

# Pneumopathie éosinophilique aiguë induite par la mésalazine

## Mesalazine-induced acute eosinophilic pneumonia

**Charaf Y, Potier JP, Njambou T, Hubin L, Vandermoten V et Delobbe A**

Service de Médecine interne, Clinique Reine Astrid, Malmedy

### RESUME

La mésalazine, métabolite actif de la sulfasalazine, est un médicament intervenant en première ligne dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Elle peut causer des lésions pulmonaires interstitielles par divers processus partiellement expliqués. Une patiente de 32 ans, atteinte d'une rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), a présenté une pneumopathie interstitielle aiguë suite à la prise de mésalazine. La radiographie standard du thorax, la tomodensitométrie thoracique et le lavage broncho-alvéolaire (LBA) suggèrent une pneumopathie éosinophilique aiguë. Cette entité est un diagnostic d'exclusion et est confirmée par une biopsie, peu contributive dans notre cas. L'arrêt du traitement par mésalazine, l'instauration d'une corticothérapie systémique à base de méthylprednisolone et la résolution clinique complète qui s'ensuit sont des arguments supplémentaires en faveur du diagnostic. La pneumopathie interstitielle aiguë et en particulier à éosinophiles doit être considérée chez tout patient sous mésalazine et développant des symptômes respiratoires inexpliqués.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 42-6  
Doi : 10.30637/2019.18-031

### ABSTRACT

Mesalazine, an active metabolite of sulfasalazine, is a first-line drug for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). It can cause interstitial lung disease by various partially explained processes. We observed a 32-year-old patient with ulcerative colitis who presented with a diagnosis of acute eosinophilic pneumonia after taking mesalazine. Standard chest X-ray, chest CT, bronchoalveolar lavage (BAL) are suggesting the diagnosis of acute eosinophilic pneumonia. This is a diagnosis of exclusion to be confirmed with a biopsy, non-contributory in our case. The discontinuation of mesalazine therapy, the initiation of systemic corticosteroid therapy with methylprednisolone, and the subsequent complete clinical resolution are additional arguments for the diagnosis. Mesalazine-induced lung damage should be considered in patients who develop unexplained respiratory symptoms while taking this agent.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 42-6  
Doi : 10.30637/2019.18-031

Key words : acute eosinophilic pneumonia, mesalazine, ulcerative colitis

## INTRODUCTION

La mésalazine, tout comme l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA), est le métabolite actif de la sulfasalazine, un traitement de premier choix intervenant dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) légères à modérées, comme la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)<sup>1</sup>. Le mécanisme d'action exact de la molécule n'est pas encore entièrement compris. La molécule agirait localement sur la muqueuse intestinale en réduisant les processus inflammatoires. Trois mécanismes sont

décrits. Elle agirait comme inhibiteur des cytokines pro-inflammatoires tels que les interleukines 1, 2 et 8 ainsi que du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Elle induirait aussi l'expression du gène du récepteur  $\gamma$  activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR $\gamma$ ). Enfin, elle agirait comme antioxydant en protégeant la muqueuse des radicaux libres<sup>2</sup>.

On estime que 20 à 30 % des patients atteints de MICI présenteraient des effets secondaires induits par la mésalazine comme des nausées, des vomissements, des troubles du transit, des rashes

cutanés, des céphalées, de la fièvre, mais que seulement 3 % présenteraient une atteinte viscérale comme des dysfonctions hépatiques, des pancréatites, des péricardites, des agranulocytoses et des lésions pulmonaires interstitielles<sup>3</sup>. Cependant, la majorité de ces effets secondaires sont bénins et les atteintes viscérales sont rares<sup>4</sup>. Les formes à libération systémique engendrent également plus de réactions secondaires que les formes locales (suppositoires)<sup>5</sup>.

