



Pathologies Respiratoires induites par les médicaments

Monique Fontaine (Wavre)

Généralités

- **Principales manifestations respiratoires concernent:**
- **voies aériennes:**
 - œdème bucco-pharyngé
 - toux
 - bronchospasme
- **interstitium**
 - pathologies interstitielles souvent diffuses
- **autres composants de l'appareil respiratoire**
 - vaisseaux pulmonaire
 - plèvre
 - Thorax
- **parfois les atteintes sont typiques**
 - Amiodarone
 - Méthotrexate

Généralités

- Diagnostic d'exclusion le plus souvent
- Confirmé par le retrait du médicament incriminé
- Corticoïdes utiles mais perturbent le tableau clinique initial
- Problème de santé publique :
 - USA 2,5-5 % des hospitalisations et 0,3% des décès



Les Voies aériennes

Modifications fonctionnelles

- bronchospasme
- toux
- œdème laryngé
- bronchiolite oblitérante (BOSPO)

Le bronchospasme (BS)

Les causes les plus fréquentes:

- Aspirine et AINS :24 %
- Médicaments à visée cardiovasculaire
 - Béta-Bloquants et autres
- Agents anti-infectieux
- **Facteurs de risque** (atopie, allergie médicamenteuse , asthme)
- Facteurs de risque retrouvés chez 50% des patients présentant un BS avec AINS, vaccins ou immunoglobulines.

Le Bronchospasme

- **Causé par de nombreux médicaments**
- **Mécanismes physiopathologiques** différent selon substances
 - Anaphylaxie – Allergie- réactions immunoallergiques
 - Déséquilibre du mécanisme de l'acide arachidonique (aspirine - AINS)
 - Substances agissant sur la musculature lisse (Béta Bloquant)
 - Dipyramidole , excipients , conservateurs
- **Facteurs aggravants :**
 - Tabagisme actif
 - BPCO
 - Antécédent d'allergie médicamenteuse
 - Infections des voies respiratoires

(Tableau 1)

TABLEAU 1

Exemples de médicaments causant un bronchospasme

Fréquent	Occasionnel
IEC	Céphalosporine
Aspirine	Pénicilline
AINS	Rifampicine
B-bloquants	Vérapamil
Amiodarone	Hydrocortisone
Carbamazépine	Méthylprednisolone
Cyclophosphamide	Dipyramidole
Méthotrexate	
PCI	
Nitrofurantoïne	
Erythromycine,	
Héroïne	

Le Bronchospasme

Salpeter EE, et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease : A meta-analysis. Respir Med 2003;

L'Aspirine et les AINS

Asthme induit par l'Aspirine (AIA)

Triade de Widal

- **Les Béta-Bloquants**
 - Toutes les voies d'administration (y compris collyres)
 - B1 sélectifs parfois impliqués mais plus rarement
 - Chez les insuffisants respiratoires sévères .. déconseillé!
- **Les médicaments à inhaler :**
 - L'inhalation de médicaments dans l'asthme ou la BPCO peuvent induire un BS paradoxal
 - Généralement induit par d'autres substance que le B2Stimulant

La Toux

TABLEAU 2

Médicaments pouvant induire une toux

IEC

Antagoniste de l'Angiotensine II

Morphine

Fentanyl

Sufentanyl

Paroxétine

Sertraline

Méthotrexate

Acide mycophénolique

Isoflurane

Desflurane

Propofol

- Fréquente lors des anesthésies
 - Utilisation de gaz (isoflurane, desflurane..)
 - Utilisation des opiacés de synthèse (Fentanyl, Sufentanyl)
 - Utilisation du Propofol


Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les Sartans

- **IEC** souvent impliqués dans la toux
- **Mécanisme** : HRB en relation avec la moindre dégradation de certains médiateurs et neurotransmetteurs (Bradykinine, substance P)
- 10 à 30% des patients traités
- Captopril et Enalapril + fréquemment rapportés
- Femmes > Hommes
- Fréquence insuffisance cardiaque > hypertension
- Aucun rapport avec Tabagisme, âge ou HRB préexistante
-

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les Sartans

- **Clinique :**
- Symptômes apparaissent en moyenne après 14 semaines de traitement (1 jour-1 an)
- **Caractéristiques:**
 - toux sèche , en quinte, persistante
 - Disparaît en général 1 à 2 semaines après arrêt
- **Alternative :** antagoniste de l'angiotensine II (Sartans)
 - Mais impliqués dans 3 – 4 % des cas

Autres symptômes bronchiques plus rares:

- **Œdème buccopharyngé (asphyxie)**
 - associé aux IEC principalement
 - plus rarement à l'Amiodarone et au Méthotrexate
- **Bronchiolite oblitérante (~BOOP) plus rare**
 - Pénicillamine (PR et collagénoses)
 - **Clinique** : dyspnée progressive + toux
 - Σ obstructif irréversible +/- VR et sans  CPT
 - capacité de diffusion abaissée mais coefficient de transfert normal
 - **Radiologie**: image typique au scanner en expiration (présence de zones d'hyperinflation distribuées de façon hétérogène)
 - **Ana-Path** : Obstruction des petites VA par du tissu fibrineux sans atteinte alvéolaire
 - **R/** arrêt de la médication et corticoïdes . Mauvais pronostic !



