

Mise à jour

Pneumopathies interstitielles diffuses médicamenteuses

À l'ère des thérapies ciblées, de l'immunothérapie et de la polymédication, la toxicité pulmonaire médicamenteuse est une problématique prenant des formes variées en l'absence d'ancrage spécifique biologique, radiologique et histopathologique. Le diagnostic peut être ardu mais est nécessaire car l'éviction de la molécule incriminée est la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique de ces pathologies.

Jérôme Toriel, médecin diplômé; Dr méd. Christophe Uldry

Service de pneumologie et réhabilitation respiratoire, Hôpital de Rolle, Groupement Hospitalier de l'Ouest Lémanique (GHOL), Rolle

Introduction

La toxicité médicamenteuse peut impacter le système respiratoire en prenant des formes très diverses (tab. 1) [1]. L'appellation «drug-induced interstitial lung disease» (DI-ILD) est la dénomination internationale officielle dans la classification des sociétés américaine et européenne de pneumologie [2]. Nous avons choisi de parler en français de «pneumopathie interstitielle diffuse médicamenteuse» (PID-M) en l'absence de terme consacré à ce jour.

Plusieurs revues anglophones parues ces dernières années permettent de clarifier cette thématique complexe [3–5]. Selon le site de référence Pneumotox (www.pneumotox.com), les PID-M peuvent être causées par plus de 350 médicaments/drogues utilisés notamment en oncologie, rhumatologie, cardiologie et infectiologie [1]. L'absence de spécificité de la présentation clinique, radiologique et histopathologique contribue au défi diagnostique. Une démarche systématique est nécessaire [1, 3]. La base du traitement consiste à arrêter le médicament responsable.

Les PID-M représentent 2,5–5% des cas de pneumopathies interstitielles. L'incidence estimée en 2017 de 1,2 cas pour 100 000 personnes par année est probablement sous-

Tableau 1: Manifestations d'une toxicité médicamenteuse du système respiratoire [1]

Voies respiratoires (angio-cedème, asthme, bronchospasme)

Maladie parenchymateuse/interstitielle

Atteinte pleurale (épanchement)

Atteinte médiastinale (lymphadénopathies)

Maladie vasculaire pulmonaire

Atteinte neuromusculaire (myopathies)

Liste non exhaustive.

estimée dans le contexte de l'émergence des thérapies moléculaires ciblées et de l'immunothérapie [4, 6, 7].

Anamnèse d'exposition

Une toxicité médicamenteuse doit être évoquée et incluse dans le diagnostic différentiel chez chaque personne avec une atteinte interstitielle pulmonaire en cours d'investigation. Une anamnèse détaillée comprend les molé-

cules actuelles, anciennes et aussi celles prescrites seulement en réserve comme la nitrofurantoïne dans les infections urinaires. Toutes les voies d'administration, y compris topique (p. ex. gouttes oculaires) et intracavitaire (injection intrathécale ou pleurale), sans oublier les médicaments en libre-service, les drogues et la phytothérapie, peuvent entraîner une atteinte pulmonaire. L'anamnèse est cruciale pour déterminer la relation temporelle entre le début des symptômes et l'exposition au médi-

cament suspect. La plupart du temps, le médicament est encore d'actualité lors du développement d'une toxicité pulmonaire mais une survenue à plusieurs années de la prise est aussi possible [8]. Le site Pneumotox est un service académique en libre accès. Fondé en 1997 et actualisé, il est un outil indispensable référençant les médicaments/drogues susceptibles d'induire une toxicité respiratoire. La recherche peut se faire via le nom générique du médicament/drogue, l'aspect radiologique/histopathologique et la localisation de l'atteinte (voies respiratoires, médiastin, neuromusculaire, etc.) [1].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel d'une PID-M est large avec notamment une pneumonie, une pneumopathie post-radique, une hémorragie alvéolaire, un œdème pulmonaire cardiogénique et, plus rarement, une lymphangite carcinomateuse ou une maladie de système (p. ex. connectivites, maladies inflammatoires de l'intestin). Les agents infectieux sont à écarter en première intention. En fonction de l'état d'immunosuppression, une infection fongique (*Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*) ou à mycobactérie est à rechercher. Les investigations sont à compléter selon le contexte («N-terminal pro-B-type natriuretic peptide» [NT-proBNP] / échocardiographie pour une origine cardiaque; bilan auto-immun pour une maladie de système; recherche des expositions domestiques, professionnelles et récréatives).