Parmi les atteintes pulmonaires causées par la méosalazine, on peut citer la pneumonie à éosinophiles aiguë (PEA), la pneumonie cryptogénique organisée (COP) et les pneumopathies interstitielles non-spécifiques (PINS)<sup>6</sup>. Il est montré dans la littérature que cette molécule provoque, dans de rares cas, une PEA. En 2015, on recensait 38 cas d'atteintes pulmonaires à la méosalazine dont 33 (84,6 %) souffraient de RCUH et 5 étaient atteints de la maladie de Crohn (15,4 %)<sup>7</sup>. Vu la rareté des cas et du faible nombre de publications à ce sujet, il est difficile pour le médecin de poser rapidement le diagnostic de PEA induite par la méosalazine. La patiente que nous avons observée a probablement développé une PEA dans les semaines qui ont suivi l'instauration d'un traitement chronique par méosalazine.

## OBSERVATION CLINIQUE

Une jeune femme de 32 ans, récemment sortie d'hospitalisation pour une bronchopneumonie considérée comme infectieuse, est hospitalisée dans le service de médecine interne pour la mise au point d'une dyspnée de grade II selon mMRC, toux sèche, myalgie diffuse et asthénie marquée. Elle ne rapporte pas de pyrexie, de troubles gastro-intestinaux, de dysurie, d'hématurie, d'arthralgie ou d'éruption cutanée. Elle souffre d'une rectocolite ulcéro-hémorragique diagnostiquée trois mois plus tôt pour laquelle elle reçoit de la méosalazine et du bécloéthasone. Il n'y a pas de consommation éthylo-tabagique. Elle n'a pas d'animaux domestiques.

À l'examen physique, elle présente une saturation à l'air ambiant de 86 % et est eupnéique au repos. Sa température est de 38,4°C, elle présente une tachycardie sinusale à 120/min et une hypotension artérielle à 85/60 mmHg. Il n'y a pas de souffle à l'auscultation cardiaque. À l'auscultation pulmonaire on ne dégage ni râles crépitants ni sibilances, mais une matité plus marquée du poumon droit dans son entièreté. Le reste de l'examen physique est sans particularité.

La biologie sanguine révèle un syndrome inflammatoire (CRP à 153 mg/L), une hyperneutrophilie absolue à 15.000/mm<sup>3</sup>, une hyperéosinophilie (2000/mm<sup>3</sup>, 3500/mm<sup>3</sup> lors de la précédente hospitalisation), une hémoglobine à 13,1 g/dL, des plaquettes à 443.000/mm<sup>3</sup> et une procalcitonine à 0,37 ng/mL (nl < 0,5). Une gazométrie artérielle confirme une hypoxémie à 60 mmHg pour son âge. La radiographie thoracique réalisée à l'admission révèle

des condensations pulmonaires bilatérales diffuses, prédominantes à droite (figure 1). Suspectant une récurrence de bronchopneumonie, une antibiothérapie à base de moxifloxacine est initiée. Cependant, malgré le traitement, l'état clinique de la patiente se dégrade. Elle est transférée aux soins intensifs. Elle bénéficie donc d'une tomographie thoracique qui révèle des plages pulmonaires en verre dépoli et des condensations parenchymateuses distribuées de manière non systématisées, associées à des épanchements pleuraux bilatéraux, plus à droite qu'à gauche (figure 3 et 4). Le bilan est complété par un sédiment urinaire négatif, une culture urinaire négative, des antigènes urinaires *Legionella* et *Streptococcus pneumoniae* négatifs, des sérologies *Mycoplasma* et *Chlamydia* négatives. Les deux paires d'hémocultures aérobies et anaérobies sont également négatives.