Les poumons

- Chaque compartiment pulmonaire peut être impliqué
- Tous les types de pneumopathies interstitielles
 - Pneumopathie à éosinophiles
 - BOOP
 - Pneumonie interstitielle non spécifique
 - Pneumonie desquamative

(voir tableau 3)

Les poumons

Tableau 3
Compartiment
pulmonaire

Manifestations histopathologiques

	Histopathologie	Exemple
Interstitium	Non spécifique interstitial pneumoniae (NSIP)	Méthotrexate, IEC, Flecaïnide , furoxétine, statine
	Fibrose pulmonaire type UIP Pneumopathie organisée (BOOP)	Bléomycine Biothérapies Amiodarone, Bleomycine, Carbamazepine, Interféron A , statine
	Pneumopathies à éosinophiles Maladies granulomateuses	AINS, Nitrofurantoïne, Antibiotiques , Biothérapies Interférons Biothérapies
Alvéole	Hémorragie alvéolaire diffuse	Anticoagulants, antiplaquettaires, Amiodarone Biothérapies
	Œdème pulmonaire	Méthotrexate, Dihydropiridine, Hydrochlorothiazide, opioïdes, agents tocolytiques
Vaisseaux	Vasculite	Propylthiouracile, carbimazole, pénicilline, sulfalazine, Biothérapies

Les poumons

Tableau 4	Type de pathologie en fonction de la vitesse d'apparition
Présentation	Pathologie
Aigüe (minutes à heures)	œdème pulmonaire
Subaigüe (jours à semaines)	Hémorragie alvéolaire
	dommage alvéolaire diffus
	pneumopathie à éosinophile
	boop
	pneumopathie à l'Amiodarone
Chronique (mois, années)	fibrose pulmonaire type UIP (usual interstitiel pneum.)

Les poumons

anamnèse médicamenteuse fouillée



Examens paracliniques



exclusion d'autres causes



temps de latence compatible?
littérature compatible ?
disparition des ES après retrait?



traitement habituel?
automédication?
suppléments diététiques?
produits maison ?
irradiations
drogues?
Un ou plusieurs
médicaments impliqués?

RX , CT , BAL, Biologie, EFR

infections
maladies inflammatoires
insuffisance cardiaque
néoplasie

Identification du
médicament

Les poumons

Chaque substance administrée peut être responsable des ES

- **les Statines**

- pneumopathie interstitielle de type BOOP mais aussi une NSIP parfois aiguës
- Un cas mortel d'ARDS publié , provoqué par la Fluvastatine

- **Interférons α et β**

- Atteinte pulmonaire mimant la sarcoïdose

- Ces ES peuvent entraîner à court, moyen ou long terme une morbidité importante voire une mortalité significative !



Les poumons

Le traitement

Arrêt immédiat de la substance

Exclusion d'autres pathologies

Administration de corticoïdes



Les poumons

Les mécanismes

Mal connus et complexes:

Lésions de type oxydatif et de conjugaison

Ces lésions vont entraîner la formation de dérivés de l'O₂ toxiques qui vont altérer le poumons au niveau cellulaire et nucléaire

Le processus de réparation va entraîner une inflammation et une fibrose progressive

Les poumons

Les autres mécanismes

La **toxicité cellulaire directe** au niveau de l'endothélium ou des pneumocytes
(Bléomycine)

Réactions immunologiques
(Lupus induit par les médicaments)

Déposition de phospholipides dans les cellules (Amiodarone)

Ces différents mécanismes peuvent se combiner

Les poumons

Certaines réactions de type enzymatique sont
propres aux poumons

constitutionnels ou inducibles

Apparaissant seulement dans certaines
circonstances (corticoides, tabagisme ,
cytochromes)

siégeant dans certains types cellulaires et pas
d'autres .

+ Polymorphisme génétique important (CC P450)



Conséquences :

Réponses à l'inflammations variées selon les
patients

Th1 antifibrosante

TH2 profibrosante

Sélectivité des lésions inter-organe et inter-individu



Les poumons

Autres atteintes pulmonaires :

HTAP – anorexigènes

(aminorex et fenfluramine)

Pleurite et fibrothorax bilatéral

dérivés de l'ergot de seigle

Interférences avec la mécanique ventilatoire:

Corticoïdes : myopathies

Dyskinésie respiratoire induite par les
neuroleptiques

Amiodarone

Pneumopathie à l'amiodarone (PA)

Entité clinique à part entière

Prévalence 1 – 17% selon les publications (4-6%)

Prévalence augmente avec la dose journalière

0,1% à 0,5% pour 200mg/j

50% pour 1200 mg/j

Dose de charge importante = facteur de risque

Peut apparaître rapidement :

forme aigue ou non

Symptômes aspécifiques :

