

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

MANKIKIAN JULIE
Née le 21/03/81 à Clamart

Présentée et soutenue publiquement le 06/10/2011

Facteurs pronostiques des pneumopathies sévères à l'amiodarone

Président de Jury : Monsieur le Professeur DIOT Patrice
Membres du jury : Monsieur le Professeur PERROTIN Dominique
Monsieur le Professeur LEMARIÉ Étienne
Monsieur le Docteur MARCHAND-ADAM Sylvain
Madame le Docteur BEAU-SALINAS Frédérique
Monsieur le Docteur GUILLON Antoine

RÉSUMÉ

Introduction:

La mortalité au cours de la pneumopathie à l'amiodarone (PA) est fréquente. Les objectifs de cette étude rétrospective étaient de rechercher des facteurs pronostiques de la PA.

Méthode:

Nous avons étudié dans 34 dossiers de patients ayant présenté une PA sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$) diagnostiquée au CHU de Tours entre janvier 2000 et août 2010, les paramètres cliniques (âge, sexe, IMC, tabac), la prise médicamenteuse antérieure (amiodarone, sartan et IEC), les comorbidités, les symptômes (fièvre, toux, douleur thoracique et score NYHA), les paramètres biologiques (NFS, CRP, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et LBA), les paramètres scannographiques (scores de verre dépoli et de condensation alvéolaire, signes de fibrose) et la prise en charge thérapeutique.

Résultats :

Treize patients (38%) étaient décédés 16 jours [4 à 64 jours] après leur admission. En comparant avec les patients ayant survécus, les patients décédés avaient des durées de traitement pré hospitalier par amiodarone plus courtes (11 mois [2 à 60 mois] versus 33 mois [6 à 120 mois] $p=0,02$) ; les symptômes étaient d'installation plus rapide (12 jours [1 à 90 jours] versus 30 jours [8 à 240 jours] avant l'hospitalisation, $p=0,03$) ; l'hypoxémie initiale était plus profonde ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à 79 mmHg [43 à 219 mmHg] versus 209 mmHg [39 à 295 mmHg], $p=0,04$) et le score de verre dépoli était plus élevé (20 [19;23] ($n=10$) versus 18 [14;24] ($n=14$), $p=0,05$) avec prédominance des opacités aux apex. La $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était inversement corrélée au score de verre dépoli ($\text{Rho}=-0,537$ $p=0,01$). Il n'y avait pas de différence concernant la prise en charge thérapeutique entre les 2 groupes.

Conclusion :

La mortalité des PA sévère pourrait être liée à la rapidité d'installation et à l'étendue des lésions pulmonaires.

Mots clés : pneumopathie à l'amiodarone, facteurs pronostiques, score tomodensitométrie, pneumopathie interstitielle, toxicité pulmonaire.

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord Sylvain Marchand-Adam pour sa disponibilité et ses encouragements constants qui m'ont permis d'aller de l'avant tout au long de mon internat et ont été une aide précieuse à la rédaction de ce travail.

Je remercie les Professeurs Diot et Perrotin pour leurs enseignements mais aussi et surtout pour la bienveillance et la confiance dont ils ont fait preuve à mon égard.

Merci enfin à mes parents et à Nicolas pour leur soutien quotidien et pour tant d'autres choses.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
POPULATION ET MÉTHODE	7
Population.....	7
Paramètres cliniques.....	8
Tomodensitométrie thoracique.....	8
Endoscopie bronchique et lavage broncho alvéolaire.....	9
Analyse statistique.....	9
RÉSULTATS	10
Caractéristiques démographiques.....	10
Présentation clinique initiale.....	12
Caractéristiques biologiques, bactériologiques, données du LBA.....	13
Caractéristiques tomodensitométriques.....	14
Prise en charge thérapeutique.....	17
DISCUSSION	18
Diagnostic de PA.....	18
Facteurs pronostiques.....	19
CONCLUSION	11
BIBLIOGRAPHIE	22

INTRODUCTION

La toxicité pulmonaire est la 3^{ème} toxicité la plus fréquente, de l'amiodarone, après les dysthyroïdies et les atteintes cutanées, mais surtout une des plus graves. Elle concerne 1 à 17% des patients traités ¹ avec probablement un effet dose dépendant même si cette toxicité peut aussi survenir pour les faibles posologies (200mg/j) ^{2,3}.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont mis en cause ^{4, 5, 6, 7, 8, 9} : Une toxicité directe ou « phospholipidose » liée aux caractéristiques amphiphiliques de l'amiodarone et de son métabolite la N-deséthylamiodarone qui s'accumulent dans les tissus à haut contenu lipidique (thyroïde, foie, cerveau, cornée, poumon). L'amiodarone se concentre au sein des lysosomes et inhibe la phospholipase lysosomale et donc le catabolisme des phospholipides aboutissant à une thésaurismose phospholipidique. Cette surcharge lipidique s'exprime dans le poumon par la présence de macrophages spumeux, non spécifiques, également retrouvés dans certaines maladies héréditaires du lysosome (Maladies de Niemann-Pick et de Fabry) ou avec d'autres molécules amphiphiles (tamoxifène). Ces cellules spumeuses peuvent également être retrouvées chez les patients traités par amiodarone sans pneumopathie suggérant qu'elles sont essentiellement le témoin de l'imprégnation par l'amiodarone. Le grand volume de distribution et la $\frac{1}{2}$ vie longue (30 à 108 jours) explique que l'effet thérapeutique et que l'effet toxique de ce médicament peut perdurer jusqu'à plusieurs mois après son arrêt. L'autre mécanisme physiopathologique suspecté est une toxicité indirecte en rapport avec un mécanisme immuno-allergique, suggérée par une infiltration lymphocytaire CD8 évoquant une pneumopathie d'hypersensibilité^{10, 11, 12, 13}.

