cependant, il semble préférable de remplacer le MTX lorsque cela est possible, étant donné le caractère potentiellement fatal de la pneumonie interstitielle<sup>3</sup>. Si on tente une reprise du MTX, elle devrait se faire sous étroite surveillance médicale<sup>3</sup>.

Puisque les patients présentant une maladie pulmonaire sous-jacente risquent davantage de développer une pneumonie interstitielle secondaire au MTX, certains auteurs recommandent d'effectuer des tests de la fonction respiratoire de tous les patients atteints de PAR avant d'entreprendre un traitement à l'aide de cette molécule<sup>7</sup>. Pour les patients présentant d'emblée une altération pulmonaire, il serait peut-être préférable d'utiliser un autre agent que le MTX pour le traitement de la PAR<sup>7</sup>.

### **Conclusion**

Nous avons présenté un cas de pneumonie interstitielle au MTX. Notre patiente a présenté une dyspnée progressive accompagnée d'un tableau restrictif au test de fonction respiratoire et d'infiltrats mixtes interstitiels bilatéraux et alvéolaires à la radiographie interstitielle, ceci après plusieurs années d'utilisation du MTX. Son état s'est amélioré après le retrait du MTX, sans aucun autre traitement qu'une thérapie de soutien à l'aide d'oxygène. Ainsi, il est possible que la pneumonie interstitielle secondaire au MTX ne nécessite aucun traitement spécifique pour certains patients. Malheureusement, il existe très peu de données dans la littérature médicale actuelle, permettant de déterminer l'efficacité de certains agents dans le traitement de cet effet indésirable. Il existe des rapports de cas pour lesquels l'utilisation de corticostéroïdes, de cyclophosphamide ou d'ulinastatin ont été associés à une amélioration de l'état clinique des patients. Dans la majorité des cas, il est préférable d'éviter de réexposer les patients au MTX, en raison du risque possible de récurrence de la pneumonie interstitielle. Le pharmacien peut participer à la détection ainsi qu'à la description adéquate des pneumonies induites par le méthotrexate.