Présentation clinique et sévérité de l'atteinte

La présentation d'une PID-M est non spécifique avec une installation des symptômes aiguë (quelques heures à quelques jours), subaiguë (plusieurs semaines) ou chronique (mois à années). Dans la forme aiguë, la dyspnée, une toux sèche et la fièvre prédominent. Une insuffisance respiratoire survient dans les cas plus sévères. Dans la forme subaiguë à chronique, les symptômes sont plus insidieux (dyspnée progressive, diminution de la capacité à l'effort ou perte pondérale) [9–11]. Parfois, la découverte est fortuite lors d'un suivi oncologique par imagerie [12].

Pour les thérapies oncologiques, la version 5.0 des «Common Terminology Criteria for Adverse Events» (CTCAE) [13] permet de classer la sévérité de la toxicité d'organe induite:

- **Grade 1:** Asymptomatique ou symptômes légers. Observation clinique seule.
- **Grade 2:** Symptômes modérés. Limitations dans les activités de la vie quotidienne. Né-

Tableau 2: Présentations radio-cliniques d'une pneumopathie interstitielle diffuse médicamenteuse (PID-M) ou «drug-induced interstitial lung disease» (DI-ILD)

Pneumopathie interstitielle aiguë, y compris syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)
Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS)
Pneumopathie organisée (PO)
Pneumopathie à éosinophiles (aiguë, chronique et syndrome d'hypersensibilité systémique avec éosinophilie)
Œdème pulmonaire non cardiogénique
Hémorragie alvéolaire
Liste non exhaustive.

- cessité d'une intervention médicale non invasive.
- **Grade 3:** Symptômes sévères et/ou besoin d'une oxygénothérapie. Limitations importantes dans les activités de la vie quotidienne. Hospitalisation indiquée.
 - **Grade 4:** Pronostic vital engagé avec nécessité d'une intervention urgente (intubation orotrachéale p. ex.).
 - **Grade 5:** Décès.

Examens complémentaires
Laboratoire

Le bilan sanguin souvent non spécifique peut orienter vers des diagnostics alternatifs (cultures microbiologiques, panel des virus, NT-proBNP, etc.). Une éosinophilie sanguine peut être présente [10, 11].

Lavage broncho-alvéolaire (LBA)

Il n'existe pas de répartition spécifique aux PID-M de la formule alvéolaire. Une lymphocytose est plus fréquente avec souvent une prédominance de CD8. Le LBA peut surtout permettre la mise en évidence de cellules néoplasiques, d'un germe pathogène particulier (*Pneumocystis jirovecii*) ou de mieux caractériser la pneumopathie en orientant vers une hémorragie alvéolaire ou une pneumopathie à éosinophiles par exemple [14–16].

Fonctions pulmonaires

Un trouble de la diffusion avec une baisse de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (D_{LCO}) et/ou un trouble ventilatoire de type restrictif sont les présentations les plus fréquentes [10].

Imagerie

L'imagerie est une étape essentielle dans l'élaboration du diagnostic. L'examen de choix est le scanner thoracique [16]. L'aspect radio-

logique est très variable et n'est pas spécifique pour un médicament donné. Les tableaux de pneumopathie organisée (PO), de dommage alvéolaire diffus (DAD), de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) et de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) sont les plus fréquents [16–19] (tab. 2, fig. 1). Plusieurs présentations pouvant se rencontrer simultanément, l'aspect prédominant est utilisé comme référence.

Biopsie et histopathologie

La biopsie pulmonaire sera effectuée lorsque malgré l'exclusion de nombreux diagnostics alternatifs, le diagnostic, et donc la stratégie thérapeutique, restent incertains ou lorsqu'une infiltration néoplasique doit être formellement exclue, en prenant bien sûr en considération la balance risques/bénéfices pour chaque patiente et chaque patient [16].

Les aspects histopathologiques les plus fréquemment retrouvés sont le DAD, la PO, la PINS, la PHS, la pneumopathie à éosinophiles, l'hémorragie alvéolaire ou l'œdème pulmonaire, la pneumopathie avec granulomes ainsi que des modifications vasculaires [3, 10, 11, 20]. Le résultat de la pathologie sera le plus souvent descriptif et ne rapportera pas forcément un seul aspect histopathologique [3].

Pathogenèse et facteurs de risque

La physiopathologie de la toxicité pulmonaire induite par les médicaments est encore passablement méconnue [11].

