

## Allergies médicamenteuses

# Pneumopathies iatrogènes immunoallergiques

D. Israël-Biet\*

*UPRES EA 220, université Paris V. Service de pneumologie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France*

Les manifestations respiratoires d'origine iatrogène peuvent atteindre toutes les structures intrathoraciques, mais les plus fréquentes s'expriment au niveau parenchymateux, sous forme de pneumopathies interstitielles. Celles-ci n'ont aucune spécificité radioclinique et se distinguent entre elles par leur mode évolutif (aigu ou subaigu, associée à une alvéolite inflammatoire ; fibrosant, d'emblée ou secondairement). Ces modes évolutifs sont en règle sous-tendus par des processus lésionnels différents et variés (hypersensibilité immédiate ou retardée, toxicité directe) [1-4].

Les cas de pneumopathies iatrogènes s'enrichissent constamment de nouvelles observations, et la liste des molécules pneumotoxiques s'allonge régulièrement. Plutôt que de mémoriser cette liste, il faut savoir que tout médicament et tout mode d'administration de celui-ci sont susceptibles de déclencher de telles pneumopathies. Les arguments en faveur de ce diagnostic viendront d'abord d'une anamnèse rigoureuse, visant à rechercher les critères d'imputabilité au médicament suspecté [5]. Les arguments cytologiques pulmonaires, voire anatomopathologiques revêtiront ensuite une importance majeure, de même que l'argument de fréquence fondé sur la consultation de la liste des substances déjà incriminées avec certitude dans un tableau comparable. Le pronostic global de ces pneumopathies dépend en grande partie de la précocité du diagnostic, qui impose dès lors un arrêt immédiat du médicament incriminé, associé ou non à une corticothérapie.

On entend en général par pneumopathies iatrogènes immunoallergiques, bien que leur mécanisme ne

soit pas univoque et que les IgE n'y jouent pas de rôle, les pneumopathies médicamenteuses d'allure aiguë ou subaiguë. Elles sont sous-tendues par un recrutement massif de cellules inflammatoires vers le poumon et s'expriment en règle sous la forme de pneumopathie interstitielle diffuse.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Le tableau clinique est totalement aspécifique, révélé par un tableau pseudogrippal, une toux sèche, une dyspnée, lorsque l'atteinte n'est pas de découverte systématique. Dans les cas typiques, l'examen clinique retrouve des crépitations bilatérales, sans aucun signe extrathoracique hormis parfois un rash cutané. La radiographie et la tomodensitométrie thoraciques montrent un infiltrat interstitiel diffus, le plus souvent bilatéral, sans anomalie pleurale ni médiastinale associée. La gazométrie peut être normale au repos ou révéler une hypoxémie, présente parfois seulement à l'exercice. Les explorations fonctionnelles respiratoires retrouvent un syndrome restrictif plus ou moins important, parfois associé à un syndrome obstructif prédominant sur les petites bronches. Le transfert du CO est pratiquement toujours diminué.

Le syndrome biologique inflammatoire, non spécifique, peut être franc, associé parfois à une hyperéosinophilie modérée. Le lavage bronchoalvéolaire témoigne d'une alvéolite inflammatoire où prédominent très nettement certains types cellulaires. Nous reviendrons sur la valeur diagnostique majeure de cet examen.

L'évolution clinique, radiologique et fonctionnelle est en règle favorable en quelques jours (anti-infectieux), semaines (méthotrexate, nilutamide) ou mois (amiodarone), après l'arrêt simple du médica-

\*Correspondance et tirés à part.

ment parfois associé à une corticothérapie par voie générale. Une méconnaissance de cette pneumopathie, ou son évolution pour son propre compte malgré des mesures thérapeutiques appropriées, peut conduire au développement d'une fibrose pulmonaire mettant en jeu le pronostic fonctionnel, voire vital.

### DIAGNOSTIC DE PII MÉDICAMENTEUSE

Lorsque l'enquête étiologique n'est pas d'emblée parlante, les données du lavage bronchoalvéolaire revêtent toute leur importance, par la cytologie qu'il révèle et par l'exclusion de toute maladie opportuniste à laquelle il contribue fortement.

Le lavage bronchoalvéolaire peut être normal ou témoigner d'une alvéolite, c'est-à-dire d'un nombre élevé de cellules alvéolaires, représentées soit de manière harmonieuse soit par la nette augmentation de l'un des types cellulaires normalement présents dans l'alvéole. L'alvéolite à éosinophiles est rare, parfois intense, particulière à certains médicaments (pénicilline, minocycline, statines, antidépresseurs) [6-8]. Elle peut être associée à des signes extrathoraciques immunoallergiques. L'alvéolite à neutrophiles non altérés peut atteindre 40 à 60 % des cellules alvéolaires lors de la phase précoce d'une pneumopathie d'hypersensibilité ; moins marquée (5 à 30 %), elle traduirait le développement d'une fibrose pulmonaire. C'est dans ces cas que l'imputabilité du médicament est le plus difficile à affirmer. Enfin, l'alvéolite à lymphocytes T est la plus fréquente, pouvant atteindre 20 à 70 % des cellules alvéolaires, avec large prédominance des cellules CD8+ [1, 2, 4, 9, 10]. Les alvéolites à CD4 sont particulièrement évocatrices de certains médicaments (méthotrexate, sirolimus, BCG) [11-15]. L'inversion du rapport CD4/CD8 alvéolaire est parfois constatée en l'absence de toute alvéolite, et sa valeur d'orientation est alors majeure.

