



# **Toxicité pulmonaire des immunosuppresseurs au cours des maladies systémiques**

**Lamiaa Essaadouni**

**Service de médecine interne**

**CHU Mohamed VI, Marrakech, Maroc**

**Congrès Franco-Maghrébin, Tunis Mars 2011**

# Plan

- La problématique de la survenue d'une pneumopathie chez un patient traité par IS
- Effets secondaires pulmonaires des immunosuppresseurs
- Proposition d'une démarche diagnostique et de prise en charge

# Cas clinique

- Patient de 41 ans, RCH depuis 1998, sous Azathioprine 150mg/j.
- Adressé en juin 2003 pour toux, dyspnée, fièvre, évoluant depuis 1 semaine
- L'examen physique: normal
- Biologie: VS: 76 mm/h, HB = 11g/dl, GB: 4.400/mm<sup>3</sup>, plaquettes: 368.000/mm<sup>3</sup>, CRP = 351 mg/L, procalcitonine: 0.07 ng/mL,
- Hemocultures négatives, prélèvements bactériologiques (pharynx, urines) et virologiques (CMV, EBV, Coxackie et adenovirus): négatifs.

# Cas clinique

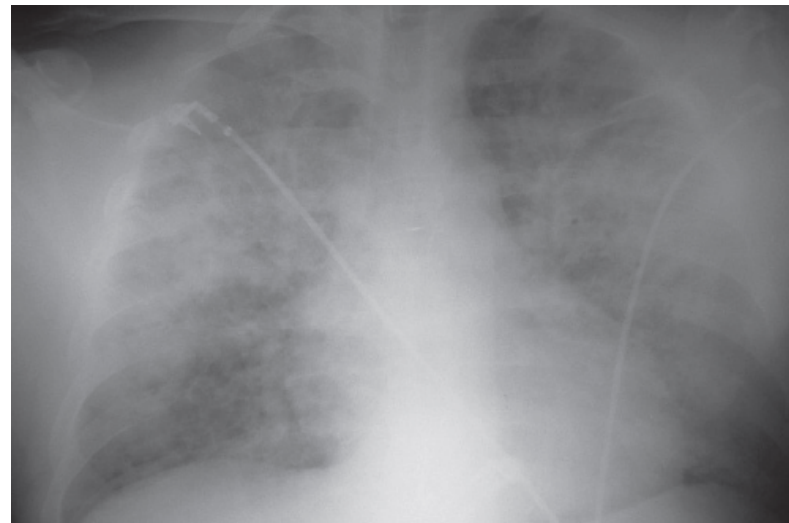


**Nagy F. World J Gastroenterol 2007**

# Cas clinique

- ❑ Traitement: Arrêt de l'Azathioprine, Clarithromycine IV
- ❑ Aggravation: pH = 7.455, pCO<sub>2</sub> = 33.0, pO<sub>2</sub> = 50.9 mmHg, et sO<sub>2</sub> 86.2%.
- ❑ LBA: PCP, mycobactéries: négatifs
- ❑ Sérologies: CMV, Legionella IgM-IgG: négatifs.