Plusieurs facteurs de risque de développer une pneumopathie à l'amiodarone (PA) ont été mis en évidence tels qu'une dose cumulée élevée, une posologie > 400 mg/j, un traitement de plus de 2 mois, un âge avancé, une pathologie pulmonaire pré existante, une chirurgie thoracique ou non thoracique, l'utilisation d'une FiO₂ élevée ^{11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20}. Cependant à notre connaissance, aucune étude n'a évalué les facteurs de risque de mortalité au cours de la PA.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer les facteurs pronostiques chez les patients développant une PA sévère à partir de l'étude rétrospective de dossiers.

La notion de PA sévère était définie par un rapport PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg.

POPULATION ET MÉTHODE

Population

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée dans les services de pneumologie et de réanimation médicale du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours.

Nous avons sélectionné rétrospectivement, à partir du codage PMSI, les dossiers de 88 patients ayant été hospitalisés entre janvier 2000 et décembre 2010 pour une pneumopathie aigue médicamenteuse (Figure 1).

Après analyse des dossiers médicaux, 42 dossiers de patients étaient exclus d'emblée car les patients n'étaient pas connu pour avoir reçu, au moment ou dans les mois précédant l'hospitalisation, un traitement par amiodarone. Sur les 46 dossiers sélectionnés de patients traités par amiodarone et présentant une pneumopathie, 12 ne pouvaient être retenus du fait : de données insuffisantes pour conclure au diagnostic, de forme de pneumopathie chronique à l'amiodarone ou de forme de pneumopathie à l'amiodarone d'évolution aigue ou subaigüe mais ne répondant pas aux critères de sévérités définis pour notre étude ($PaO_2/FiO_2 < 300 \text{ mmHg}$).

Nous avons retenu 34 dossiers de patients répondant aux critères de pneumopathie à l'amiodarone (PA) sévère. Les critères diagnostics étaient a/la prise d'amiodarone au moment du diagnostic, b/un tableau clinique d'insuffisance respiratoire aigue avec rapport $PaO_2/FiO_2 < 300 \text{ mmHg}$ à l'admission, c/un infiltrat bilatéral sur la radiographie pulmonaire ou sur le scanner thoracique et d/l'absence d'arguments cliniques ou paracliniques pour un autre diagnostic expliquant la détresse respiratoire aigue (œdème pulmonaire cardiogénique, infection, autre pneumopathie médicamenteuse). L'amélioration des symptômes à l'arrêt de l'amiodarone spontanément ou après une corticothérapie était considérée comme un argument supplémentaire en faveur du diagnostic.

En accord avec la législation française, un consentement éclairé et l'accord d'un comité d'éthique ne sont pas indispensables pour une étude rétrospective de recueil de données correspondant à la pratique courante. Cependant, l'accord du comité d'éthique de la

Société Pneumologie de Langue Française a été obtenu (CEPRO 2011-031). Les données étaient anonymisées et compilées en accord avec les recommandations de la Commission Nationale Informatique et Liberté.