Des facteurs de risque ont été identifiés ces dernières années: l'âge; la dose pour certaines thérapies (amiodarone, chimiothérapie, radiothérapie par exemple); la prise simultanée de plusieurs médicaments pneumotoxiques; une maladie sous-jacente pouvant induire une atteinte interstitielle (polyarthrite rhumatoïde

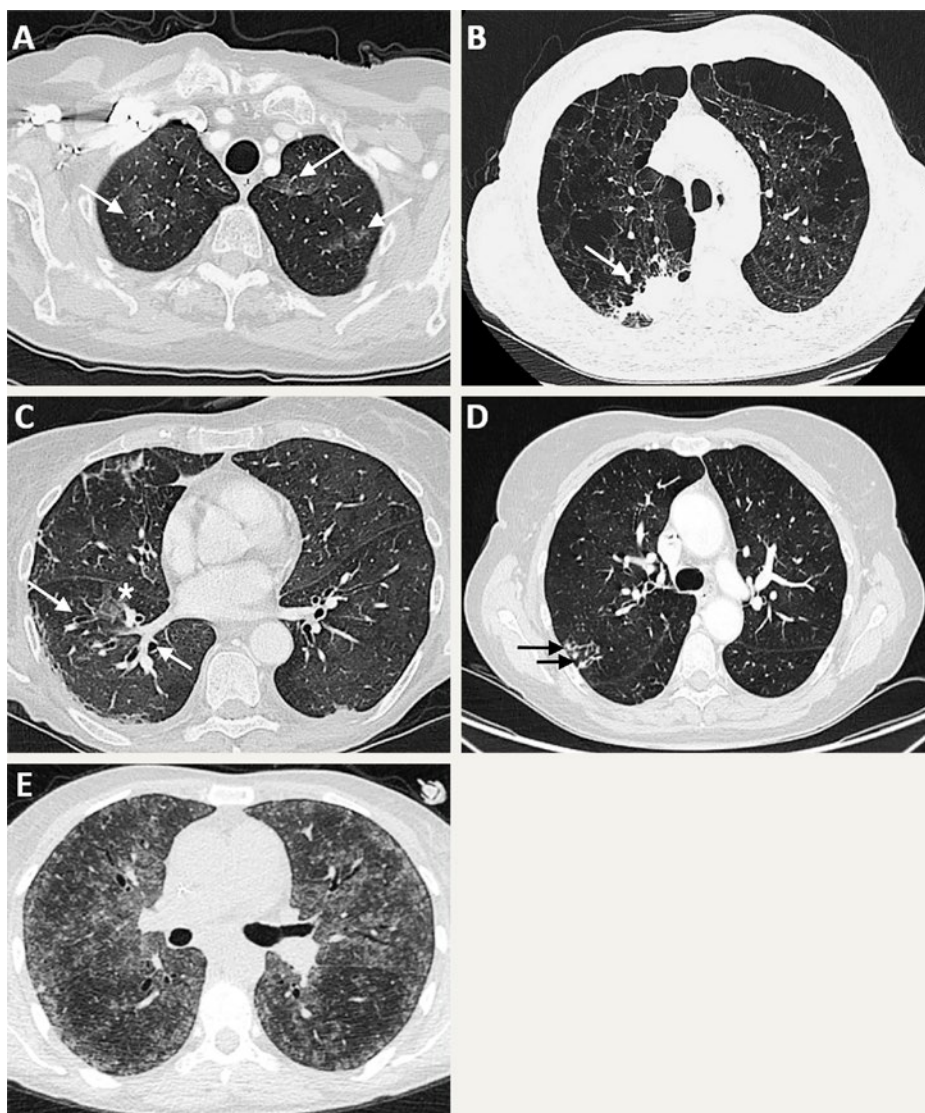


Figure 1: Quelques exemples de signes scanographiques (CT) de pneumopathie interstitielle diffuse médicamenteuse (PID-M). **A)** Pneumopathie interstitielle aiguë: infiltrats en verre dépoli bilatéraux des lobes supérieurs (flèches). **B)** Pneumopathie organisée (PO): condensation parenchymateuse dans le segment postérieur du lobe supérieur droite (flèche) et signes d'emphysème centrolobulaire et paraseptal. **C)** Pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS): légères bronchectasies de traction (flèche) et petites zones de verre dépoli (astérisque) dans le lobe inférieur. **D)** Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS): micronodules centrolobulaires dans le segment postérieur du lobe supérieur droit (flèches). **E)** Dommages alvéolaires diffus (DAD) causés par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Figure adaptée et traduite du «Supplemental Material» de [5].

ou maladie inflammatoire des intestins); une fraction inspirée d'oxygène (FiO_2) élevée favorisant et potentialisant la production de radicaux libres d'oxygène, mécanisme retrouvé dans les pneumopathies induites par les chimiothérapies ou l'amiodarone; certains polymorphismes génétiques et allèles «human leucocyte antigen» (HLA) [3, 21–27].