Les données des lavages bronchoalvéolaires itératifs peuvent constituer un argument de poids pour un diagnostic rétrospectif, lorsqu'elles témoignent de la normalisation plus ou moins rapide de la lymphocytose et de ses caractéristiques phénotypiques à l'arrêt du médicament, en sachant que ces deux éléments peuvent être temporairement dissociés.

Le seul critère qui permettrait de retenir comme « certaine » l'imputabilité d'un médicament est celui d'un test positif de réintroduction. Celui-ci est par-

fois obtenu soit par inadvertance, soit par nécessité lorsque le médicament est indispensable au patient et que l'accident iatrogène a été totalement réversible. Dans la plupart des cas, cette réintroduction est jugée dangereuse et/ou non éthique en regard de la grande richesse de la pharmacopée. Les arguments histopathologiques reposent sur la mise en évidence d'une infiltration des structures interstitielles et/ou alvéolaires par des cellules immunes et inflammatoires. On note parfois l'existence de granulomes (méthotrexate, BCG), de bourgeons endoalvéolaires inflammatoires, voire d'un certain degré de fibrose.

Le diagnostic de pneumopathie iatrogène repose finalement sur un faisceau d'arguments. Le seul élément anamnésique nécessaire mais non suffisant est une chronologie compatible, c'est-à-dire une prise médicamenteuse précédant clairement l'apparition des premiers symptômes respiratoires. Une bonne connaissance de la littérature rapportant la fréquence et les caractéristiques des pneumopathies rapportées avec certitude à telle ou telle molécule est essentielle au diagnostic, qui demeure dans tous les cas un diagnostic d'exclusion (absence de dysfonction cardiaque gauche, de maladie systémique à expression pulmonaire, d'infection opportuniste, de pneumopathie d'hypersensibilité, par exemple).

### RÉFÉRENCES

- 1 Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders. *Drug Safety* 2000 ; 23 : 143-64.
- 2 Israël-Biet D, Valcke J, Juvin K. Les affections respiratoires iatrogènes. In : *Pneumologie*, Ed. Collection : Pour le Praticien. Paris : Masson ; 2001. p. 300-4.
- 3 Israël-Biet D, Cadranet J. Mécanismes physiopathologiques des pneumopathies médicamenteuses chez l'homme. *Rev Mal Respir* 1996 ; 13 : 127-32.
- 4 Abid S, Malhotra V, Perry M. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001 ; 13 : 242-8.
- 5 Fournier M, Camus P, Benichou C, et al. Pneumopathies interstitielles : critères d'imputation à un médicament. *Presse Méd* 1989 ; 18 : 1333-6.
- 6 Sitbon O, Bidel N, Dussopt C, et al. Minocycline pneumonitis and eosinophilia. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 1633-40.
- 7 Liscoët-Loheac N, André N, Couturaud F, Chenu E, Quiot JJ, Leroyer C. Une pneumopathie iatrogénique rapportée à la prise de pravastatine. *Rev Mal Respir* 2001 ; 18 : 426-8.
- 8 Fleisch MC, Blauer F, Gubler J, Kuhn M, Scherer T. Eosinophilic pneumonia and respiratory failure associated with venlafaxine treatment. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 205-8.
- 9 Israël-Biet D, Venet A, Caubarrère I, Danel C, Chrétien J, Hance A. Bronchoalveolar lavage in amiodarone pneumonitis : assessment of the cellular profile and its relevance to the pathogenesis of the disease. *Chest* 1987 ; 91 : 214-21.
- 10 Jessurun G, Boersma W, Crijns H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Predisposing factors, Clinical symptoms and Treatment. *Drug Safety* 1998 ; 18 : 339-44.

- 11 Schnabel A, Richter C, Bauerfeind S, Gross W. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997 ; 52 : 377-9.
- 12 Kremer J, Alarcon G, Weinblatt M, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 1829-37.
- 13 Morelon E, Stern M, Israël-Biet D, Corr as JM, Danel C, Mamzer-Bruneel MF, et al. Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 2001 ; 72 : 787-90.
- 14 Israël-Biet D, Venet A, Sandron D, Ziza JM, Chrétien J. Pulmonary complications of BCG therapy : clues to their pathogenesis ? *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 763-5.
- 15 Audigier C, Nesme P, Perol M, Guerin JC. Complication pulmonaire rare d'un traitement par BCG intravésical. *Rev Mal Respir* 2000 ; 17 : 679-81.