**Nagy F. World J Gastroenterol 2007**

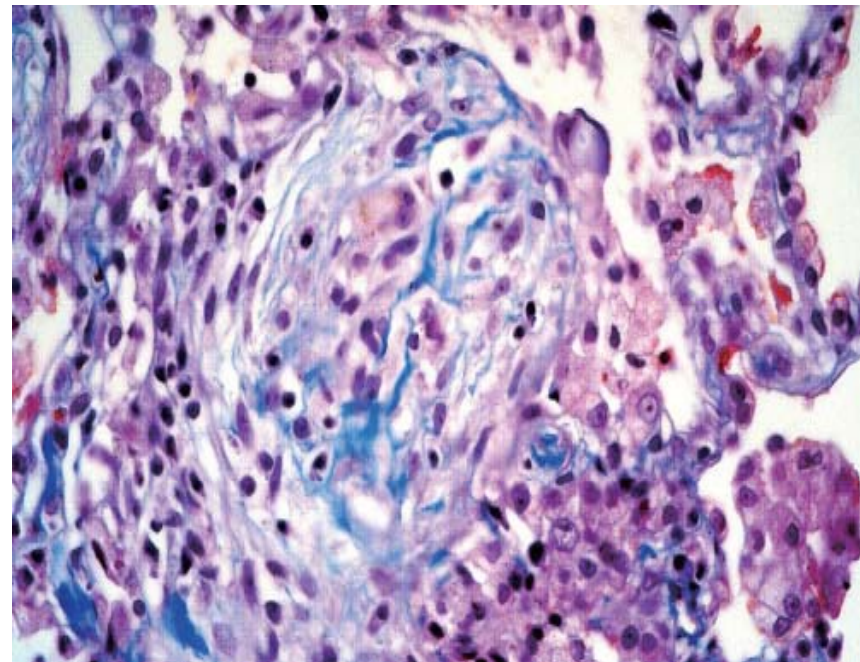


# Cas clinique

- Biopsie pulmonaire + étude histologique et immunohistochimique: BOOP
- Traitement: corticothérapie
- Evolution: bonne

**Pneumopathie à l'Azathioprine**

**Nagy F. World J Gastroenterol 2007**



# Pneumonie et immunosuppresseurs au long cours

**Pneumopathie infectieuse**

- Pneumopathie spécifique
- Tumeur maligne

?

**Pneumopathie médicamenteuse**

- Pneumopathie aspécifique:**
- Oedème pulmonaire
  - Embolie

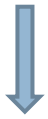
# Mécanismes de toxicité pulmonaire médicamenteuse

## 1- Toxicité directe/ Métabolites

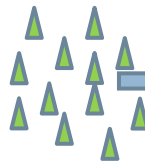
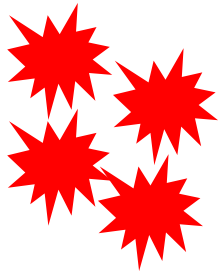
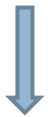
## 2- idiosyncrasie

## 3- allergie

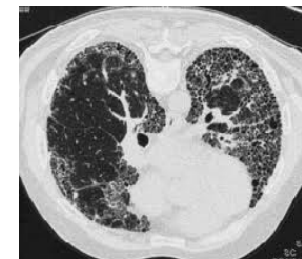
médicaments



métabolites



Processus  
inflammatoire



## Principaux types lésionnels de pneumopathie infiltrante d'origine médicamenteuse.

<i>Type lésionnel de PID</i>	<i>Exemple de médicaments responsables</i>	<i>Fréquence de ce type lésionnel de PID</i>
PI non spécifique	Méthotrexate, nilutamide	+++
PI usuelle (fibrosante)	Amiodarone, cytotoxiques	++++
PI à éosinophiles	Antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs ECA	+++
Dommmage alvéolaire diffus (ou PI aiguë)	Cytotoxiques, sels d'or, méthotrexate	++++
Pneumonie organisée	Amiodarone, bléomycine, interférons, nitrofurantoïne, statines	+++
PI avec granulomes	BCG, méthotrexate	+
PI lymphoïde	Phénytoïne	±
PI desquamative	Nitrofurantoïne	+
Hémorragie alvéolaire	Anticoagulants, fibrinolytiques, pénicillamine, propyl-thiouracile	+

*Mayaud C, REV. PNEUMOL. CLIN., 2005,*

# Pneumopathies infectieuses

- Les plus fréquentes: 40% des pneumopathies
- Les pneumonies bactériennes communautaires: 80 % des étiologies infectieuses.
- Les micro-organismes: *S. pneumoniae*, *Haemophilus*+++
- Les infections opportunistes : 7 à 20 % (*Pneumocystis jiroveci*)

*Thorax 2000;55:511–517 511*

# Localisations pulmonaires spécifiques:40%

	Lupus	PR	Polymyosite Sd antiJo1	Sclérodermie	Sjögren's syndrome	Wegner	Micro polyangéite
<b>P interstitielle</b>	++	+	+++	+	++	-	-
<b>P organisée</b>	+	+	++	+/-	+	-	-
<b>Domage alv SDRA</b>	++	+/-	++	+/-	+/-	+	-
<b>Hémorragie alv</b>	++	+	+/-	-	-	+	+++
<b>Fibrose pulm</b>	+	+	++	+++	++	-	-
<b>Nodules pulm</b>	-	++	-	-	-	++	++