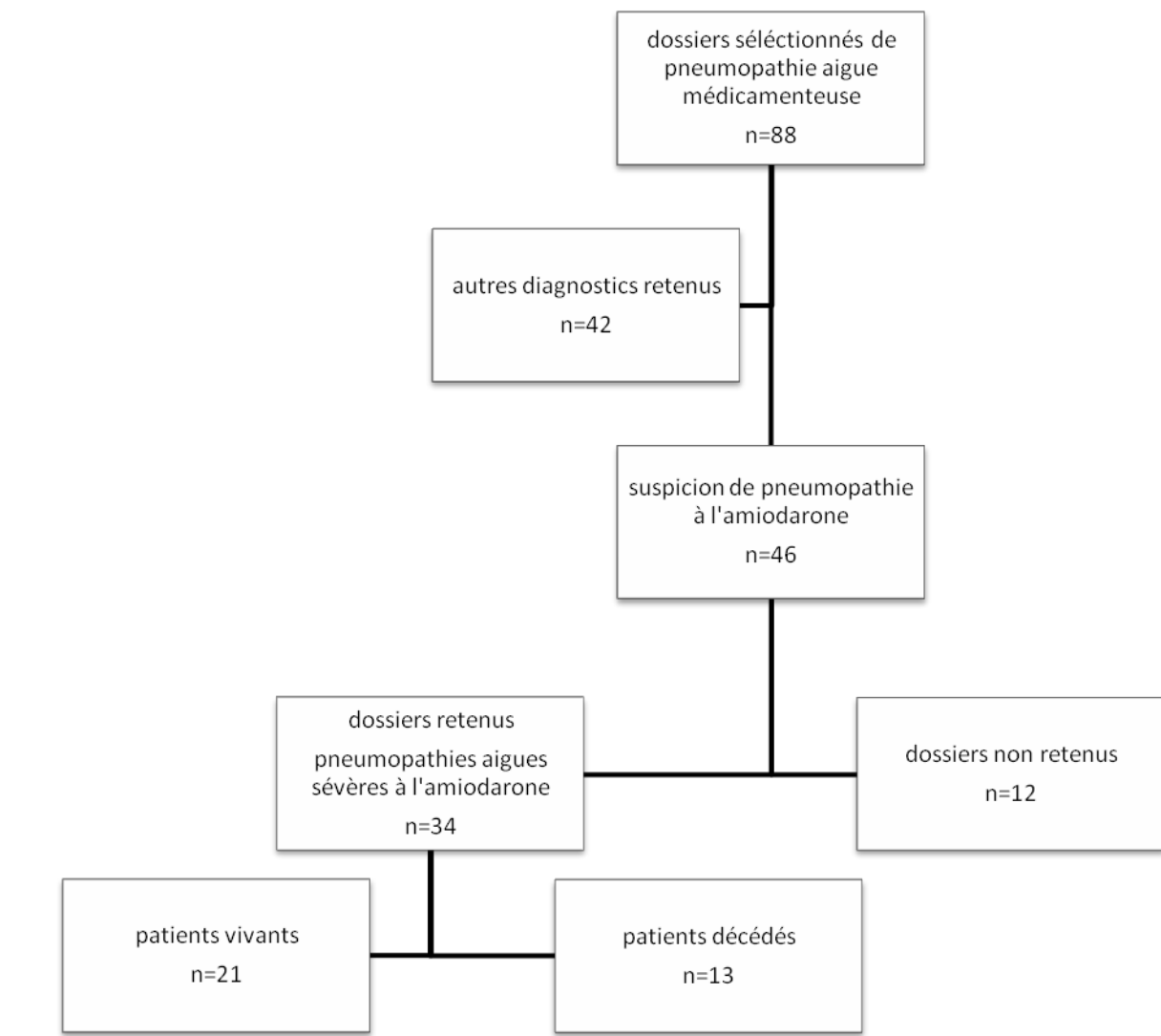


Figure 1= diagramme de distribution des patients.

Paramètres cliniques

Pour chaque patient étaient recueillis l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la durée de traitement par amiodarone avant l'hospitalisation, la dose cumulée d'amiodarone, la prise d'un traitement inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (IEC ou ARA II), le délai entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation, le délai entre l'hospitalisation et le diagnostic, les symptômes cliniques (toux, fièvre, dyspnée avec le score NYHA, hémoptysie), les paramètres biologiques (rapport PaO₂/FiO₂, leucocytes, polynucléaires neutrophiles, CRP, LDH, TSH, BNP, bactériologie, lavage bronchoalvéolaire), l'admission en réanimation, les modalités de traitement (ventilation mécanique, corticothérapie, posologie).

La FiO₂ était obtenue chez les patients ventilés (intubés ou sous ventilation non invasive) par relevé de la valeur réglée sur le ventilateur au moment de la gazométrie artérielle d'admission et chez les non ventilés elle était extrapolée en fonction du débit d'oxygène et du mode d'administration (lunettes, masque moyenne concentration, masque haute concentration) selon des abaques.

Les patients étaient repartis en deux groupes selon la survie.

Tomodensitométrie thoracique

La tomodensitométrie (TDM) thoracique a été réalisée en coupes millimétriques chez 24 patients. Les données TDM étaient recueillies simultanément par un radiologue expérimenté en imagerie thoracique (Dr Olivier FAVELLE) et un pneumologue (Dr Sylvain MARCHAND-ADAM), en aveugle par rapport aux données cliniques, biologiques et fonctionnelles. Les deux observateurs ont établi facilement un consensus concernant la quantification des lésions selon une méthode décrite précédemment ²¹. Brièvement, une évaluation semi quantitative des opacités en verre dépoli et des condensations alvéolaires était réalisée sur 3 niveaux de coupe représentatifs de l'ensemble du poumon. Ces aspects étaient quantifiés séparément dans 6 aires du poumon définies comme suivant : la zone supérieure au niveau de la crosse de l'Aorte ; le niveau moyen

comme la zone du tronc de l'artère pulmonaire et la zone inférieure comme la zone au niveau des veines pulmonaires inférieures. L'intensité des opacités était évaluée de manière semi quantitative 0 = aspect normal, 1 = moins de 25% de verre dépoli et condensations alvéolaires, 2 = verre dépoli et condensation alvéolaire entre 25 et 50%, 3 = verre dépoli et condensation alvéolaire entre 50 à 75%, et 4 = verre dépoli et condensation alvéolaire supérieur à 75% sur l'ensemble du parenchyme pulmonaire (total : 0 à 24). La présence de lésions évocatrices de fibrose pulmonaire (rayon de miel, bronchectasies de traction, distorsion de scissure) et d'un épanchement pleural était également notée.

Endoscopie bronchique et lavage broncho alvéolaire :

Une endoscopie bronchique avait pu être réalisée chez 25 patients, comportant un LBA exploitable sur le plan cytologique chez 21 d'entre eux. Les 4 patients restant présentaient des prélèvements contaminés considérés comme des aspirations bronchiques. Les données du LBA ont été relues par deux cytologistes (Dr Cécilia ROUSSELOT-DENIS et Dr Bénédicte CORMIER). Les formules ont été relues sur frottis pour les examens réalisés entre 2004 et 2008 et sur spots (centrifugation) pour les examens réalisés après 2008. L'aspect des macrophages était évalué systématiquement. Pour les 25 patients l'analyse bactériologique sur le LBA ou sur l'aspiration bronchique était stérile.

Analyse statistique

Les résultats étaient exprimés en médiane [minimal ; maximal]. Le test de Mann Whitney était utilisé pour comparer le groupe des patients décédés à celui des patients survivants en analysant les données cliniques et para cliniques recueillies ainsi que les caractéristiques de la tomodensitométrie thoracique. Un test de chi 2 ou un test de Fischer étaient utilisés pour l'analyse des données nominatives. La corrélation entre la PaO₂/FiO₂ et les scores radiologiques était réalisée avec un test de Spearman. Un $p \leq 0,05$ était considéré comme significatif.

RÉSULTATS

Nous avons sélectionné 34 dossiers de patients présentant des critères diagnostics de probable PA sévère sur les 88 dossiers étudiés. Nous avons réparti ces 34 patients en 2 groupes selon leur survie.

Caractéristiques démographiques (Tableau 1):

Treize patients (38%) étaient décédés au cours de leur hospitalisation, au 16ème jour en médiane [4 à 64 jours après leur admission]. Vingt un patients étaient sortis vivant de l'hôpital de Tours.