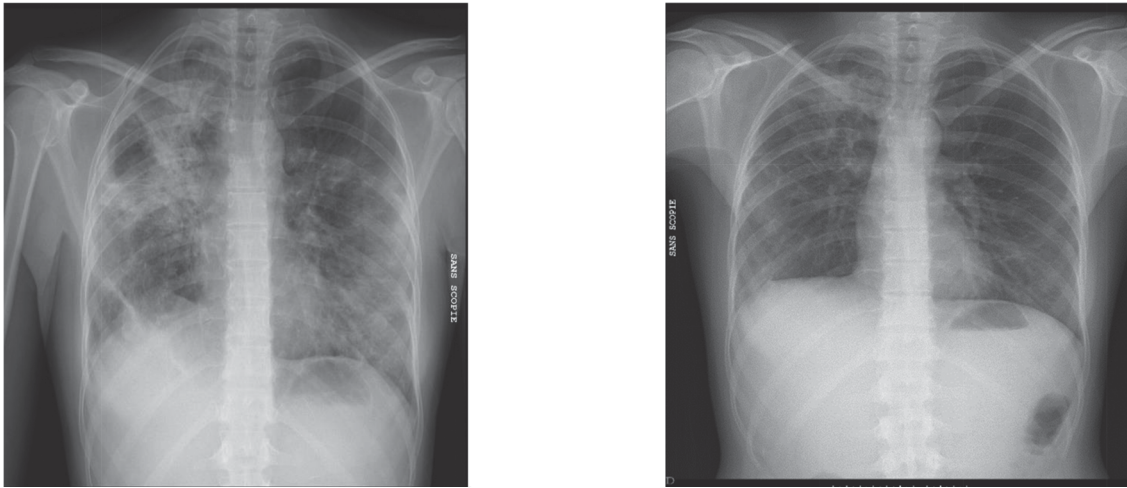
Une corticothérapie à base de méthylprednisolone (1,5mg/kg/jour) et une oxygénothérapie à haut débit de type *Optiflow* sont alors entamées. Une fibroscopie réalisée 24 h plus tard démontre des voies aériennes propres, un lavage broncho-alvéolaire (LBA) et des biopsies au niveau du lobe supérieur et lobe moyen droits ont été réalisées. L'examen direct et les cultures (aérobie, mycose et mycobactéries (PCR)) des aspirations bronchiques sont revenus négatifs. Les RASTs moisissures et *Aspergillus fumigatus* ainsi que la recherche des précipitines à *Aspergillus fumigatus* se sont révélées non contributives.

Cependant, le LBA révèle une alvéolite panachée avec une hyperéosinophilie modérée à 7 %, des macrophages à 77,5 %, des neutrophiles à 12,5 % et des lymphocytes à 2,5 %. Un immunophénotypage est réalisé sur le LBA et montre un rapport CD4/CD8 à 1,38 %, ce qui est sans particularité. Les résultats des anticorps anti-nucléaires positifs à 1/640 avec des anticorps anti-ENA positifs, mais faux positifs probables avec anticorps anti-ENA (immunoblot) négatifs. Les ANCA étaient positifs avec ANCA Pattern positifs 3+ type p-ANCA, les anticorps anti-PR3 2,8 (nl < 2) et les anticorps anti-MPO 7,3 (nl < 3,5). Les IgG 2, IgG 3 et IgG 4 sont normaux. Les facteurs rhumatoïdes et anti-CCP sont négatifs. Les biopsies pulmonaires transbronchiques étaient centrées sur un épithélium bronchique, on ne visualisait pas de *lamina propria* ni de biopsie pulmonaire.

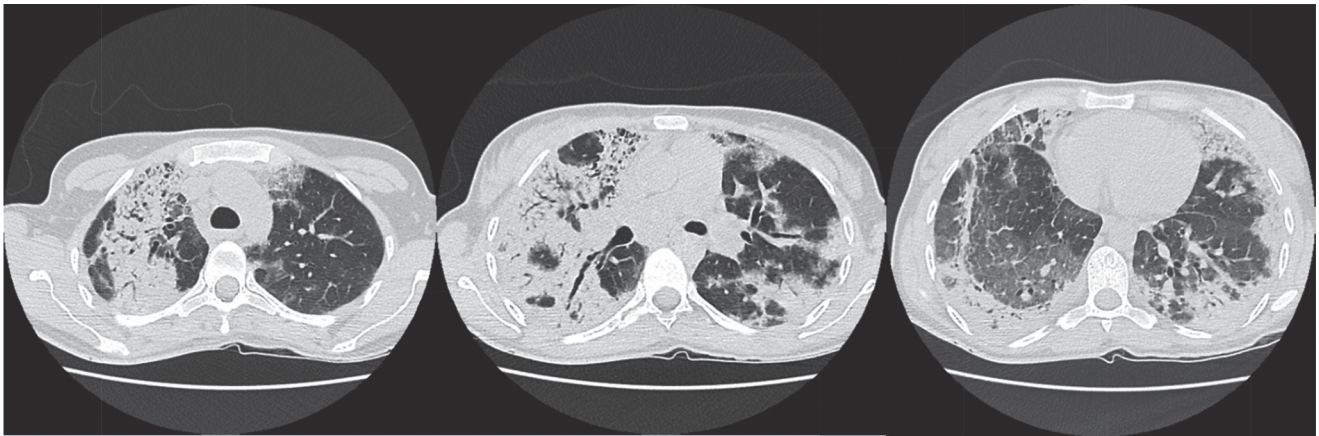
Suite à ces résultats, le diagnostic de pneumopathie interstitielle aiguë probablement à éosinophiles induite par la méosalazine est évoqué. La molécule a été stoppée dès l'admission. Une corticothérapie systémique intraveineuse à base de méthylprednisolone (1,5 mg/kg/jour), une antibiothérapie à base de moxifloxacine (400 mg/jour) et une oxygénothérapie ont été poursuivies. L'état général de la patiente s'est fortement amélioré tant d'un point de vue clinique que paraclinique (diminution de l'éosinophilie plasmatique, normalisation de la CRP et amélioration radiologique (figure 2)).