Cadranel J, séminaire 27, DIU poumon et maladies systémiques

# Pneumopathies médicamenteuses

Immunosuppresseur	Nombre de cas
Méthotrexate	Plus de 100 cas
Azathioprine et 6 mercaptopurine	09 cas
Léflunomide	32 cas
Cyclophosphamide	20 cas
Anti-TNF $\alpha$	20 cas
Rituximab	20 cas

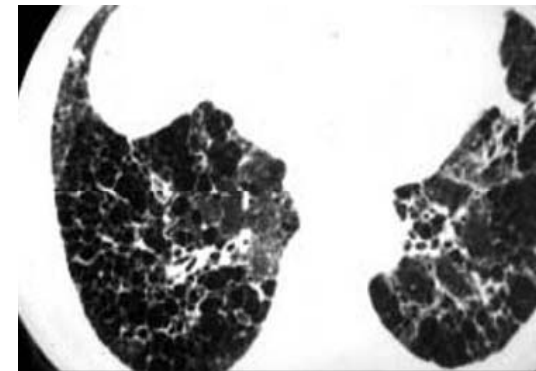
# Méthotrexate

- ❑ Toxicité pulmonaire fréquente 1 à 5 %
- ❑ Hypersensibilité > toxicité directe
- ❑ Pas de relation dose/durée/ toxicité
- ❑ Le pronostic est favorable dans 84 à 90 % des cas
- ❑ Mortalité: 13%
- ❑ Infections pulmonaires: rares



# Méthotrexate

- Clinique: insuffisance respiratoire aigue
- TDM: images en verre dépoli, nodules centrolobulaires
- LBA: alvéolite lymphocytaire: CD4/CD8: 0.4-9.6
- EFR: syndrome restrictif, baisse de la DLCO
- Histologie: pneumopathie interstitielle: 71%, granulome: 34%  
Fibrose: 59%, BOOP...



# Méthotrexate

## (Les critères diagnostiques)

- Dyspnée de début rapide
- Fièvre supérieure à 38°,
- Tachypnée supérieure à 28,
- Toux sèche,
- Radiologie: infiltrat interstitiel ou alvéolaire
- Leucocytose inférieure à 15 000
- Absence de germe dans les expectorations et les hémocultures,
- Atteinte de la DLCO et syndrome restrictif,
- PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg
- Histopathologie

**Le diagnostic est certain quand le score est de 6/9, probable à 5/9 et possible à 4/9.**

*Searles G, J Rheumatol 1987 ; 14 : 1164-71.*

# Méthotrexate

## Les facteurs de risque

---

- Atteinte respiratoire préexistante
- Fonction pulmonaire anormale (DLCOx10)
- Antécédents d'une pneumopathie au méthotrexate
- Carence en folates.

