

Un cas de pneumopathie interstitielle rapporté sous atorvastatine (Tahor®) : synthèse des cas publiés sous statines

Gwenaëlle Veyrac, Laurent Cellerin et Pascale Jolliet

Centre Régional de Pharmacovigilance, Institut de Biologie, Nantes, France

Texte reçu le 18 février 2005 ; accepté le 30 septembre 2005

Cas notifié au CRPV de Nantes le 10 mai 2004

Mots clés :

statines ;
pneumopathie
interstitielle ;
atorvastatine

Résumé – Les statines sont des médicaments hypolipémiants dont la spécificité est d'inhiber la 3-hydroxy 3-méthylglutaryl Coenzyme A réductase (HMG CoA réductase), enzyme clé de la synthèse du cholestérol. Les statines sont des médicaments bien tolérés, certains effets indésirables sont bénins et communs à toutes les statines, généralement transitoires : troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement, constipation...), céphalées, rash, asthénie. D'autres effets sont plus graves et plus rares. Il s'agit d'atteintes musculaires : myalgies avec ou sans augmentation des Créatines Phospho Kinases (CPK), apparition de rhabdomyolyse avec myoglobininurie conduisant à une insuffisance rénale, le plus souvent des traitements concomitants étaient présents comme de la cyclosporine, de l'acide fusidique ou du gemfibrozil. Des atteintes hépatiques avec des augmentations des transaminases sont également décrites. Nous rapportons un cas de pneumopathie interstitielle (PI) apparue secondairement à la prise de différentes statines et s'aggravant nettement avec la prescription à plus long terme de Tahor®. A partir de ce cas, une revue de la littérature a été réalisée concernant les cas rapportés de PI avec un traitement par statines. De rares effets systémiques à type de syndrome lupique, de polymyosite ont été publiés. D'après de récentes études, le cholestérol ne serait pas l'unique cible des statines, *via* des effets immunosupresseurs. Elles pourraient jouer un rôle potentiel dans l'athérosclérose ou les greffes d'organe.

Keywords:

statins;
interstitial lung disease;
atorvastatin

Abstract – A Case of Interstitial Lung Disease with Atorvastatin (Tahor®) and a Review of the Literature about these Effects Observed under Statins. The 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HGM-CoA) reductase inhibitors, or statins, are competitive inhibitors of the rate-limiting enzyme in cholesterol synthesis. Generally, statins have an excellent safety profile. Elevations of liver transaminases and creatine phosphokinase with myalgia have been associated with the use of HGM-Co A reductase inhibitors, case reports of rhabdomyolysis are rare, most occurring with concomitant use with other drugs such as cyclosporin, fusidic acid and gemfibrozil. We describe here the clinical case of a patient who developed interstitial lung disease as probably a result of the use of statins which particularly increased with long-term atorvastatin treatment. The present review details some case-reports of interstitial lung disease reported under statins in the literature. Few systemic adverse effects such as lupus-like-syndromes and polymyositis have been reported. Recent experimentations have demonstrated that cholesterol is not the only intracellular target of statins but that they also have a potential role in atherosclerosis and in organ transplantation as immunosuppressor agents.

1. Introduction

Les statines sont des médicaments hypolipémiants dont la spécificité est d'inhiber la 3-hydroxy 3-méthylglutaryl Coenzyme A réductase (HMG CoA réductase), enzyme clé de la synthèse du cholestérol. Cette enzyme catalyse une étape précoce de la biosynthèse intracellulaire du cholestérol hépatique : la conversion de

l'hydroxyméthylglutarate en mévalonate, précurseur du cholestérol hépatique. Les statines font partie des médicaments du système cardio-vasculaire, dans la classification européenne ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification). Deux molécules ont montré une réduction significative de la mortalité totale, en prévention primaire (pravastatine) ou secondaire (pravastatine et simvastatine). Les statines possèdent des indications thérapeutiques

dans les hypercholestérolémies du type IIa ou IIb en complément d'un régime adapté et suivi. Commercialisées en France depuis une dizaine d'années, elles se répartissent en trois groupes.

Les plus anciennes sont représentées par les statines de première génération d'origine naturelle extraite d'un pénicillium : simvastatine (1989) [Zocor[®] et Lodalés[®]], pravastatine (1991) [Elisor[®] et Vasten[®]]. La fluvastatine (1996) [Fractal[®] et Lescol[®]] appartient à la deuxième génération. Les statines de troisième génération sont les plus récentes et purement synthétiques, elles se limitent actuellement à l'atorvastatine (1998) [Tahor[®]], la cérivas-tatine (1998) [Chostat[®] et Staltor[®]] ayant été retirée du marché en août 2001. La rosuvastatine, Crestor[®], est une nouvelle statine autorisée depuis mars 2003 selon une procédure européenne et commercialisée en France depuis le 8 mars 2004. Des travaux récents ont analysé les différents mécanismes d'action des statines et rapporteraient des effets immunomodulateurs, à confirmer *in vivo* et chez l'Homme, ouvrant de nouvelles perspectives d'indication comme par exemple l'athérosclérose ou les greffes d'organes.^[1-3]

Nous rapportons un cas de pneumopathie interstitielle (PI) apparue secondairement à la prise de différentes statines et s'aggravant nettement lors de la prescription sur un plus long terme de Tahor[®].^[4]

2. Observation

Il s'agit d'une patiente de 69 ans, mère au foyer, qui n'a jamais exercé de profession et qui n'a jamais fumé. Elle présente comme antécédent chirurgical une cholécystectomie réalisée en 1978 et comme antécédents médicaux une mastose du sein et une hypercholestérolémie.

