

Pneumopathie interstitielle diffuse sous Atorvastatine chez un malgache de 71 ans : à propos d'un cas

Atorvastatin-induced interstitial lung disease in a 71 years old malagasy man : a case report

L. Rebasy (1), N.L.E. Rafitoharson (2)*, F.P.P. Andriamahenina (3), S.J.N. Ratsimbazafy (4), N. Ratsimarisololo (5), J.L.A.W. Rakotondranaivo (2), Z.A. Razafindrasoa (2), K. Ravahatra (3), M. Tiaray harison (2), J.L. Rakotoson (2), R.N. Raharimanana (3)

(1) Service des Maladies Respiratoires Centre Hospitalier de Soavinandriana

(2) Service de Pneumologie CHU Joseph Raseta Befelatanana

(3) Service de Pneumologie CHU Fenoarivo

(4) Service de Médecine Interne Centre Hospitalier de Soavinandriana

(5) Service Imagerie Médicale et Radiodiagnostic Centre Hospitalier de Soavinandriana

* Auteur correspondant : N.L.E. Rafitoharson (Liantsoaerica@yahoo.fr)

Résumé

Introduction : L'atorvastatine fait partie de la liste des médicaments engendrant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID). Les objectifs étaient de rapporter un cas de PID sous atorvastatine chez un malgache et d'illustrer la démarche aboutissant à ce diagnostic.

Observation : Il s'agit d'un homme de 71 ans, à haut risque cardiovasculaire, présentant une PID hypoxémiant bilatérale rapidement progressive survenue suite à l'administration d'atorvastatine 3 mois auparavant. Le diagnostic de PID sous atorvastatine était retenu devant la chronologie de l'apparition des symptômes, l'aspect scanographique thoracique, la présence d'une hyperéosinophilie sanguine, absence d'arguments infectieux et après une nette amélioration clinico-radiologique suite à l'arrêt de l'atorvastatine associé à une corticothérapie systémique.

Conclusion : L'exposition à l'atorvastatine peut engendrer une PID, impliquant une démarche diagnostique minutieuse et l'arrêt de l'atorvastatine.

Mots-clés : atorvastatine, cas clinique, pneumopathie interstitielle, toxicité médicamenteuse, Madagascar

Abstract

Introduction: Atorvastatin generates interstitial lung disease (ILD). We aimed to report a case of atorvastatin-induced ILD in a malagasy man and to illustrate the approach leading to this diagnosis.

Case Report: A 71-year-old man at high cardiovascular risk presented with rapidly progressive bilateral hypoxemic ILD following administration of atorvastatin 3 months previously. The diagnosis of atorvastatin-induced ILD was based on the chronology of onset of symptoms, the thoracic CT scan, the presence of blood hypereosinophilia, the absence of infectious agents and after rapid clinical and radiological improvement following discontinuation of atorvastatin and systemic corticosteroid therapy.

Conclusion: Exposure to atorvastatin can lead to ILD, requiring careful diagnosis and discontinuation of atorvastatin.

Key words: adverse drug event, atorvastatin, Case report, Interstitial lung disease, Madagascar

Introduction

Les statines, inhibiteurs de l'hydroxy-méthylglutaryl-Coenzyme A reductase (HMG-CoA), sont très largement prescrites pour la prévention et le traitement des pathologies cardiovasculaires. Néanmoins, elles engendrent des effets indésirables rares, dont les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) médicamenteuses pouvant être graves et irréversibles [1]. Les données de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis rapportent que 1 à 40 cas sur les 10000 cas de réactions médicamenteuses associées aux statines sont des PID [2]. Jessurun *et al* rapportaient qu'au moins 34 parmi 176 patients (19,3%) prenant de la Simvastatine avaient développé une PID [3]. Cependant, une vaste étude de cohorte effectuée par Saad *et al* n'avaient pas trouvé d'association entre la prise de statines et la fréquence de PID [4]. Malgré ces divergences de résultats entre la relation entre les statines et la survenue de PID, plusieurs cas de PID sous statines se résolvant après arrêt de ce médicament ont été décrits dans la littérature [5–9]. Parmi les statines disponibles, la fréquence de PID était moins observée avec la rosuvastatine (1 sur 10 000) mais plus observée avec la simvastatine (4 sur 1 000) [2]. Peu de cas de pneumopathie interstitielle sous atorvastatine ont été publiés jusqu'ici [6,8]. L'objectif est de rapporter un cas rare de PID sous atorvastatine chez un malgache de 71 ans à haut risque cardiovasculaire et de présenter la démarche diagnostique au cours de cette PID médicamenteuse sous atorvastatine.