Dyspnée , toux sèche, fièvre, fatigue , douleur thoracique, (hémoptysies)

Examens sanguins : leucytose et LDH élevés

Amiodarone

Pneumopathie à l'amiodarone (PA)

Aspect radiologique

Forme subaiguë la plus commune

Infiltrats alvéolaires ou en verre dépoli

Bilatéraux ,

Disséminés ou aux bases

Diffus ou en patch ,

Souvent asymétriques

Nodulaire : parfois mais inhabituelle

CT scan thoracique

Infiltrats en verre dépoli

Principalement sous-pleuraux

Ou des épaissements septaux (figure 2)

Amiodarone

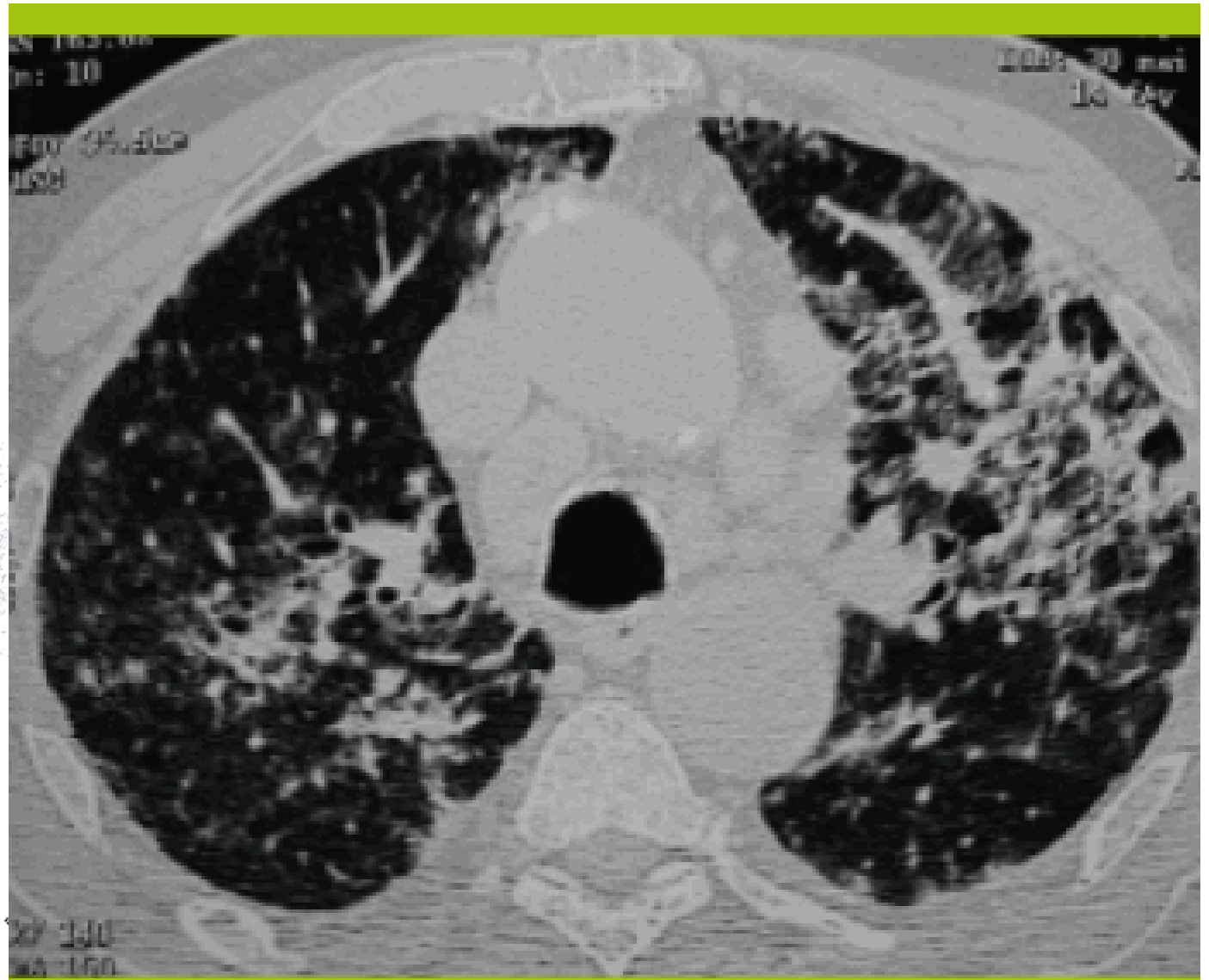
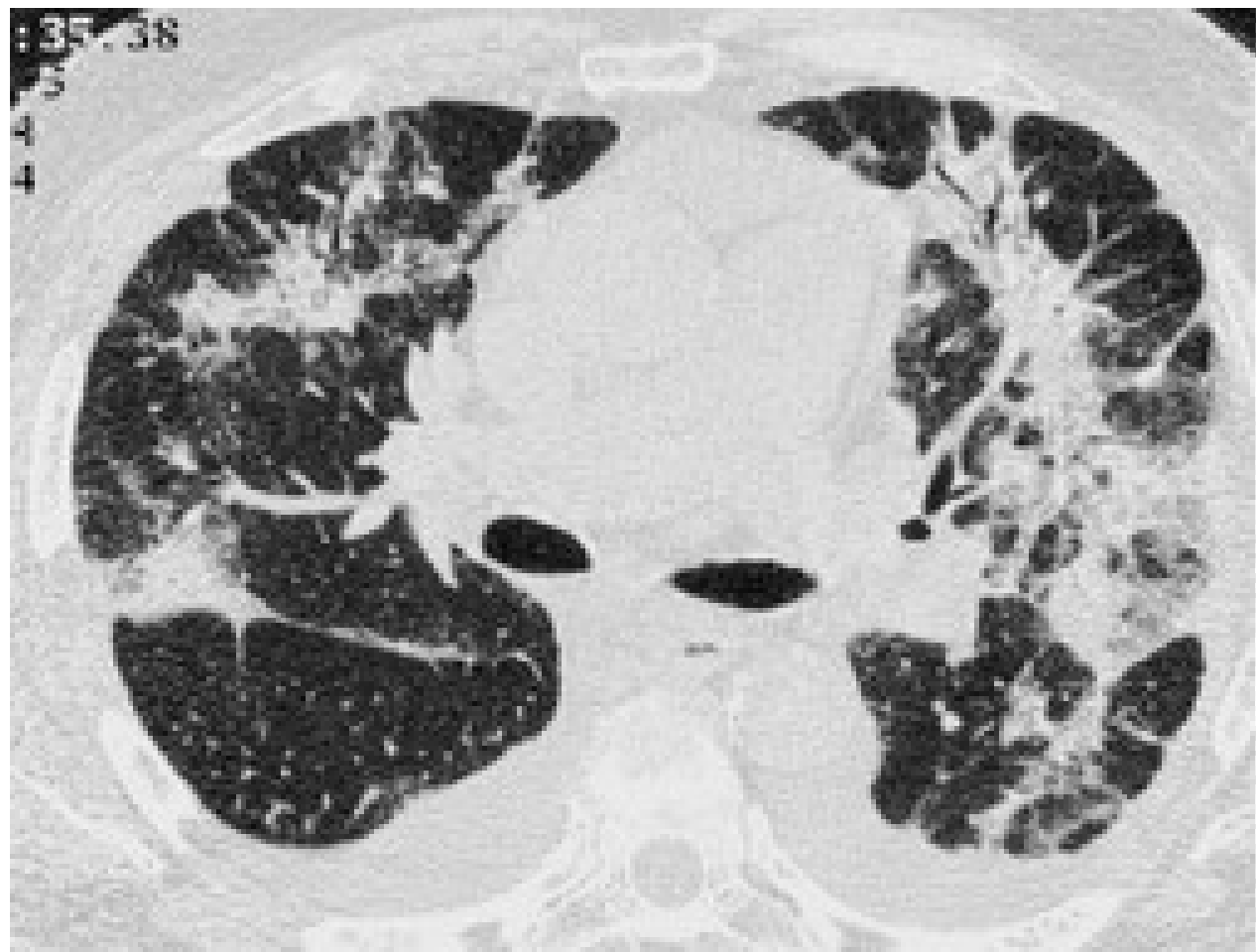
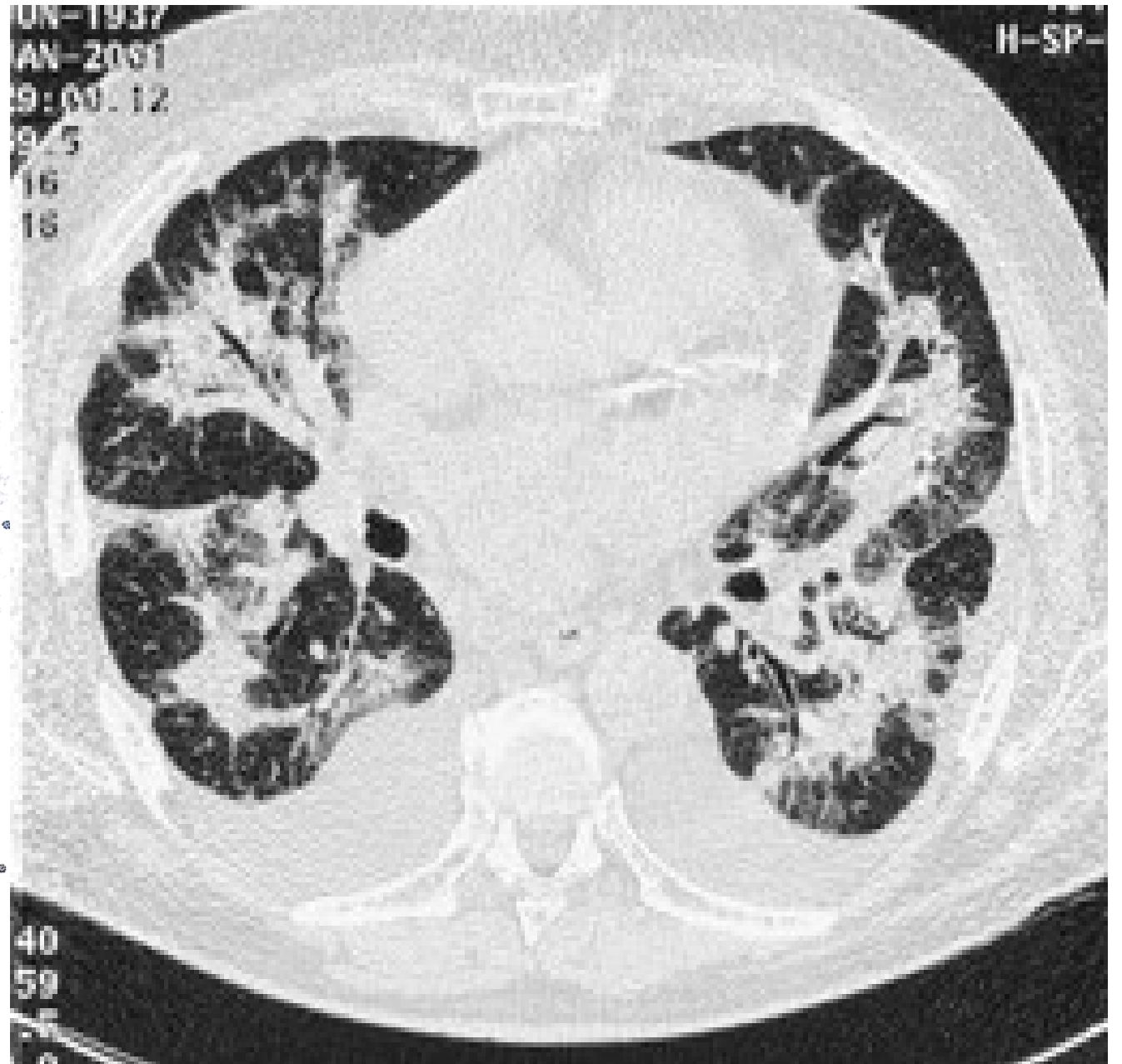