## Déclaration des auteurs

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Christine Hamel

Département de pharmacie

CSSS La Pommeraie

Hôpital Brôme-Missisquoi-Perkins

950, rue Principale

Cowansville (Québec) J2K 1K3

Téléphone : 450 266-4342, poste 5539

Télécopieur : 450 266-2042

Courriel : christinehamel1@gmail.com

## Références

1. Pfizer Inc. Monographie de produit : méthotrexate. [en ligne] [http://www.pfizer.ca/fr/our\\_products/products/monograph/280](http://www.pfizer.ca/fr/our_products/products/monograph/280) (Site visité le 15 juillet 2011).
2. Micromedex Healthcare series. Monographie du methotrexate. Thomson Micromedex, 1974-2011. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (Site visité le 15 juillet 2011).
3. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA : Methotrexate pneumonitis : review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373-81.
4. Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis : potential risk factors. Four cases reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1164-71.
5. Clarysse AM, Cathey WJ, Cartwright GE, Wintrobe MM. Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate. *JAMA* 1969;209:1861-8.
6. Cho I, Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Methotrexate pneumonia lacking dyspnea and radiographic interstitial patterns during treatment for early rheumatoid arthritis : bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in differential diagnosis. *Mod Rheumatol* 2007;17:256-261.
7. Saranavan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:143-7.
8. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP. Drug-induced pneumonitis : the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:243-52.
9. Cottin V, Capron F, Grenier P, Cordier JF. Pneumonies interstitielles diffuses idopathiques. Classification de Consensus International Multidisciplinaire de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society, principales entités anatomo-cliniques et conduite du diagnostic. *Rev Mal Respir* 2004;21:299-318.
10. Furger P, Bouali R, Gilbert M, Leblanc F, Vadeboncoeur A. Médecine interne. Du Symptôme au diagnostic. 1<sup>ère</sup> éd. Québec : Éditions D & F; 2005. 828 pages.
11. Kelly HW. Pulmonary fibrosis/interstitial pneumonitis. Dans : Tisdale JE, Miller DA, éditeurs. *Drug induced diseases*. Bethesda : American Society of Health-System Pharmacists; 2005. p.241-7.
12. Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y, Yamada H, Nakajima Y. Methotrexate-induced pulmonary injury : serial CT findings. *J Thorac Imaging* 2003;18:231-6.
13. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M et coll. Clinical and radiological features of *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis* pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome : a multicenter study. *Inter Med* 2008;47:915-23.
14. Bonniaud P, Nunes H. Complications pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mal Respir* 2006;23:15S129-15S133.
15. Schnabel A, Richter C, Bauerfeind S, Gross WL. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997;52:377-9.
16. Rosner V, Chabot F, Moreau L, Grignon Y, Delorme N, Polu JM. Contribution of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy to diagnosis and prognosis of drug-induced pneumopathies. *Rev Pneumol Clin* 1995;51:269-74.
17. Le Guillou F, Dominique S, Dubrulle V, Contentin N, Tilly H, Nouvet G. Insuffisance respiratoire aiguë avec pneumopathie après administration intrathécale de methotrexate. *Rev Mal Respir* 2003;20(2 Pt 1):273-7.
18. Leduc D, De Vuyst P, Lheureux P, Gevenois PA, Jacobovitz D, Yernault JC. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Discrepancies between lung biopsy and bronchoalveolar lavage findings. *Chest* 1993;104:1620-3.
19. Horrigan TJ, Fanning J, Marcotte MP. Methotrexate pneumonitis after systemic treatment for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:714-5.
20. Chikura B, Sathi N, Lane S, Dawson JK. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1647-50.
21. Wessels JA, de Vries-Bouwstra JK, Heijmans BT, Slagboom PE, Goekoop-Ruiterman YP, Allaart CF et coll. Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with single-nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis Rheum* 2006;54:1087-95.
22. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR et coll. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med* 1997;127:356-364.
23. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A et coll. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol* 2010;20:280-6.
24. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
25. Massin F, Coudert B, Marot JP, Foucher P, Camus P, Jeannin L. La pneumopathie au méthotrexate. *Rev Mal Respir* 1990;7:5-15.
26. Yamakazi H, Nagasaka K. Successful treatment of steroid-resistant methotrexate-induced interstitial pneumonia with peripherally administered ulinastatin. *Mod Rheumatol* 2011;21:79-84.
27. Fehr T, Jacky E, Bächli EB. Successful reintroduction of methotrexate after acute pneumonitis in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2003;82:193-196.
28. Cook NJ, Carroll GJ. Successful reintroduction of methotrexate after pneumonitis in two patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:272-4.
29. Margagnoni G, Papi V, Aratari A, Triolo L, Papi C. Methotrexate induced pneumonitis in a patient with Crohn's disease. *J Chrons colitis*. 2010;4:211-4.
30. Hsu PC, Lan JL, Hsieh TY, Jan YJ, Huang WN. Methotrexate pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:137-40.
31. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, Mimori T, Utsumi K, Inada S. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: improvement with i.v. cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:355-8.
32. Berkani K, Bayle JY, Perol M, Bejui-Thivolet F, Perrot D, Guerin JC. Résolution « spontanée » de deux pneumopathies sévères au méthotrexate. *Rev Pneumol Clin* 2003;59(5 Pt 1):301-5.
33. Renaudier P, Chabot F, Ferry R, Witz F, Witz B, Guerci O et coll. Methotrexate pneumonitis arising during the treatment of non-Hodgkin's lymphomas with the m-BACOD protocol. 1995;82:149-54.
34. Santé Canada. MedEffet Canada 2011. [en ligne] <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>. (Site visité le 15 juillet 2011).
35. Elasser S, Dalquen P, Soler M, Perruchoud AP. Methotrexate-induced pneumonitis : appearance four weeks after discontinuation of treatment. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1089-92.
36. Santé Canada. Bulletin Canadien des effets indésirables. Les statines et la pneumonie interstitielles. [en ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v20n4-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n4-fra.pdf). (Site visité le 15 juillet 2011).
37. Astra-Zeneca Inc. Monographie de produit : mononitrate d'isosorbide. [en ligne] [http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/IMDUR\\_PM\\_fr.pdf](http://www.astrazeneca.ca/documents/ProductPortfolio/IMDUR_PM_fr.pdf) (Site visité le 15 juillet 2011).

## **A case of interstitial pneumonia associated with methotrexate**

**Objective:** Methotrexate has been used for several years for multiple indications, such as rheumatoid arthritis. Its most common adverse effects, affecting gastrointestinal and hematologic systems, are well known. Interstitial pneumonia is a rare and less known adverse effect of this drug, hence the need to report the case.

**Case summary:** A patient age 81 presented to the emergency room with progressive dyspnea that had started a few months before, evolving towards significant exacerbation in the last few days prior to admission. Following a diagnosis of interstitial pneumonia secondary to methotrexate, treatment with methotrexate was interrupted and no specific treatment was instituted. Only supportive care with oxygen was initiated, and the reaction resolved spontaneously over approximately two weeks.

**Discussion:** Several cases of interstitial pneumonia secondary to methotrexate are reported in the medical literature. Diagnostic criteria are currently not clearly defined. However, certain criteria helpful for diagnosis have been suggested by numerous authors. No standard treatment exists for this pathology. Corticosteroids can be beneficial for more severe or fulminant cases.

**Conclusion:** It is important for pharmacists to know how to recognize this rare adverse effect because it can lead to death. Knowledge of diagnostic criteria ensures a better clinical approach.