Observation

Il s'agit d'un homme malgache de 71 ans, enseignant chercheur retraité, avec antécédents d'hypertension artérielle (HTA) de grade III depuis 2007, d'un syndrome coronarien aigu avec thrombus intraventriculaire gauche en 2015, avec une angioplastie coronaire et pose de stent, d'une chirurgie d'anévrisme de l'aorte sous-rénale, partiellement thrombosée jusqu'aux niveaux des iliaques primitives en septembre 2023, d'une endartériectomie sur sténose carotidienne droite en octobre 2023 et d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Le patient était tabagique actif à 20 paquets années et sevré depuis 30 ans, sans autres expositions respiratoires environnementales. Le patient n'avait pas d'antécédents connus de néoplasie, ni de fibrose pulmonaire, ni de connectivite, ni d'antécédents familiaux de fibrose pulmonaire. Ses médicaments habituels étaient les suivants : péridopril, amlodipine, bisoprolol, indapamide, spironolactone, trimétazidine, rivaroxaban et atorvasta-

tine à 80 mg par jour depuis septembre 2023.

En novembre 2023, il était admis au service des urgences pour un tableau de dyspnée hypoxémiante d'installation subaiguë faisant suspecter une infection à SARS-Cov-2 motivant son transfert en maladies infectieuses. Devant l'absence d'argument infectieux et la négativité de la PCR Covid-19, le patient était transféré dans le service de pneumologie pour la suite de prise en charge.

L'examen physique à son admission en pneumologie objectivait un patient en assez bon état général, apyrétique, avec un indice de masse corporelle (IMC) à 20 kg/m². Sur le plan respiratoire, le patient présentait une toux et une dyspnée avec désaturation à 90 % sous 5 L/min d'oxygénothérapie, des râles crépitants secs type velcro à l'auscultation, sans hippocratisme digital. Le patient ne présentait pas de signes congestifs cardiaques, ni d'arthralgies, ni d'acrosyndrome, ni de lésions cutanées ni de symptômes de reflux gastro-oesophagien. Le scanner thoracique mettait en évidence : des réticulations intralobulaires au sein d'images en verre dépoli diffuses réalisant des images en crazy-paving, à prédominance centrale, bilatérales, atteignant tous les lobes, et des condensations lobaires inférieures droites (Figure 1).

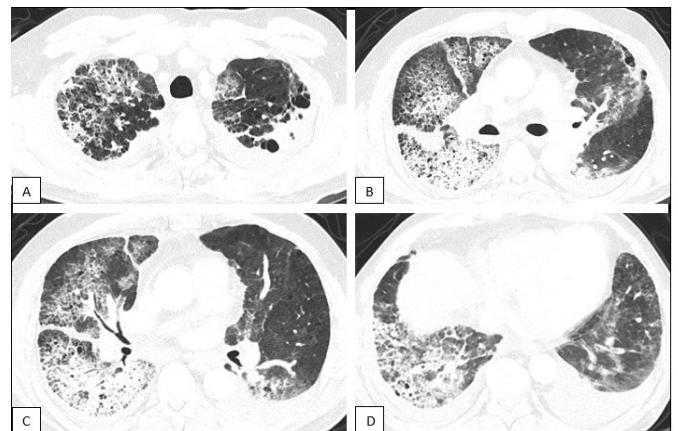


Figure 1. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant un aspect de pneumopathie interstitielle diffuse bilatérale. (A,B,C,D) Multiples réticulations intralobulaires au sein d'images en verre dépoli, à prédominance péri-bronchovasculaire, diffuse et bilatérales avec atteintes des lobes supérieurs, moyen et inférieurs. (C) Condensations alvéolaires lobaire inférieure droite. (D) Epaississements pleuraux

L'aspect scanographique était ainsi en faveur d'une pneumopathie interstitielle diffuse avec un profil de pneumopathie interstitielle non spécifique.

Devant le tableau clinico-radiologique, les hypothèses diagnostiques d'une décompensation d'une cardiopathie, d'une pneumopathie infectieuse, d'une néoplasie pulmonaire et d'une pneumopathie médicamenteuse étaient évoquées.

L'échodoppler cardiaque objectivait une cardiopathie

dilatée hypokinétique d'origine mixte avec FEVG préservée à 69% et pressions de remplissage normales, sans signes d'hypertension pulmonaire.

Sur le plan biologique, l'hémogramme montrait une hyperéosinophilie à $735 /\text{mm}^3$, la CRP était normale à 3 mg/L, la fonction rénale était conservée. Les bilans auto-immuns n'ont pas été réalisés. La sérologie VIH était négative. La fibroscopie bronchique n'objectivait pas de lésions endobronchiques. L'examen bactériologique et le GeneXpert MTB/Rif du lavage broncho-alvéolaire (LBA) étaient négatifs. La cytopathologie du LBA ne montrait pas de cellules néoplasiques. La gazométrie artérielle effectuée en air ambiant à son admission montrait une hypoxémie sévère à 38 mmHg, la PaCO₂ était à 36 mmHg.