Figure 2. Pneumopathie à l'amiodarone

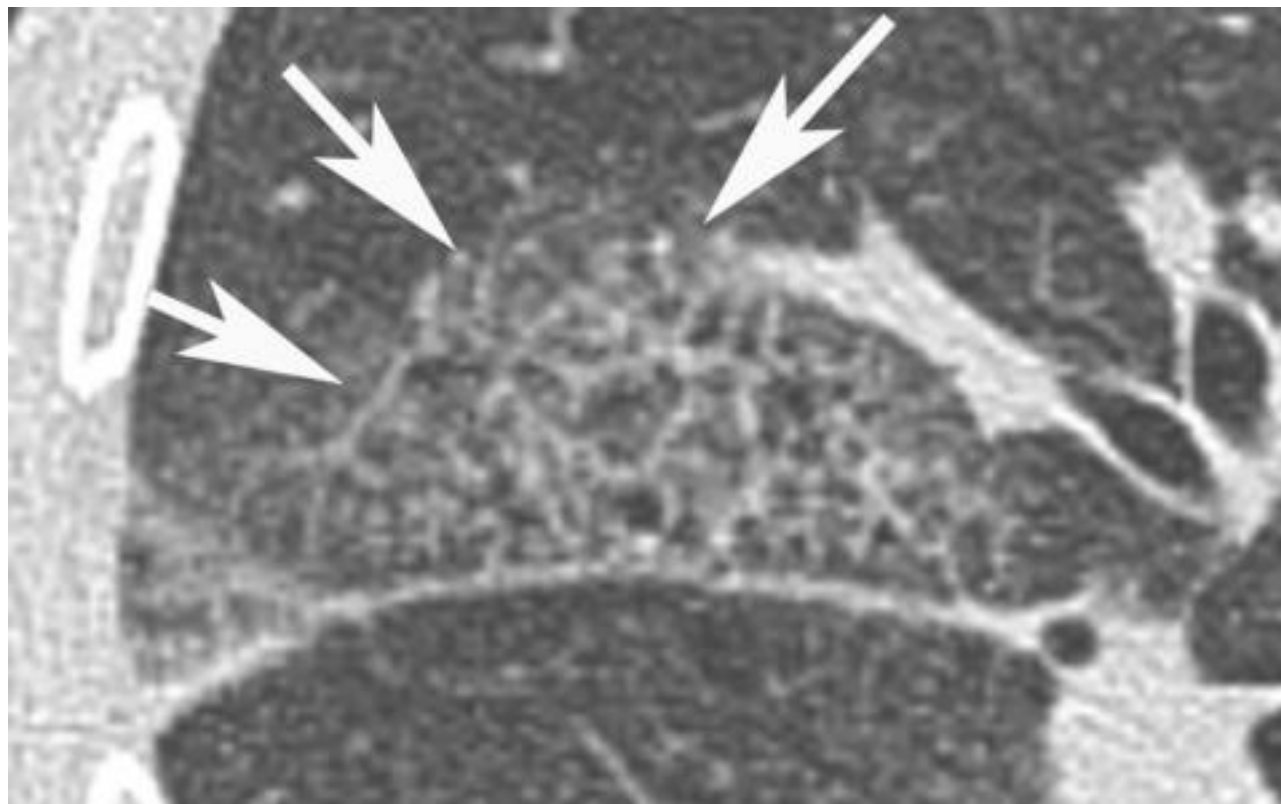
Amiodarone



Amiodarone



Amiodarone



Pneumopathie à l'amiodarone (PA)