L'amiodarone avait été prescrite chez ces patients pour un trouble du rythme supra ventriculaire (AC/FA) chez 33 d'entre eux et pour AC/FA associée à des épisodes de tachycardie ventriculaire post infarctus du myocarde chez le dernier patient. Chez les patients décédés comparés aux patients survivants, la dose cumulée d'amiodarone était plus faible (58 g [12 ; 257g] contre 154 g [30 ; 720g], $p=0,01$), la durée de traitement plus courte (11 mois [2 ; 60 mois] contre 33 mois [6 ; 120 mois], $p=0,02$)

Il n'y avait pas de différence entre le groupe des patients décédés et celui des patients survivants en terme d'âge, de sexe ratio, d'indice de masse corporelle, de comorbidités pulmonaires (tabagisme, insuffisance respiratoire chronique sous jacente) ou cardiaques. La prise d'IEC ou d'ARA II semblait être plus fréquente chez les patients survivants, sans que nous n'ayons mis en évidence de différence statistiquement significative ($p=0,07$).

Tableau 1 : caractéristiques démographiques de la population étudiée

	Patients vivants n=21	Patients décédés n=13	P
âge, ans	81 [71 ; 93]	83 [71 ; 94]	0,63
Sexe ratio H/F	1,6	1,2	0,88
IMC, Kg/m ²	23 [18 ; 30]	26 [20 ; 31]	0,64
Tabac, n (%)			0,75
Fumeur actif	6 (29%)	5 (38%)	
Ex fumeur	12(57%)	1 (8%)	
Non fumeur	3(14%)	7 (54%)	
Comorbidité			
I cardiaque (n=22)	3 (23%)	5 (55%)	0,27
PAPs >45 mmHg (n=21)	6 (46%)	5 (62%)	0,76
Dose totale d'amiodarone cumulée, g	154 [30 ; 720]	58 [12 ; 257]	0,01
Durée de traitement par amiodarone, mois	33 [6 ; 120]	11 [2 ; 60]	0,02
Prise d'IEC/ARAII, n(%)	16 (76%)	6 (46%)	0,07
Délai entre début symptômes et hospitalisation, j	30 [8 ; 240]	12 [1 ; 90]	0,03
Délai entre hospitalisation et diagnostic PA , j	3 [0 ; 12]	3 [1 ; 10]	0,95

Présentation clinique initiale (Tableau 2) :

La symptomatologie respiratoire était d'installation plus rapide chez les patients décédés comparée aux patients survivants (12 jours [1 ; 90] contre 30 jours [8 ; 240 jours], $p=0,03$).

Les patients présentaient tous un tableau d'insuffisance respiratoire aigue avec une dyspnée évaluée à un stade III ($n=6$) ou à un stade IV ($n=28$) selon l'échelle NYHA. Les patients survivants avaient tendance à avoir une dyspnée moins sévère à l'admission par rapport aux patients décédés ($p=0,07$). La symptomatologie était identique dans les deux groupes (fièvre, altération de l'état générale, toux, expectoration, hémoptysie et douleur thoracique).

L'examen clinique retrouvait systématiquement des râles crépitants.

Tableau 2 : caractéristiques cliniques de la population étudiée.

	Patients vivants n=21	Patients décédés n=13	P
Dyspnée NYHA, n (%)			0,07
Classe III	6 (29%)	0 (0%)	
classe IV	15 (71%)	13 (100%)	
Fièvre, n (%)	15 (71%)	8 (61%)	0,83
Toux, n (%)	17 (81%)	7 (54%)	0,13
expectoration, n (%)	11 (52%)	5 (38%)	0,50
hémoptysie, n (%)	1 (5%)	2 (15%)	0,999
douleur thoracique, n (%)	3 (14%)	3 (23%)	0,64
AEG, n (%)	16 (76%)	10 (77%)	0,63

Caractéristiques biologiques, bactériologiques, données du LBA (Tableau 3):

Biologiquement on retrouvait un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose et élévation de la CRP. Les LDH sanguins (1,4N [1 ; 4N]) lorsqu'ils étaient dosés étaient le plus souvent élevés, il n'y avait pas de perturbation du bilan hépatique ni du bilan thyroïdien chez la plupart des patients. En dehors d'un rapport PaO₂/FiO₂ initial plus bas chez les patients décédés ($p < 0,05$), aucun autre paramètre biologique sanguin évalué n'était prédictif de mortalité.

Concernant les données du LBA réalisé lors de la fibroscopie bronchique (tableau 3), une hypercellularité et la présence de macrophages spumeux étaient notées. Les patients décédés présentaient dans leur LBA moins de lymphocytes en pourcentage que les patients survivants ($p = 0,03$). Il n'y avait pas de différence retrouvée entre le groupe des patients survivants et le groupe des patients décédés en termes de cellularité, de présence d'une hémorragie intra alvéolaire (HIA), de signe de dommage alvéolaire et de nombre de macrophages spumeux.

Tous les prélèvements bactériologiques (per fibroscopiques, hémocultures, antigènes urinaires) étaient stériles.

Tableau 3 : caractéristiques biologiques et données du LBA.