La spirométrie réalisée à distance de l'épisode aiguë objectivait un profil ventilatoire mixte avec un rapport VEMS/CVF à 63% pour une CVF à 58% et un VEMS à 49%.

Après élimination des étiologies cardiaque, infectieuse et néoplasique, la pneumopathie médicamenteuse était fortement suspectée. Parmi les médicaments habituels pris par le patient, ceux qui étaient listés sur le site Pneumotox sont périndopril, atorvastatine, rivaroxaban.

L'atorvastatine était la plus suspectée d'où son arrêt. Devant l'insuffisance respiratoire aiguë sévère, l'introduction d'une corticothérapie systémique par du méthylprednisolone à 1 mg/kg/jour a été justifiée. L'évolution était favorable avec une amélioration rapidement progressive de la dyspnée, un sevrage définitif de l'oxygénothérapie après 8 semaines de traitements. La corticothérapie était poursuivie pendant 3 mois à des doses dégressives.

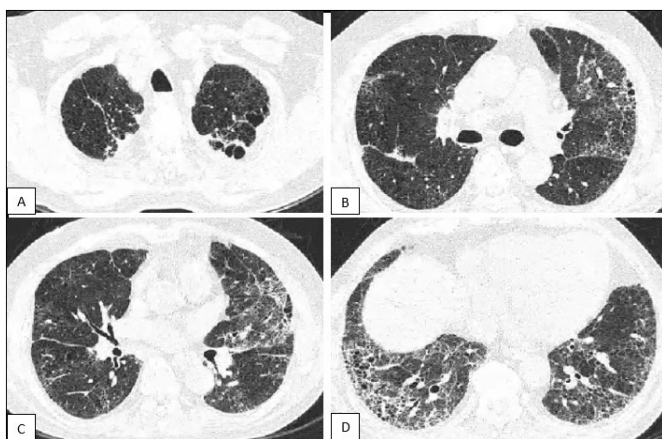


Figure 2. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant un aspect de fibrose pulmonaire séquellaire. (A, B, C) Régression des réticulations intralobulaires et des plages en verre dépoli. (D) Images en rayons de miel basal et sous-pleural droit

Le scanner de contrôle effectué après 2 mois montrait une amélioration importante des lésions scannographiques avec régression des plages en verre dépoli et des condensations alvéolaires des 2 champs pulmonaires, laissant place à de fines réticulations intralobulaires, l'apparition d'images en rayons de miel prédominant en sous-pleural basal droit et apical gauche évoquant une fibrose pulmonaire séquellaire, un épaississement pleural apical bilatéral (Figure 2). Devant les arguments clinico-radiologiques et l'amélioration après l'arrêt du médicament suspecté, le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse sous atorvastatine était retenu.

Discussion

Il s'agit d'un premier cas de PID sous atorvastatine rapporté à Madagascar. L'analyse de la séméiologie clinique, la compatibilité de la chronologie des signes cliniques et radiologiques de la pneumopathie avec la prise du médicament suspecté et enfin l'amélioration clinico-radiologique après arrêt de l'atorvastatine ont permis de confirmer ce diagnostic.

Etant donné le manque de plateaux techniques dans le pays, la numération cellulaire du LBA pour la mise en évidence d'une alvéolite lymphocytaire n'a pas pu être réalisée, faute de laboratoire. Ensuite, ni la biopsie transbronchique, ni la biopsie transpariétale n'ont été effectuées.

La pathogenèse des PID induites par les statines n'est pas clairement élucidée. Entre autres, l'association avec d'autres médicaments pourrait favoriser le développement d'une toxicité pulmonaire de l'atorvastatine comme rapportée pour la simvastatine [3]. Ensuite, le patient était un ancien fumeur. La prise de statines par les fumeurs est associée significativement à la survenue de PID avec un odds ratio à 1,60 [10].

Les manifestations cliniques des PID médicamenteuses sont non spécifiques. Elles surviennent de façon aiguë ou chronique [1]. Pour tous les cas cliniques rapportés sur les PID sous statines, les symptômes survenaient dans les mois et les années suivant leur administration [5–7]. Pour le présent cas, la symptomatologie survenait 2 à 3 mois après la prise des statines. Une large étude de cohorte effectuée par Saad *et al* n'avait trouvé aucune association entre l'exposition aux statines et la survenue de PID quelle que soit la durée d'exposition aux statines [4].