Amiodarone

EFR : diminution de la DLCO (précoce)

BAL : peu contributif , aspécifique

Prise en charge :

Arrêt de la médication

Introduction de corticoïdes

à doses variables en fonction de l'atteinte
pulmonaire

et à long terme (6 mois) vu la longue demi-vie de
l'Amiodarone

Sevrage prudent :

récidive possible

plus sévère

plus difficile à contrôler

Amélioration clinique et radiologique : 1- 3 mois

Résolution complète 85% des cas

Fibrose pulmonaire irréversible 15%

Mortalité par détresse respiratoire 5%

Méthotrexate

Pneumopathie au Méthotrexate (PM)

Utilisé en oncologie, dermatologie et rhumatologie

4 % des patients traités

Pas de corrélation avec

la durée

la dose cumulative

Clinique aspécifique :

Dyspnée, toux sèche , fièvre

qq jours ou qq semaines

Biologie :

Eosinophilie dans 50% des cas

Radiologie :

infiltrat homogène (fig 4)

Adénopathies hilaires ou

Epanchement pleural

} 10 à 15 %

Méthotrexate

Pneumopathie au Méthotrexate (PM)

Histologie non spécifique

NSIP

granulomateuses

Diagnostic d'exclusion

! Pneumocystis Carinii

Autres infections opportunistes

Réversibilité importante à l'arrêt du traitement

- Avec ou sans corticoïdes

Méthotrexate



Figure 4. Pneumopathie au méthotrexate

Aspirine

La maladie de Fernand Widal

- Associe
- rhinosinusite chronique
 - asthme sévère
 - intolérance à l'aspirine

Décrite la première fois en 1929 .

Élargissement du concept à tous les AINS en 1975

Explication biochimique :