	Patients vivants n=21	Patients décédés n=13	P
PaO ₂ /FiO ₂ initial, mmHg	209 [39 ; 295]	79 [43 ; 219]	0,03
Leucocytes sanguin, G/l	12 [8 ; 33]	13 [8 ; 38]	0,56
polynucléaire neutrophile sanguin, G/l	10 [5 ; 30]	11,5 [6 ; 35]	0,52
CRP, mg/ml (n=29)	131 [3 ; 364]	141 [61 ; 275]	0,74
LBA, n (%)	N=14 (67%)	n=5 (38%)	0,21
Cellularité, 10 ³ /ml	175 [50 ; 374]	282 [120 ; 1090]	0,45
Macrophage, %	38 [6 ; 95]	28 [10-94]	0,96
Lymphocyte, %	15 [4 ; 83]	4 [1 ; 20]	0,03
PNN, %	13 [0 ; 83]	65 [2 ; 90]	0,12
PNEo, %	0 [0 ; 12]	0 [0 ; 4]	0,51

Caractéristiques tomodensitométriques (Tableau 4):

Une TDM thoracique a été réalisée chez 14 des patients survivants (66%) et chez 10 des patients décédés (76%). L'examen était réalisé dans les 4 à 5 jours suivant le début de l'hospitalisation dans les 2 groupes (p=0,92).

Tous les patients présentaient la coexistence d'opacités en verre dépoli et de condensations alvéolaires diffuses et bilatérales (figure 2a et 2b). Chez les patients décédés et en comparant aux patients survivants, le score total de verre dépoli et de condensation alvéolaire était élevé (20 [19 ; 23] contre 18 [14 ; 24], p=0,05), avec une prédominance des opacités aux apex (7 [6 ; 9] contre 6 [3 ; 8], p=0,03). (figure 2b).

Le rapport PaO₂/FiO₂ initial était inversement corrélé au score de verre dépoli et de condensation alvéolaire (Rho=-0,537 p=0,01).

D'autres anomalies ont été analysées et notamment la présence d'adénopathies, d'un épanchement pleural, d'épaississements des septas interlobulaires, de réticulations intralobulaires, d'atténuations de densité lobulaires, de lésions de fibrose pulmonaire (rayon de miel, bronchectasies de traction et distorsions de scissures), sans qu'aucune différence n'ai pu être mise en évidence entre les 2 groupes.

Tableau 4 : caractéristiques tomодensitométriques.

Scanners	Patients vivants n=14	Patients décédés n=10	p
Délai d'obtention du scanner, j	4 [1 ; 35]	5 [1 ; 13]	0,92
Score de verre dépoli et condensations :			
zone supérieure	6 [3 ; 8]	7 [6 ; 9]	0,03
zone moyenne	7 [4 ; 8]	7 [6 ; 8]	0,12
zone inférieure	7 [3 ; 8]	6 [3 ; 8]	0,34
Total (sur 24 points)	18 [14 ; 24]	20 [19 ; 23]	0,05
Gradient (sup-inf)	-1 [-5 ; 4]	2 [-2 ; 6]	0,05
Épaississements des septas interlobulaires, n (%)	10 (71%)	7 (70%)	0,99
Réticulations intralobulaires, n (%)	13 (93%)	7 (70%)	0,27
« Crazy paving » , n (%)	11 (78%)	8 (80%)	0,99
Atténuations de densité lobulaire, n (%)	12 (86%)	9 (90%)	0,99
Lésions de fibrose pulmonaire :			
Rayon de miel, n (%)	1 (7%)	1 (1%)	0,99
Bronchectasies de traction, n (%)	9 (64%)	4 (4%)	0,40
Distorsion des scissures, n (%)	4 (28%)	0 (0%)	0,11

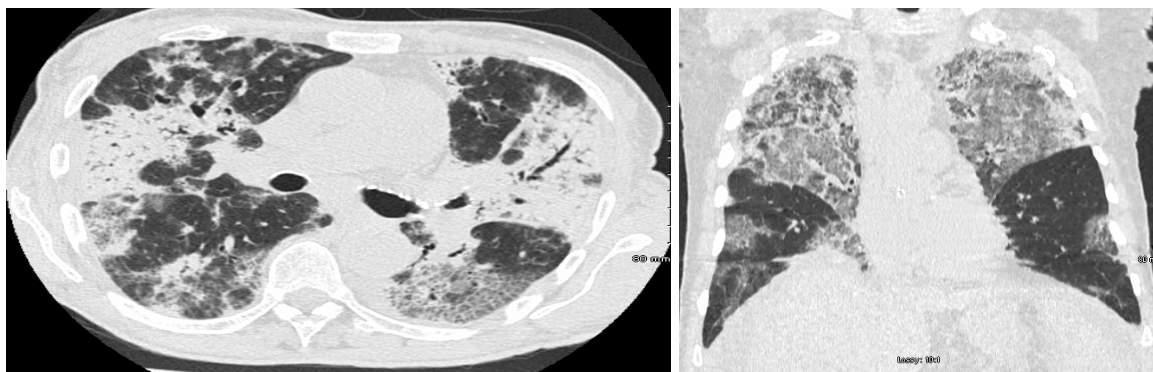


Figure 2 : TDM thoracique représentatif, en coupe axiale (Fig. 2a) et en coupe sagittale (Fig. 2b) avec condensations alvéolaires associées à des opacités en verre dépoli bilatérales diffuses d'un patient décédé d'une pneumopathie aigue à l'amiodarone.

Prise en charge thérapeutique (tableau 5):

Il y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant l'admission en réanimation et la nécessité ou non d'une ventilation mécanique. Les patients recevaient tous une antibiothérapie probabiliste avec parfois l'adjonction d'un traitement à visée cardiaque (diurétiques de l'anse) les premiers jours sans qu'il n'y ait de différence dans les 2 groupes de patients.

L'hypothèse d'une pneumopathie à l'amiodarone était évoquée avec un délai médian de 3 jours après l'admission pour les 2 groupes. Le traitement par amiodarone était systématiquement arrêté dès que le diagnostic était évoqué. Devant la gravité du tableau initial, une corticothérapie était instituée chez 88% des patients, avec un délai médian de 3 jours après l'admission, à la dose médiane de 1 mg/kg équivalent prednisone sans différence entre les deux groupes.

Tableau 5 : prise en charge thérapeutique.