Traitement

L'arrêt du médicament incriminé de manière définitive ou transitoire constitue la première étape du traitement. Elle permet parfois à elle seule une résolution complète de l'atteinte pulmonaire.

En parallèle, dans les formes de PID-M aiguës, fulminantes ou sévères, une corticothérapie est souvent introduite. Cette pratique n'est pas fondée sur l'évidence mais basée sur des études rétrospectives et sur des recommandations d'experts [4]. La réponse à la corticothérapie est variable selon l'imagerie et l'histopathologie sous-jacentes. Elle est bonne pour la PO et moins bonne pour le DAD [28].

Les cas oncologiques et complexes requièrent une approche multidisciplinaire (radiologie, pneumologie, oncologie, pathologie) de la stratégie thérapeutique. Cette dernière est guidée par le grade de sévérité et l'évolution de la pneumopathie avec des recommandations récemment mises à jour par la société euro-

péenne d'oncologie (tab. 3) [5]. Dans certains cas de sévérité de grade 3 ou 4 ou lors de progression de la pneumopathie, l'ajout d'un traitement immuno-suppresseur ou anti-fibrotique peut être discuté.

De manière générale, la réexposition n'est pas recommandée. Cependant, dans certains cas oncologiques de sévérité de grade 1 avec résolution radiologique complète ou lorsqu'il n'existe pas d'alternative au médicament incriminé, un nouvel essai sous surveillance rapprochée doit être pondéré avec un centre expert [5].

Médicaments courants pouvant induire une toxicité pulmonaire

Amiodarone

L'amiodarone est un anti-arythmique de classe III fréquemment utilisé. Lipophile, la molécule s'accumule dans le tissu adipeux et a une demi-vie particulièrement longue de 20–100 jours.

Environ 5% des patientes et patients sous amiodarone développeront une toxicité pulmonaire [29, 30]. Cette dernière se présentera le plus souvent sous la forme d'une pneumopathie interstitielle aiguë pouvant évoluer jusqu'à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), rare, mais associé à une mortalité d'environ 50% [31]. La toxicité peut aussi se manifester par une PO (25% des cas), une pneumopathie à éosinophilie aiguë ou chronique et une hémorragie alvéolaire [32].

Les facteurs de risque identifiés sont une dose journalière de >400 mg, un traitement au long cours et un âge de >60 ans [33–35]. La toxicité pulmonaire se développe souvent après 6–12 mois d'administration mais peut aussi survenir rapidement (<6 mois) et à une posologie de 200 mg/jour. Le LBA est surtout utile pour exclure des diagnostics alternatifs. Il peut mettre en évidence des macrophages spumeux (macrophages avec accumulation de phospholipides dans leur cytoplasme). Ce type de cellules ne permet pas d'affirmer une toxicité pulmonaire car il sera présent chez 50% des patientes et patients sous amiodarone. À l'inverse, son absence permet d'écarter raisonnablement une toxicité pulmonaire de l'amiodarone [36, 37].

La longue demi-vie de l'amiodarone implique que la toxicité peut persister plusieurs semaines à plusieurs mois après l'arrêt de la molécule.

Nitrofurantoïne

La nitrofurantoïne est un antibiotique utilisé pour le traitement ou la prévention des infections urinaires basses.

Dans environ 80% des cas, la présentation de la pneumopathie sera aiguë. Le développe-

Tableau 3: Stratégie thérapeutique selon le grade de sévérité de la pneumopathie selon la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) [5]