Le scanner thoracique joue un rôle important dans la démarche diagnostique des pneumopathies médicamenteuses pour l'évaluation des anomalies parenchy-

mateuses et la recherche d'autres étiologies [1]. Les PID d'origine médicamenteuse se présentent par une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) ou une pneumonie organisée ou des lésions alvéolaires diffuses ou une pneumopathie d'hypersensibilité [1]. Pour le cas présent, les lésions scannographiques étaient en faveur d'une PINS similairement au cas rapporté par Lantuejoul *et al* [7].

La Fleischner Society proposent 3 critères diagnostiques des PID médicamenteuses : l'apparition d'anomalies parenchymateuses au scanner thoracique, la relation temporelle entre les manifestations clinico-radiologiques et l'exposition au médicament en cause et l'exclusion d'autres causes de PID [1]. En effet, dans le présent cas, avant d'avoir retenu initialement le diagnostic de PID médicamenteuse, les étiologies cardiaques, infectieuses et néoplasiques étaient éliminées. La bronchoscopie permet d'exclure les étiologies infectieuses, l'hémorragie alvéolaire et la lymphangite carcinomateuse [1]. Par ailleurs, la présence d'une légère hyperéosinophilie permet de suspecter une PID médicamenteuse similairement dans le cas présent et celui rapporté par Lantuejoul *et al* [1,7].

Dans tous les cas et séries de cas rapportés, le diagnostic était confirmé par l'amélioration clinico-radiologique après arrêt des statines [5–9].

La place des glucocorticoïdes n'est pas assez codifiée dans la littérature. Les glucocorticoïdes sont largement utilisés pour le traitement des pneumopathies médicamenteuses notamment dans les cas sévères [1]. En effet, Veyrac *et al* avaient rapporté dans leur cas que l'arrêt seul de l'atorvastatine sans corticothérapie initiale n'avait pas permis d'obtenir une amélioration complète de la PID chez le patient [8]. Par ailleurs, l'administration de glucocorticoïdes seule sans arrêt des statines ne permet pas d'améliorer les symptômes comme rapporté par Liebhaber *et al* [5]. La poursuite des statines conduit à la réapparition et/ou à l'aggravation clinico-radiologique [6,7]. Deux cas de décès parmi les 6 patients ayant présenté une PID sous statines étaient rapportés par Walker *et al*, devant la poursuite des statines [6]. Pour le cas présent, malgré la gravité

clinique et l'étendue des lésions, l'arrêt précoce de l'atorvastatine a permis une amélioration spectaculaire rapide du patient.

Conclusion

La démarche diagnostique devant la suspicion d'une pneumopathie interstitielle diffuse médicamenteuse a consisté, en premier lieu, à éliminer les causes non médicamenteuses notamment infectieuses et tumorales et ensuite, explorer la sémiologie clinico-biologique et les résultats de l'imagerie et la compatibilité de la chronologie avec la prise du médicament suspecté. L'atorvastatine est imputée devant l'amélioration clinico-radiologique après son arrêt.

Références

1. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, *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;298(3):550-66.
2. Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, *et al*. Statins and Interstitial Lung Disease: A Systematic Review of the Literature and of Food and Drug Administration Adverse Event Reports. *Chest* 2008;134(4):824-30.
3. Jessurun NT, Drent M, Wijnen PA, *et al*. Role of Drug-Gene Interactions and Pharmacogenetics in Simvastatin-Associated Pulmonary Toxicity. *Drug Saf* 2021;44(11):1179-91.
4. Saad N, Camus P, Suissa S, *et al*. Statins and the risk of interstitial lung disease: a cohort study. *Thorax* 2013;68(4):361-4.
5. Liebhaber MI, Wright RS, Gelberg HJ, *et al*. Polymyalgia, hypersensitivity pneumonitis and other reactions in patients receiving HMG-CoA reductase inhibitors: a report of ten cases. *Chest* 1999;115(3):886-9.
6. Walker T, McCaffery J, Steinfert C. Potential link between HMG-CoA reductase inhibitor (statin) use and interstitial lung disease. *Med J Aust* 2007;186(2):91-4.
7. Lantuejoul S, Brambilla E, Brambilla C, *et al*. Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19(3):577-80.
8. Veyrac G, Cellerin L, Joliet P. Un cas de pneumopathie interstitielle rapporté sous atorvastatine (Tahor®) : synthèse des cas publiés sous statines. *Therapies* 2006;61(1):57-67.
9. Liscoët-Loheac N, André N, Couturaud F, *et al*. Une pneumopathie iatrogénique rapportée à la prise de pravastatine. *Rev Mal Respir* 2001;18(4):426.
10. Xu JF, Washko GR, Nakahira K, *et al*. Statins and pulmonary fibrosis: the potential role of NLRP3 inflammasome activation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(5):547-56.