Prise en charge thérapeutique	Patients vivants n=21	Patients décédés n=13	P
Hospitalisation en USI, n (%)	13 (62%)	8 (61%)	0,999
Intubation/ventilation, n (%)	8 (38%)	7 (54%)	0,59
Délai entre hospitalisation et début corticothérapie, j	3 [0 ; 12]	3 [1 ; 30]	0,59
Instauration de CT, n (%)	18 (86%)	12 (93%)	0,87
Dose de corticoïdes, mg/kg équivalent prednisone	1 [1 ; 4]	1 [0,3 ; 6]	0,92

USI : unité de soins intensif ; CT : corticoïde

DISCUSSION

Dans notre étude, la rapidité d'installation du tableau clinique, la gravité initiale (PaO₂/FiO₂), l'étendue des lésions pulmonaires et la prédominance aux apex du verre dépoli et des condensations alvéolaires étaient des facteurs de mauvais pronostic de la PA.

Diagnostic de pneumopathie à l'amiodarone :

La difficulté réside dans le diagnostic de PA car il n'existe pas de test clinique, fonctionnel, radiologique ou biologique permettant de poser le diagnostic avec certitude. Certains auteurs ont donc proposé des critères diagnostiques de PA ^{10, 22, 23} tenant compte de paramètres cliniques, fonctionnels, radiographiques, cytologiques voir anatomopathologiques et d'évolutivité à l'arrêt du traitement, critères que nous avons repris chez nos patients en dehors des données fonctionnelles et anatomopathologiques que nous ne possédions pas.

Le diagnostic de PA chez nos 34 patients reposait sur les critères pharmacologiques d'imputabilité extrinsèque: la toxicité pulmonaire de l'amiodarone est un effet secondaire connu faisant l'objet depuis 1980 ²⁴ de nombreuses publications. Les critères d'imputabilité intrinsèque étaient : 1/ Tous les patients recevaient de l'amiodarone au moment de l'apparition des symptômes ; 2/ Les présentations cliniques des PA dans

notre étude étaient identiques à certaines PA (environ 40% des cas) décrites dans la littérature ²⁵ et associaient de la fièvre avec altération de l'état général, dyspnée, toux, et douleurs basithoraciques avec des épanchements pleuraux mimant une pneumopathie infectieuse ; 3/ Aucun des 34 patients que nous avons sélectionné n'avait un autre diagnostic plus probable que celui de PA : aucun n'avait de prélèvement microbiologique positif ou d'amélioration sous une antibiothérapie probabiliste qui aurait fait suspecter une pneumopathie infectieuse sévère, bien que 8 patients/34 avaient un antécédent d'insuffisance cardiaque, aucun n'avait de signe clinique d'insuffisance cardiaque aiguë ou d'amélioration après mise en route de diurétique qui auraient fait évoquer un œdème pulmonaire cardiogénique. Le calcul du score d'imputabilité intrinsèque ²⁶ rendait donc le diagnostic de pneumopathie à l'amiodarone chez nos patients vraisemblable (n=13, patients décédés) voir très vraisemblable (n=21, patient survivants).

Facteurs pronostiques

Nous retrouvons une mortalité de 38% au cours des PA sévères dans notre hôpital. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature retrouvant pour les PA compliquées de syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) une mortalité pouvant aller jusqu'à 50% ⁵.

Alors qu'une dose cumulée élevée est un facteur de risque d'apparition de PA, nous trouvons chez les patients décédés de PA des durées de traitement plus courtes et des doses cumulées plus faibles. Cela a été observé dans les services de chirurgie cardiaque en post opératoire après traitement intra veineux d'amiodarone en prévention des troubles du rythme péri opératoire ^{5, 15}. Ces observations de décès précoces pourraient être en faveur d'une réaction immuno-allergique contre l'amiodarone ou ses métabolites au cours des PA sévères.

Nous avons retrouvé une hypercellularité avec une répartition cellulaire dans le LBA extrêmement variable entre les individus. Les macrophages spumeux, considérés comme un marqueur d'imprégnation en amiodarone et non comme un effet toxique ¹¹ étaient en quantité variable et n'étaient pas prédictifs de mortalité dans notre étude. La lymphocytose était plus faible dans le groupe des patients décédés par rapport au groupe des patients survivants. Nous n'expliquons pas dans l'hypothèse d'un mécanisme immuno-allergique la plus faible lymphocytose chez les patients les plus graves mais

cela pourrait expliquer en partie une moindre réponse aux thérapeutiques anti-inflammatoires.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la présentation radiologique initiale des pneumopathies à l'amiodarone ^{27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}. Les lésions principalement retrouvées dans la littérature comme dans notre étude sont des lésions non spécifiques de syndrome alvéolaire associant des opacités en verre dépoli et des plages de condensation alvéolaire. Ces opacités alvéolaires auraient une densité élevée liée au dépôt d'amiodarone riche en iode ^{29, 32, 34}. Dans notre étude rétrospective, les mesures de densité n'étaient pas exploitables en raison d'importantes variabilités chez un même patient entre les différentes zones de condensations alvéolaires, et entre les patients selon la réalisation d'une injection ou pas de produit de contraste iodé. De plus, la toxicité pulmonaire liée à l'amiodarone n'est pas seulement en rapport avec un dépôt pulmonaire de l'amiodarone mais est aussi liée à des phénomènes immuno-allergiques et l'absence d'opacités à haute densité ne peut donc pas exclure formellement le diagnostic ³⁵. Nous retrouvons une corrélation entre l'étendue des opacités alvéolaires et la baisse du rapport PaO₂/FiO₂. L'importance de corrélations entre l'étendue des lésions TDM et les scores de sévérité (LIS score) comportant notamment l'évaluation du rapport PaO₂/FiO₂ ou entre les opacités TDM et la mortalité avait déjà été mise en évidence au cours des SDRA en USI ^{36, 37, 38}. L'atteinte des apex plus importante chez les patients décédés dans notre étude est possiblement le témoin de l'étendu de l'atteinte pulmonaire et va donc dans le sens des données de la littérature. Nous retrouvons dans notre étude, les autres opacités TDM habituellement observées au cours des PA ^{8, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 39, 40} telles que des réticulations avec parfois un aspect de crazy-paving, les épaississements des septas inter lobulaires et les épanchements pleuraux et des signes de fibrose pulmonaire (rayon de miel et bronchectasies de traction). Mais aucune de ces autres opacités ne semble dans notre étude corrélée à la sévérité de la PA.