Grade de sévérité	Grade 1	Grade 2	Grade 3 (Grade 2 réfractaire)	Grade 4
Traitement	Arrêt transitoire ou définitif de la thérapie +/- Corticothérapie à discuter en fonction de l'étendue de l'atteinte radiologique	Arrêt le plus souvent définitif du médicament Corticothérapie: 1–2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent +/- Antibiothérapie lorsque l'infection ne peut pas être exclue (fièvre, CRP et/ou neutrophiles à la hausse) + Co-trimoxazole à dose prophylactique si haute dose de stéroïde	Hospitalisation et considérer une oxygénothérapie Arrêt définitif de la thérapie Corticothérapie: 1–2 mg/kg/jour de méthylprednisolone ou équivalent + Antibiothérapie empirique lorsque l'infection ne peut pas être exclue + Co-trimoxazole à dose prophylactique	Hospitalisation, oxygénothérapie et ventilation invasive ou non invasive en fonction du projet thérapeutique Arrêt définitif de la thérapie Corticothérapie: 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone en intraveineux ou équivalent Idem pour l'antibiothérapie + co-trimoxazole à dose prophylactique
Suivi	Évaluation clinique Fonctions pulmonaires CT scan à 2 semaines	Évaluation clinique chaque 3–5 jours Fonctions pulmonaires et CT scan après 2 semaines	CT scan à 2 semaines de la sortie de l'hôpital ou en fonction de l'évolution clinique	Fonctions pulmonaires et CT scan
Réponse	Résolution radiologique: – sevrage corticothérapie si introduit – discussion multi-disciplinaire d'une réexposition Progression vers un grade plus élevé: selon recommandations	Diminution vers un grade 1 ou résolution radiologique: schéma dégressif de la corticothérapie sur 4–6 semaines Si grade 2 réfractaire ou persistant (3–5 jours après l'initiation de la corticothérapie): considérer comme un grade 3	Réduction vers un grade 1 schéma dégressif de la corticothérapie sur 8–12 semaines Maladie réfractaire (après 48–72 heures de traitement): évaluer une thérapie immuno-suppressive (infliximab, tocilizumab ou mycophénolate mofétil et l'adjonction d'immunoglobulines)	Lorsque l'hypoxémie est résolue, schéma dégressif de la corticothérapie sur 8–12 semaines Maladie réfractaire (après 48 heures de traitement) ou pour les cas très sévères: considérer une thérapie immunosuppressive (infliximab ou mycophénolate mofétil et l'adjonction d'immunoglobulines)

Selon recommandations de l'ESMO [5]. Une évaluation multidisciplinaire est recommandée à chaque étape de la prise en charge. Fonctions pulmonaires complètes comprenant une mesure des volumes, des débits ventilatoires et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (D_{LCO}). Les doses de corticothérapie sont à adapter en fonction de l'âge de la patiente ou du patient et des comorbidités en mettant en balance les risques et les bénéfices attendus.

ESMO: European Society for Medical Oncology; CRP: protéine C reactive.

ment est rapide après seulement quelques jours de thérapie et fait souvent suite à une exposition préalable à l'antibiotique [38].

Les formes chroniques avec installation des symptômes après des mois à des années peuvent évoluer jusqu'à des stades avancés de fibrose pulmonaire. Dans ces formes de fibrose pulmonaire progressive, un aspect histopathologique de PINS est souvent retrouvé [39–41].

Méthotrexate

Ce médicament est indiqué dans certaines maladies rhumatologiques et oncologiques. Une toxicité pulmonaire peut apparaître en moyenne après 6–12 mois. Une forme subaiguë de pneumopathie est la plus fréquente. Les facteurs de risque favorisant une toxicité pulmonaire sont l'âge de plus de 60 ans, le sexe féminin, une maladie pulmonaire préexistante, l'utilisation antérieure d'un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) et un diabète [42]. La présentation radiologique la plus fréquente est une PHS [43].

Une revue systématique de la littérature s'intéressant à la sécurité des personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate en monothérapie a montré que sur les 3463 patientes et patients suivis seulement 15 (0,43%) ont développé une pneumopathie médicamenteuse [44].

Certaines séries récentes mettent en évidence un effet protecteur paradoxal du méthotrexate en termes de survie ou de risque de développer une pneumopathie médicamenteuse chez les sujets souffrant d'une pneumopathie interstitielle dans le contexte d'une polyarthrite rhumatoïde (en anglais: RA-ILD) [45, 46].

Thérapies oncologiques

Une toxicité pulmonaire a été documentée chez 10–20% des patientes et patients sous thérapie oncologique représentant ainsi la première cause de PID-M. Le risque est augmenté si ces thérapies sont utilisées en combinaison ou en parallèle avec une radiothérapie thoracique [3–5, 10, 47, 48].

Bléomycine

La bléomycine est indiquée pour traiter notamment les lymphomes hodgkiniens et les tumeurs germinales. Le risque de développer une pneumopathie à la bléomycine est de 7–21% avec un taux de mortalité de 1–14% [21, 49, 50]. Les facteurs de risque mis en évidence sont une dose cumulée de >400 U ou mg, un âge de plus de 40 ans et une insuffisance rénale [21, 51].