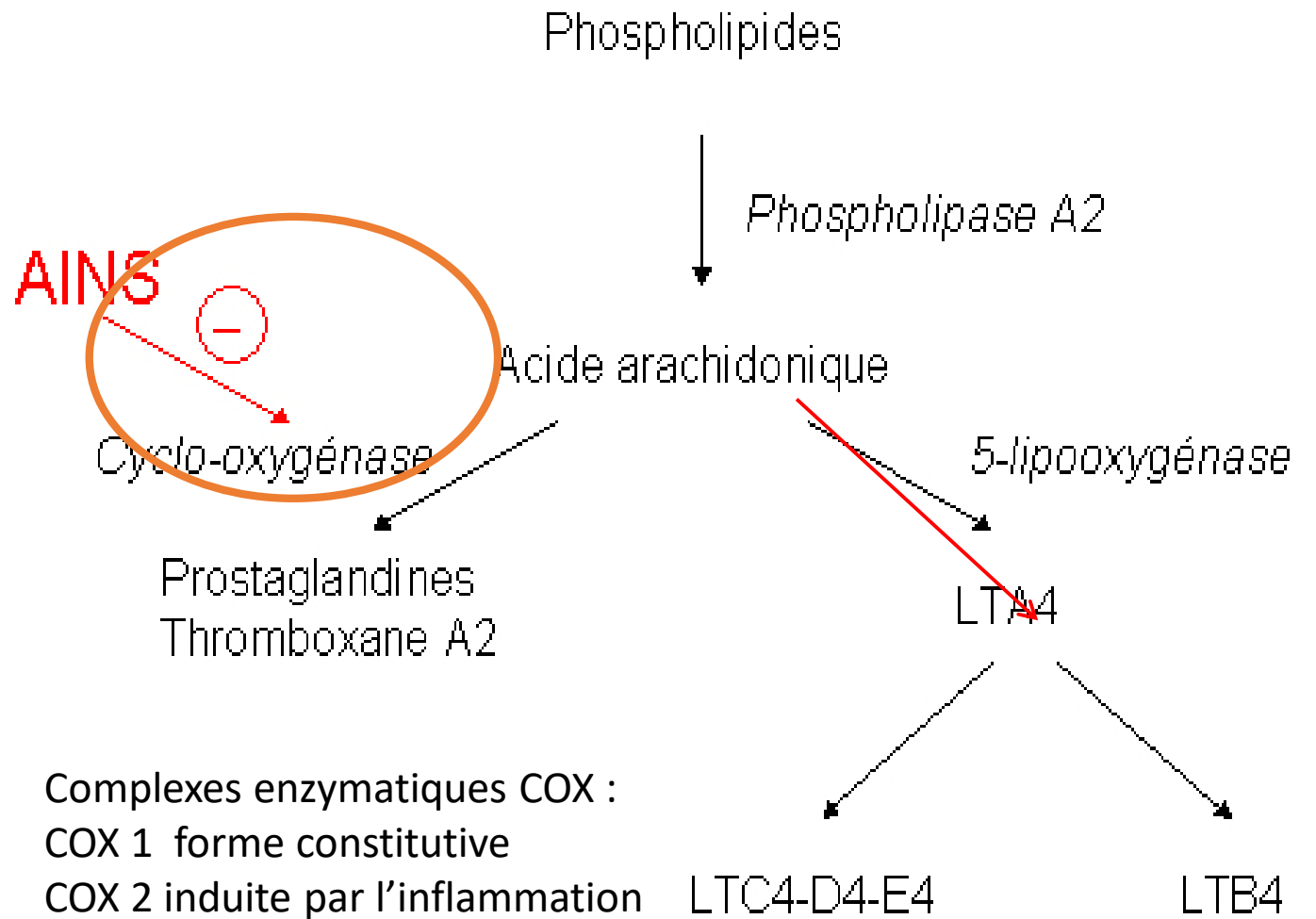


- métabolisme de l'Acide Arachidonique
- inhibition de la voie des prostaglandines
(cyclooxygénase)
- accentuation de la voie des leucotriènes
(5 -lipoxygénase)

Existence probable de certains facteurs génétiques

Aspirine

Métabolisme de l'acide arachidonique



Aspirine

La maladie de Fernand Widal

Prévalence :

5-10% population dans les pays occidentaux

Incidence:

5 – 25% des patients porteurs de polypose
(homme<femme ratio 2,5)

Début de la maladie :

Atteinte ORL 46%

Asthme 54%

Intolérance aspirine 2%

Diagnostic :

Atteinte ORL est la plus spécifique

Polypose obstructive et anosmiante

Tissu infiltré de PN éosinophiles (25 à 90%)

Aspirine

La maladie de Fernand Vidal

Diagnostic clinique avant tout:

Association de polypose naso-sinusienne

Dyspnée

Réactions cutanées ou respiratoires lors de la prise d'aspirine ,
d'AINS ou ingestion d'alcool

Test de provocation confirme le diagnostic

- par inhalation de L- lysine-acétylsalicylique
simple, non dangereux et spécifique

- Par voie orale : potentiellement dangereux ,
en milieu hospitalier , service spécialisé,
uniquement si l'asthme est stable avec

VEMS > 70%

Aspirine

La maladie de Fernand Vidal

Traitement Eviction de l'aspirine et des AINS

Aspect ORL:

- corticoïdes en première intention
- sanction chirurgicale ORL
 - évidement éthmoïdo-nasal
 - radical ou fonctionnel
- en fonction des poussées évolutives :
 - cures de corticoïdes parfois répétées 3 à 4x/an

Aspect pneumologique :

- Amélioration **clinique** de l'asthme
 - après traitement chirurgical de la polypose
- Pas d'amélioration des paramètres EFR
- Mais réduction de la fréquence des exacerbations

Aspirine

La maladie de Fernand Vidal

Les traitements

Eviction de l'aspirine et des AINS

Corticoïdes par voie systémique et locale (nasale et inhalée)

Antileucotriènes

Chirurgie de la polypose améliore l'asthme

Induction de tolérance parfois nécessaire

nécessité cardiovasculaire

AVC

Rhumatologie ..

Aspirine

La maladie de Fernand Widal

Les formes incomplètes :

Diagnostic difficile surtout en début de maladie

Formes monosymptomatiques si

- Apparition tardive d'un asthme sévère(>40a)

L'asthme précède la polypose dans 2/3 des cas

- Intolérance à l'aspirine, avec gêne respiratoire, œdème, ou intolérance à certains aliments
(sulfites, colorants)
- Polypose naso-sinusienne tardive, et/ou isolée
- Atopie chez 30 % des patients atteints
- Lien entre anaphylaxie induite par l'effort (alimentaire ou non) et aspirine .
 - Mécanisme différent et lié à l'augmentation de la perméabilité intestinale par l'aspirine

Bétabloquant

Les Bétabloquants

Bétabloquant cardiosélectif :

affinité plus importante pour les récepteurs β_1
présents surtout dans le cœur

Bétabloquant non cardiosélectif: (ex: propranolol)

affinité plus grande pour les récepteurs β_2
présents surtout dans les muscles lisses
bronchiques, les artérioles , le tissu utérin

effet bronchoconstricteur même avec de faibles doses
induisent une dégranulation des mastocytes
diminuent la réponse du SNC au CO₂

Bétabloquant

Les Bétabloquants

En 1984 : 16 cas mortels par bronchospasme après instillation de Timolol collyre (NEJM 1984, 311;1441)

Absorption via la muqueuse oculaire et nasale

Atteint le tissu pulmonaire très rapidement

→ Frein à l'utilisation chez l'asthmatique !