Les recommandations françaises actuelles préconisent, une corticothérapie chez les patients les plus graves ou en cas d'absence d'amélioration après l'arrêt de l'amiodarone ⁹. Dans notre étude, les patients présentaient tous des tableaux d'insuffisance respiratoire aigue sévère. L'amiodarone a été arrêté chez tous les patients et 88% (30 patients) ont reçu une corticothérapie. Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de ce traitement sur la survie. Nous n'avons pas non plus retrouvé d'impact sur la mortalité

concernant la prise en charge thérapeutique (dose et rapidité d'initiation des corticoïdes, hospitalisation en réanimation, ventilation mécanique). Nous avons observé que les patients traités par inhibiteur du système rénine angiotensine tendent à avoir un moindre risque de mortalité. Quelques auteurs rapportent un effet protecteur des inhibiteurs du système rénine angiotensine au cours de la PA. *In vitro*, l'apoptose des cellules épithéliales alvéolaires induite par l'amiodarone est augmentée en présence d'angiotensine II et limitée par les antagonistes du système rénine angiotensine ⁴¹. Une étude prospective serait indispensable pour confirmer cette observation

CONCLUSION

A notre connaissance, nous montrons pour la première fois que la rapidité d'installation du tableau clinique, qu'un rapport initial PaO₂/FiO₂ bas, que l'étendue des lésions pulmonaires et que la prédominance aux apex du verre dépoli et des condensations sont des facteurs de mauvais pronostic dans la PA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. JAMA 2007; 298 (11): 1312-22
2. Ott MC, Khoor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. Chest 2003; 123 (2): 646-51
3. Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, Hagiwara N, Kasanuki H. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. Circ J 2007; 71 (10): 1610-6
4. Anderson et Borlak. Drug-induced phospholipidosis. FEBS Lett 2006 ; 580 (23) : 5533-40
5. Ashrafian H, Davey P. Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU?. Chest 2001; 120 (1) : 275-82
6. Bedrossian CW, Warren CJ, Ohar J, Bhan R. Amiodarone pulmonary toxicity: cytopathology, ultrastructure, and immunocytochemistry. Ann Diagn Pathol 1997 ; 1 (1) : 47-56
7. Martin et Rosenow. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 2). Chest 1988 ; 93 (6) : 1242-8
8. Papiris SA, Triantafillidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. Drug Saf 2010; 33 (7): 539-58
9. Vinsonneau U, André V, Brondex A, André M, Gondon P, Arles F, Quiniou G. Pneumopathie à l'amiodarone : physiopathologie et diagnostic. Arch Mal Coeur Vaiss 2008;14 : 17-19

10. Coudert B, Bailly F, Lombard JN, Andre F, Camus P. Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. *Chest* 1992 ; 102 (4) :1005-12
11. Martin WJ et Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). *Chest* 1988; 93 (5): 1067-75
12. Nicolet-Chatelain G, Prevost MC, Escamilla R, Miguères J. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Immunoallergologic tests and bronchoalveolar lavage phospholipid content. *Chest* 1991; 99 (2) : 363-9
13. Ohar JA, Jackson F, Dettenmeier PA, Bedrossian CW, Tricomi SM, Evans RG. Bronchoalveolar lavage cell count and differential are not reliable indicators of amiodarone-induced pneumonitis. *Chest* 1992; 102 (4): 999-1004
14. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(1):20-9
15. Argyriou M, Hountis P, Antonopoulos N, Mathioudaki M. Acute fatal post-CABG low dose amiodarone lung toxicity. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007 ; 15 (6) : 66-8
16. Dimopoulou I, Marathias K, Daganou M, Prapas S, Stavridis G, Khoury M, Geroulanos S, Cokkinos DV. Low-dose amiodarone-related complications after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 114 (1): 31-7
17. Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ; 66 (1) : 82-87
18. Kudenchuk PJ, Pierson DJ, Greene HL, Graham EL, Sears GK, Trobaugh GB. Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 1984; 86 (4): 541-8
19. Saussine M, Colson P, Alauzen M, Mary H. Postoperative acute respiratory distress

syndrome. A complication of amiodarone associated with 100 percent oxygen ventilation. *Chest* 1992; 102 (3): 980-1

20. Mieghem WV, Coolen L, Malysse I, Lacquet LM, Deneffe GJ, Demedts MG. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest* 1994; 105 (6): 1642-5

21. Marchand-Adam S, El Khatib A, Guillon F, Brauner MW, Lamberto C, Lepage V, Naccache JM, Valeyre D. Short- and long-term response to corticosteroid therapy in chronic beryllium disease. *Eur Respir J* 2008; 32 (3) : 687-93

22. Magro SA, Lawrence EC, Wheeler SH, Krafchek J, Lin HT, Wyndham CR. Amiodarone pulmonary toxicity: prospective evaluation of serial pulmonary function tests. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12 (3): 781-8

23. Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, Wagner T, Scheidt W. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect?. *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (11): 693-700

24. Rotmensch HH, Liron M, Tupilski M, Laniado S. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 1980; 100 (3): 412-3