Immunothérapie: exemple des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire

Ce type de thérapie révolutionnaire apportant des solutions thérapeutiques dans certains cancers avancés, est indiqué notamment pour les carcinomes pulmonaires non à petites cellules, le mélanome, les cancers de la vessie et du rein et certains cancers ORL.

Une activation passant par les points de contrôle immunitaire cellulaire peut mener à une toxicité immuno-médiée avec infiltration des tissus sains par ces cellules activées pouvant toucher n'importe quel organe. L'inci-

dence est estimée entre 3% et 6% pour l'atteinte pulmonaire et entre 1 et 2% pour les grades de sévérité 3-4 [52-55].

La pneumopathie liée à l'immunothérapie a un taux de mortalité estimé à 13% et représente la première cause de mortalité liée à l'utilisation des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire [56]. Les facteurs de risque identifiés sont une exposition au tabac, une pneumopathie interstitielle préexistante, une radiothérapie thoracique et un mauvais état général [57]. Les tableaux radiologiques les plus représentés sont la PO, la PINS, la PHS et la pneumopathie interstitielle aigue [58].

Dans certains cas, l'immunothérapie peut engendrer une réaction de type granulomateuse sarcoïdiforme (en anglais: «sarcoid-like reaction») avec une atteinte pulmonaire et cutanée et le développement d'adénopathies médiastino-hilaires [59]. La biopsie est généralement indiquée dans cette situation particulière afin d'écarter une progression tumorale.

Perspectives

Le seuil de suspicion d'une toxicité pulmonaire doit rester bas face à l'émergence de nouveaux médicaments. Une annonce précoce des cas auprès de Swissmedic permettra de mieux définir le profil de sécurité de la molécule incriminée et renforcera la pharmacovigilance [60].

Correspondance

Jérôme Toriel
Service de pneumologie et réhabilitation respiratoire
Hôpital de Rolle
Rte de l'Hôpital 26
CH-1180 Rolle
jerome.toriel[at]ghol.ch

Conflict of Interest Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Author Contributions

Concept: J. T. et C. U.; Méthodologie: J. T.; Recherche de la bibliographie: J. T.; Rédaction: J. T.; Analyse formelle: J. T. et C. U.; Révision: J. T. et C. U.; Supervision: C. U. Tous les deux auteurs ont lu le manuscrit soumis et sont coresponsables de tous les aspects de l'œuvre.

Références recommandées

- 1 Camus P. Pneumotox on line – The Drug-induced Respiratory Disease Website [Internet]. Dijon, France: Department of Pulmonary and Intensive Care University Hospital Dijon France. [cited 01.11.2023]. Available from: www.pneumotox.com
- 3 Spagnolo P, Bonniaud P, Rossi G, Sverzellati N, Cottin V. Drug-induced interstitial lung disease. Eur Respir J. 2022 Oct;60(4):2102776.
- 4 Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. J Clin Med. 2018 Oct;7(10):356.
- 5 Conte P, Ascierto PA, Patelli G, Danesi R, Vanzulli A, Sandomenico F, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. ESMO Open. 2022 Apr;7(2):100404. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100404>
- 16 Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, et al. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper from the Fleischner Society. Radiology. 2021 Mar;298(3):550-66.

L'essentiel pour la pratique

- La fréquence des cas de pneumopathies médicamenteuses risque d'augmenter dans les prochaines années en raison de la commercialisation de nouveaux agents thérapeutiques, notamment en oncologie.
- Devant une atteinte pulmonaire notamment interstitielle, une possible origine iatrogène médicamenteuse doit toujours être évoquée.
- Le site Pneumotox.com est une ressource essentielle dans la démarche diagnostique avec des possibilités de recherche organisées par médicaments ou par aspects radiologiques/histopathologiques.
- En raison de présentations cliniques, d'images et d'histopathologies variées et non spécifiques, la pneumopathie interstitielle diffuse médicamenteuse reste un diagnostic d'exclusion difficile avec la recommandation d'une approche multidisciplinaire.
- L'interruption le plus souvent définitive de la molécule incriminée est requise.



Références

La liste complète des références en ligne sont disponibles sur: <https://smf.swisshealthweb.ch/fr/article/doi/fms.2024.1413046548>.



Jérôme Toriel, médecin diplômé
Service de pneumologie et réhabilitation respiratoire, Hôpital de Rolle, GHOL, Rolle



Dr méd. Christophe Uldry
Service de pneumologie et réhabilitation respiratoire, Hôpital de Rolle, GHOL, Rolle