# Cyclophosphamide

Authors	Year (yr)	Age	Sex	Background Diseases	CPA Dose and Duration of Treatment (Cumulative Dose)	Interval after initiation (discontinuation) of CPA	Treatment	Outcome
<u>Early-onset cases</u>								
Mark et al	1978	25	M	Glomerulonephritis	2.5 mg/kg/d×1 mo	1 mo	D/C	Improved
Anonymous**	1978	57	F	Wegener's Granulomatosis	50 mg/d×2 mo	2 mo	D/C	Improved
Burke et al	1982	58	M	Glomerulonephritis	100 mg/d×7 wk	7 wk	CS	Died
		29	M	Glomerulonephritis	200 mg/d×4 mo	4 mo	CS	Died
Tanaka et al	1990	72	F	Lymphoma	100–200 mg/d×8 wk (8.5 g)	8 wk	CS	Died
Diaz Gonzalez et al	1992	75	F	Polyarteritis nodosa	50 mg/d×1 mo, 2 mg/kg/d×4 wk	2 mo	CS	Died
Yamada et al	1995	53	M	Glomerulonephritis	100 mg/d×6wk	6 wk	CS	Improved
Malik et al	1996	78	M	Wegener's Granulomatosis	150 mg/d×2 mo, 100 mg/d×4 mo	6 mo	CS	Improved
Harigaya et al	1997	2	F	Nephrotic syndrome	3 mg/kg per day×3 wk	3 wk	CS	Improved
<u>Late-onset cases</u>								
Topilow et al	1973	23	F	Hodgkin's disease	300 mg/d, 50-150 mg/d×27 mo	27 mo	CS	Died
Tucker et al	1977	16	F	Leukemia	50–75 mg/d×3 yr	9 yr (5 yr)	CS	Died
		12	M	Hodgkin's disease	25 mg/d×5 yr	11 yr (6 yr)	CS	Worsening
Alvarado et al	1978	4	F	Leukemia	50 mg/d×33 mo (60 g)	8 yr (6 yr)	CS	Died
		3	M	Hodgkin's disease	25–50 mg/d×50 mo (42 g)	10 yr (7 yr)	CS	Worsening
Abdel Karim et al	1983	26	F	Lymphoma	50–100 mg/d×13 yr	13 yr (7 mo)	CS	No change
Tsukamoto et al	1984	40	F	Ovarian cancer	100 mg/d×17 mo (53 g)	15 mo	CS	Died
Stentoft et al	1987	26	F	Wegener's granulomatosis	Dose not mentioned×39 mo (91 g)	4 yr (7 mo)	CS	Died
Malik et al	1996	46	F	Wegener's granulomatosis	Dose not known×4 yr	12 yr (6 yr)	CS	Worsening
		52	M	Lymphoma	1,200 mg×8 (9.6 g)	18 mo (6 mo)	CS	Died
		52	M	Wegener's granulomatosis	100 mg/d×4 yr, 100 mg/d×2 yr	13 yr (6 yr)	CS, Col	Died
		42	M	Wegener's granulomatosis	Dose not known×3 yr	4 yr (1 yr)	CS	Died
		73	M	Multiple myeloma	50 mg/d×4 yr	4 yr	D/C	Not followed
Hamada et al***		58	F	Breast cancer	50 mg/d×2 yr (36 g)	7 yr (5 yr)	CS	Died

# Cyclophosphamide

Onset	Early	Late
Frequency	<1%	<1%
Eosinophilia	–	–
Pulmonary function	restrictive	restrictive
Pleural thickening	–	+
Pneumothorax	–	+
Corticosteroids therapy	effective	ineffective
Mortality	low	high (>60%)

# Cyclophosphamide

Infection pulmonaire

Toxicité pulmonaire: rare

Infections opportunistes:  
CMV, PCP+++

- DAD ++
- PINS +
- BOOP +



**J Clin Rheumatol 2000**  
**Mod Rheumatol 2006**

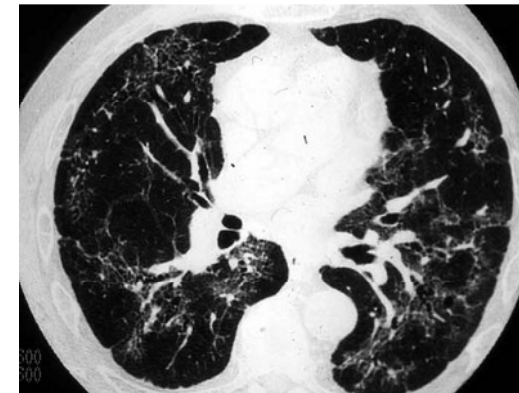
# Azathioprine

- Toxicité pulmonaire: rare: UIP (6 cas) DAD (2 cas) , BOOP (1 cas), mortalité: 2 patients/7(transplantés)

**Am J Clin Pathol 1984**

- Infections pulmonaires fréquentes: incidence 1–10% , VSZ, pyogènes

**J Clin Gastroenterol 2007**



# Léflunomide

infection pulmonaire

**Rare :**  
- Pneumopathies bactériennes et tuberculeuses

Toxicité pulmonaire: (32 cas)

**-Rare :**  
**-DAD +++**, PINS +  
- Les 20 premières semaines  
- Tous les patients avaient MTX  
-Mortalité: 19%

Chikura B, Rheumatology (Oxford) 2009  
Pestre V, Presse Med. 2010

# Léflunomide

## Facteurs de risque

- ❑ Existence préalable d'une affection pulmonaire
- ❑ Le tabac
- ❑ Un faible index de masse corporelle
- ❑ L'utilisation d'une dose de charge.
- ❑ Prise simultanée de Méthotrexate

**Non recommandé chez les PR avec pneumopathie interstitielle diffuse**  
**Non recommandé conjointement avec méthotrexate**

# Mycophénolate mofétil (Cellcept)



- Pneumopathies virales à CMV.