25. Bonniaud P. Toxicité pulmonaire de l'amiodarone. *Rev Mal Resp* 2005; 22 : 1-3

26. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985; 40: 111-8

27. Kennedy JI, Myers JL, Plumb VJ, Fulmer JD. Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. *Arch Intern Med* 1987; 147 (1): 50-5

28. Kudenchuk PJ, Pierson DJ, Greene HL, Graham EL, Sears GK, Trobaugh GB. Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 1984; 86 (4): 541-8

29. Kuhlman JE, Teigen C, Ren H, Hruban RH, Hutchins GM, Fishman EK, Hruban RH. Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 1990; 177 (1): 121-5
30. Oyama No, Oyama Na, Yokoshiki H, Kamishima T, Nambu T, Tsutsui, N Miyasaka K. Detection of amiodarone-induced pulmonary toxicity in supine and prone positions: high-resolution computed tomography study. *Circ J* 2005; 69 (4): 466-70
31. Poll LW, May P, Koch JA, Hetzel G, Heering P, Mödder U. HRCT findings of amiodarone pulmonary toxicity: clinical and radiologic regression. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6 (3): 307-11
32. Siniakowicz RM , Narula D, Suster B, Steinberg JS. Diagnosis of amiodarone pulmonary toxicity with high-resolution computerized tomographic scan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12 (4): 431-6
33. Vernhet H, Bousquet C, Durand G, Giron J, Senac J. Reversible amiodarone-induced lung disease: HRCT findings. *Eur Radiol* 2001; 11 (9): 1697-1703
34. Nicholson AA, Hayward C. The value of computed tomography in the diagnosis of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Clin Radiol* 1989; 40 (6): 564-7
35. Mason JW. Amiodarone pulmonary toxicity and Professor Hounsfield. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12 (4): 437-8
36. Owens C, Evans T, Keogh B.F and Hansell D. Computed Tomography in Established Adult Respiratory Distress Syndrome : Correlation With Lung Injury Score. *Chest* 1994 ; 106 : 1815-21
37. Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, Johkoh T, Hirata N, Yoshinaga T, Kinoshita Y, Yamashita Y, Sasaki Y. Prediction of Prognosis for Acute Respiratory Distress Syndrome with Thin-Section CT: Validation in 44 Cases. *Radiology* 2006 ; 238 (1) : 321-9

38. Chung JH, Kradin RL, Greene RE, Shepard J-AO, Digumarthy SR. CT predictors of mortality in pathology confirmed ARDS. *Eur Radiol* 2011 ; 21 : 730-37
39. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000; 20 (5): 1245-59
40. Standertskjöld-Nordenstam CG, Wandtke JC, Hood WB, Zugibe FT, Butler L. Amiodarone pulmonary toxicity. Chest radiography and CT in asymptomatic patients. *Chest* 1985; 88 (1): 143-5
41. Nikaido A, Tada T, Nakamura K, Murakami M, Banba K, Nishii N, Fuke S, Nagase S, Sakuragi S, Morita H, Ohe T, Fukushima Kusano K. Clinical features of and effects of angiotensin system antagonists on amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Int J Cardiol* 2010 ; 40 (3) : 328-35

MANKIKIAN JULIE

Thèse n°

27 pages – 5 tableaux – 2 figures

Introduction: La mortalité au cours de la pneumopathie à l'amiodarone (PA) est fréquente. Les objectifs de cette étude rétrospective étaient de rechercher des facteurs pronostiques de la PA.

Méthode: Nous avons étudié dans 34 dossiers de patients ayant présenté une PA sévère ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) diagnostiquée au CHU de Tours entre janvier 2000 et août 2010, les paramètres cliniques (âge, sexe, IMC, tabac), la prise médicamenteuse antérieure (amiodarone, sartan et IEC), les comorbidités, les symptômes (fièvre, toux, douleur thoracique et score NYHA), les paramètres biologiques (NFS, CRP, PaO_2/FiO_2 et LBA), les paramètres scannographiques (scores de verre dépoli et de condensation alvéolaire, signes de fibrose) et la prise en charge thérapeutique.

Résultats : Treize patients (38%) étaient décédés 16 jours [4 à 64 jours] après leur admission. En comparant avec les patients ayant survécus, les patients décédés avaient des durées de traitement pré hospitalier par amiodarone plus courtes (11 mois [2 à 60 mois] versus 33 mois [6 à 120 mois] $p=0,02$) ; les symptômes étaient d'installation plus rapide (12 jours [1 à 90 jours] versus 30 jours [8 à 240 jours] avant l'hospitalisation, $p=0,03$) ; l'hypoxémie initiale était plus profonde (PaO_2/FiO_2 à 79 mmHg [43 à 219 mmHg] versus 209 mmHg [39 à 295 mmHg], $p=0,04$) et le score de verre dépoli était plus élevé (20 [19;23] ($n=10$) versus 18 [14;24] ($n=14$), $p=0,05$) avec prédominance des opacités aux apex. La PaO_2/FiO_2 était inversement corrélée au score de verre dépoli ($Rho=-0,537$ $p=0,01$). Il n'y avait pas de différence concernant la prise en charge thérapeutique entre les 2 groupes.

Conclusion : La mortalité des PA sévère pourrait être liée à la rapidité d'installation et à l'étendue des lésions pulmonaires.

Mots clés : pneumopathie à l'amiodarone, facteurs pronostiques, score tomodensitométrique, pneumopathie interstitielle, toxicité pulmonaire.

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Diot Patrice
Membres : Monsieur le Professeur Perrotin Dominique
Monsieur le Professeur Lemarié Etienne
Monsieur le Docteur Marchand-Adam Sylvain
Madame le Docteur Beau-Salinas Frédérique
Monsieur le Docteur Guillon Antoine

Date de la soutenance : le 06 octobre 2011