Découverte de molécules β_1 sélective (voir tableau)

La cardiosélectivité tend à disparaître avec les fortes doses

Altération du Vems est toujours précoce

Découverte d'agonistes partiels

moins bradycardisant

espoir d'une meilleure tolérance chez l'asthmatique?

non confirmé en pratique clinique

Bétabloquant

Propriétés de quelques bétabloquants tableau 5

Noms en DCI	cardiosélectivité	Activité β_2 agoniste partiel
Acebutolol	+/-	+
Aténolol	+	-
Betaxolol	+	-
Bévantalol	+	-
Bisoprolol	++	
Carteolol	+	
Carvedilol	-	-
Celiprolol	+/-	+
Esmolol	+	-
Labetalol	-	-
Metoprolol	+	-
Nadolol	-	-
Nébivolol	+-	-
Pindolol	-	++
Practolol	+	+
Propanolol	-	-
Sotalol	-	-
Timolol	-	+/-



Biothérapies

Les Biothérapies ciblées

Maladies rhumatismales et Cancers

Biothérapies

Définition:

médicament produit à partir d'une source biologique
organismes vivants
ou de leur composants cellulaires
ce sont pour l'essentiel des anticorps monoclonaux
des protéines de fusion

Nomenclature internationale :

permet de les identifier

dernière syllabe du DCI :

« mab » = monoclonal antibody

« cept » = protéine de fusion
(recepteur)

Biothérapies

Toutes les atteintes pulmonaires iatrogéniques sont reprises sur le site www.pneumotox.com

Démarche diagnostique

Risque infectieux à exclure en premier lieu

Germes potentiels nombreux

Risque de réactivation de TB sous anti-TNF connu

Pneumocystose pulmonaire !

Biothérapies (BT)

Principaux Tableaux respiratoires induits par les biothérapies dans les maladies rhumatologiques

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

70% des atteintes iatrogéniques pulmonaires

+/-300 médicaments impliqués

les plus incriminés:

anti-TNF α

rituximab

Aigüe ou subaigüe , rapidement progressive
évoluent vers ARDS , avec dommage alvéolaire
– pronostic catastrophique

Biothérapies (BT)

Principaux Tableaux respiratoires induits par les biothérapies dans les maladies rhumatologiques

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Dans le contexte de la PR

- Exacerbation de fibroses préexistantes
- Parfois évolution fibrosantes irréversibles

→ (anti-TNF et Tocilizumab)

Biothérapies (BT)

Principaux Tableaux respiratoires induits par les biothérapies dans les maladies rhumatologiques

Les anti-TNF α

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Pneumopathie organisée

Hémorragies alvéolaires (rare)

Pneumopathie à éosinophiles (très rares)

- Imputabilité du médicament est difficile à confirmer au vu des lésions préexistantes dans le parenchyme
- arrêt du médicament indispensable
- Corticoïdes par voie générale si nécessaire
- Physiopathologie des ES est mal connue
 - Probable intervention du terrain génétique

Biothérapies (BT)

Principaux Tableaux respiratoires induits par les biothérapies dans les maladies rhumatologiques

Les anti CD20 (Rituximab)

Anaphylaxies observées pendant l'administration

3 tableaux cliniques principaux :

- Atteinte respiratoire aigue avec infiltrats bilatéraux
 - Dans les 24h après la 1^{ère} administration
- PID plus tardives
 - 2 mois après la première administration
- Images d'infiltrats denses et macro-nodulaires
 - Beaucoup plus tardifs

→ En général résolution avec arrêt de la médication et prise de corticoïdes

Biothérapies (BT)

Principaux Tableaux respiratoires induits par les biothérapies dans les maladies rhumatologiques

Les granulomatoses sarcoïd-like

- Syndrome interstitiel et adénopathies médiastinales
- Tableau retrouvé principalement
 - PR ,AJI, SPA et rhumatisme psoriasique
 - Sous anti-TNF (Etanercept)
- Résolution spontanée après arrêt de la médication

Biothérapies (BT)

Principaux Tableaux respiratoires induits par les biothérapies dans les maladies rhumatologiques

Autres atteintes respiratoires

→ augmentation du nombre de **nodules rhumatoïdes** principalement avec les anti-TNF α ou Rituximab

En cas de nodule excavé :

→ $\Delta \Delta$ avec un cancer bronchique chez des patients souvent anciens fumeurs

→ surveillance aspergillose , mycobactérie atypique ...

Biothérapies (BT)

Principaux Tableaux respiratoires induits par les biothérapies dans les maladies rhumatologiques

CAT à visée diagnostique

En cas de fièvre, toux avec dyspnée , asthénie, anomalies de l'auscultation pulmonaire , chute de la saturation en O₂

- RX thorax et CT scan (PID préexistante?)
- EFR : recherche Σ restrictif et altération DLCO
- LBA : micro-organismes , hémorragie alvéolaire, alvéolite lymphocytaire ..

**Bilan pré-thérapeutique indispensable
et surveillance respiratoire !**