Au vu de l'histoire clinique, des éléments

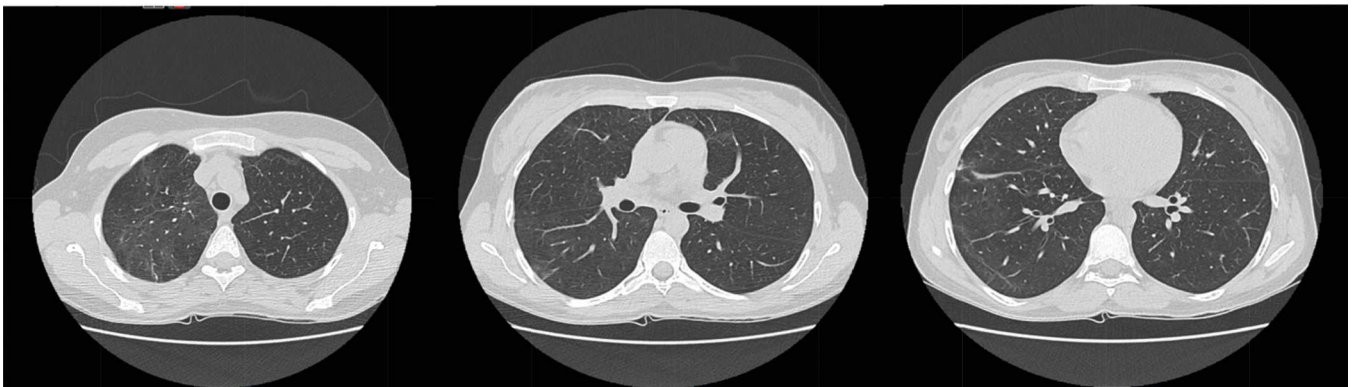
**Figures 1 et 2 :** Radiographies thoraciques à l'admission et après intensification du traitement médical (fin du séjour).



**Figure 3 :** Tomodensitométrie thoracique, passant respectivement par les lobes supérieurs, moyens et inférieurs (à l'admission).



**Figure 4 :** Tomodensitométrie thoracique, passant respectivement par les lobes supérieurs, moyens et inférieurs (trois semaines après la sortie).



cliniques (amélioration spectaculaire sous corticothérapie), radiologiques et biologiques (normalisation des valeurs sanguines et de la radiographie), sous réserve d'une biopsie pulmonaire peu contributive et d'un LBA légèrement faussé par la corticothérapie intraveineuse, cette pneumopathie interstitielle aiguë s'intègre en première hypothèse dans le cadre d'une pneumonie " aiguë " à éosinophilie avec 3.500 éosinophiles. Le second diagnostic à évoquer est une COP (alvéolite panachée mais 3.500 éosinophiles).