Une prophylaxie par ganciclovir est recommandée

**Ritter ML, Transpl Infect Dis 2009**

# Ciclosporine

## Transplantés rénaux

Zhang YX. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2008

- Les infections pulmonaires: 7,1 %
- Bacille Gram négatif: 70 %
- CMV: 17%
- Champignons: 2%

John GT Kidney Int 2001

Pestre V, Presse Med. 2010

- Tuberculose: 13%, tuberculoses pulmonaires (80,3 %)

# Anti-TNF alpha : Infliximab, Etanercept, Adalimumab

Infection pulmonaire: 5.7/100 patients

- Pneumopathies à pyogènes : risque important
- Tuberculose pulmonaire et/ou extra-pulmonaire : risque important
- Coccidiodiomyose
- Histoplasmosse pulmonaire
- Pneumocystose pulmonaire

Toxicité pulmonaire

- Exacerbation de PID existante
- Prudence chez les patients ayant une PID sous jacente.

# Rituximab

## Infection pulmonaire

Risque: 17/975  
Infections bactériennes: peu fréquentes

## Toxicité pulmonaire

**Très rare < 0,03 %**

- **PID**
- PINS++
- BOOP+
- Hémorragie intraalvéolaire

Gurcan HM. Int Immunopharmacol 2009  
Pestre V, Presse Med. 2010

# Aucun tableau radio-clinique n'est pathognomonique



Le diagnostic repose sur :

- ▣ l'évocation du diagnostic
- ▣ l'exclusion d'une autre pathologie.

# Stratégie diagnostique

**LBA+++**

- Éliminer une infection: examens microbiologiques, sérologiques, hémocultures**
- AAN, marqueurs tumorax**

**Analyse des prescriptions, chronologie, prophylaxie, comorbidités**

# LBA+++

Rentabilité diagnostique du LBA: 18 à 89 %.

- Infections opportunistes+++
- Les pathologies tumorales et les pneumopathies médicamenteuses+
- Localisations pulmonaires des connectivites et des vascularites=0

En l'absence de diagnostic  $\longrightarrow$  biopsie pulmonaire

# Prise en charge



- Arrêt du médicament incriminé
- Les corticoïdes: formes graves

# Prévention (1)

## identifier les sujets à risque

- Dose élevée
- Pneumectomie antérieure
- Maladie respiratoire chronique préexistante
- Administration antérieure ou concomitante de radiothérapie ou de certains cytotoxiques
- Existence de manifestations respiratoires précédemment observées avec le même médicament ou un médicament apparenté dans sa structure chimique.

*Tout patient doit être considéré comme candidat potentiel à une pneumopathie médicamenteuse*

## Prévention (2)



- Le bilan initial: Radiographie, EFR pulmonaire
- Si fibrose pulmonaire: éviter MTX, Léflunomide
- Si lésions minimales: prescription et surveillance
- Eduquer les patients

# La réintroduction?

- Si la pneumopathie initiale ne mettait pas en jeu la vie du malade
- Si le médicament est jugé « essentiel » pour le patient.
- Accord du patient éclairé: bénéfice/risque
- En préalable: Recherche d'anomalies cliniques, radiologiques, fonctionnelles et cytologiques résiduelles

# Retenir

- Les deux immunosuppresseurs les plus fréquemment responsables: méthotrexate et le leflunomide
- La susceptibilité aux infections: antiTNFa, ciclosporine, cyclophosphamide, MMF
- La fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire+++
- Tenir compte des progrès de l'imagerie thoracique et des techniques de biologie moléculaire microbiologique.