Ce trouble lipidique est traité depuis 2001 par du fénofibrate (Lipanthyl[®]) pendant 3 mois ; une urticaire diffuse oblige la patiente à l'arrêt de ce traitement. Différents traitements par des statines : pravastatine (Vasten[®]), simvastatine (Zocor[®]), pravastatine (Elisor[®]) lui sont prescrits et elle reçoit également de l'alpha-tocophérol (Toco[®] 500), vitamine E. Ces différents traitements sont à chaque fois arrêtés pour des manifestations allergiques cutanées. Cette patiente est alors traitée par atorvastatine (Tahor[®]) à compter de janvier 2003, seule statine à être mieux tolérée sur le plan cutané chez cette patiente.

L'histoire de la maladie remonte à juin 2002 avec l'apparition d'une toux sèche, assez invalidante, qui amène à la réalisation d'un cliché thoracique le 20 septembre 2002. Il objective de façon nette un syndrome interstitiel bilatéral prédominant aux bases. Ce dernier est confirmé par une tomodynamométrie thoracique réalisée le 7 octobre 2002 (figure 1) qui montre des infiltrats réticulés et de nombreuses plages de « verre dépoli » touchant les deux poumons avec une prédominance aux bases. Une fibroscopie bronchique ne retrouve aucune anomalie macroscopique

et l'examen direct à la recherche de bacille acido-alcool résistant ne montre pas de germe particulier. Une simple surveillance est alors décidée. La symptomatologie reste équivalente jusqu'en avril-mai 2003. A partir de cette date, une aggravation progressive est constatée avec à l'auscultation de fins crépitants aux deux bases et l'apparition d'une hypoxémie à 62 mmHg (PaO₂ normale : > 90 mm Hg soit > 12kPa) et une PaCO₂ normale à 38 mmHg (normale : 35-45 mmHg soit 4,6-6 kPa).

Une hospitalisation d'une journée est décidée pour la réalisation d'examen complémentaires apportant comme résultats :

- *une numération formule sanguine sans particularité avec notamment l'absence d'hyperéosinophilie et une vitesse de sédimentation à 25 mm/h ;*
- *une tomodynamométrie thoracique qui confirme l'aggravation avec un syndrome interstitiel bilatéral, associant des plages de « verre dépoli » et un aspect réticulaire prédominant aux deux bases. Les anomalies observées évoquent en premier lieu une pneumopathie interstitielle (figure 2) ;*
- *une fibroscopie bronchique qui ne retrouve aucune anomalie macroscopique. Elle permet la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA) qui recueille une population cellulaire abondante comportant 70 % de macrophages, 15 % de polynucléaires neutrophiles, 15 % d'éosinophiles, 2 % de lymphocytes et d'exceptionnels mastocytes (LBA chez sujet sain : 100 à 200 × 10³ cellules/ml avec comme formule : 80 à 90 % de macrophages, < 2 % de polynucléaire, < 1 % de polynucléaires éosinophiles et 10 à 12 % de lymphocytes) ;*
- *des biopsies distales qui confirment l'existence de lésions interstitielles modérées, sans spécificité ;*
- *la recherche de mycobactérie, de parasite et de bactériologie courante est négative.*

Au terme de ce bilan, le diagnostic de pneumopathie interstitielle chronique est retenu. Un interrogatoire est alors mené à la recherche d'une cause médicamenteuse qui pointe la succession des traitements hypocholestérolémiant. L'arrêt du Tahor[®] est conseillé. La patiente est revue le 20 novembre 2003, soit 9 jours après l'arrêt du Tahor[®] : cliniquement la patiente décrit une franche amélioration avec régression de la dyspnée, de la toux et de l'asthénie ; la radiographie de thorax objective une amélioration du syndrome interstitiel.

En décembre 2003, soit environ 1 mois plus tard, l'amélioration est incomplète car la patiente reste dyspnéique pour des efforts modérés. Dans ce contexte une corticothérapie est introduite à la dose de 50 mg/j pendant 15 jours puis 40 mg/j.

L'efficacité clinique de la corticothérapie est excellente avec une régression complète de la dyspnée et de la toux. L'auscultation pulmonaire ne retrouve plus aucun râle bronchique et la radiographie du thorax objective une franche

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2579644>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2579644>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)