## DISCUSSION

Le mécanisme des lésions pulmonaires compliquant les MICI n'est pas encore complètement expliqué. Actuellement, il semblerait qu'il y ait trois mécanismes à l'origine de l'atteinte pulmonaire chez un patient traité par mésalazine pour une MICI. La première est une réaction idiosyncrasique induite par le traitement. Deuxièmement, les MICI elles-mêmes peuvent engendrer des atteintes extra-digestives et

induire des pathologies pulmonaires secondaires, bien que cela reste rare (0,4 %)⁶. Troisièmement, l'effet immunosuppresseur de la mésalazine peut également favoriser des pneumopathies infectieuses, en créant un terrain favorable aux germes opportunistes notamment⁸. De plus, d'autres atteintes extra-digestives induites par la molécule peuvent survenir : on décrit des lésions péricardiques, pancréatiques, des hépatites ou encore des néphrites interstitielles.

La pathogénicité de la mésalazine, comme précisé ci-dessus, n'est pas encore parfaitement comprise. On peut toutefois distinguer deux voies pathogéniques dépendantes ou non de la dose quotidienne ingérée. D'une part, la dose journalière toxique du médicament, variant de 750 mg à 4,8 g selon les individus, pourrait générer un effet néfaste dose-dépendant. Cet effet est d'autant plus marqué que le médicament est administré de manière systémique. Ainsi, les suppositoires à usage local offrent un taux d'absorption systémique moindre que les comprimés *per os*⁵. D'autre part, on postule un effet immunologique ne dépendant pas de la dose quotidienne ingérée (dose-indépendant)⁹. En moyenne, les premiers symptômes apparaissent entre les deux premiers jours de traitement jusqu'à cinq ans après la première prise. Les symptômes de la réaction à la mésalazine comprennent des nausées, des vomissements, des troubles du transit, des rashes cutanés, des céphalées, de la fièvre, une toux sèche, des douleurs thoraciques, des dysfonctions hépatiques, des pancréatites, des péricardites, des agranulocytoses et des lésions pulmonaires interstitielles³. Comme nous l'avons dit plus haut, on recensait 38 cas d'atteintes pulmonaires à la mésalazine en 2015 dont 33 (84,6 %) souffraient de RCUH et 5 étaient atteints de la maladie de Crohn (15,4 %). Parmi cette cohorte, on dénombre 18 hommes (46,2 %) et 21 femmes (53,2 %) dont la moyenne d'âge au diagnostic de PEA était de 42 ans. À l'arrêt du médicament et après corticothérapie systémique, le risque de récurrence de PEA à une nouvelle exposition à la mésalazine avoisine les 50 %⁷.

Dans le cas de notre patiente, aucune anomalie hépatique, cardiaque ou pancréatique n'a été décelée. Elle a en outre présenté une hyperéosinophilie modérée, de l'ordre de 5 % dans 120 éléments nucléés, soit 7 %. Pour rappel, la valeur normale de l'éosinophilie dans le liquide broncho-alvéolaire est inférieure à 2 %. La valeur retrouvée chez la patiente s'explique par l'effet de la corticothérapie instaurée 24 h avant le LBA ainsi que par l'arrêt de la mésalazine à l'admission. Cela explique pourquoi on n'a pas retrouvé un taux plus élevé d'éosinophiles au niveau du LBA. De plus, la couverture antibiotique administrée à la patiente ne fait pas partie des recommandations pour le traitement de la PEA. Elle a été instaurée à l'admission de manière empirique pour couvrir une éventuelle " récurrence de bronchopneumonie infectieuse ". Il s'agissait donc d'un but écologique et prophylactique pour éviter une surinfection pulmonaire. En réalité, il est fort probable que la pneumopathie aiguë éosinophilique ait aussi joué un rôle lors de sa

précédente hospitalisation. Enfin, la dose de méthylprednisolone administrée à la patiente était de 1,5 mg/kg/jour. On ne recommande pourtant que 1 mg/kg/jour¹⁰. Cela se justifiait par la dégradation rapide de l'état clinique de la patiente qui est entrée en état de choc avec majoration de la dyspnée, nécessitant des mesures intensives. La positivité des FAN et des ANCA (ce qui était le cas chez notre patiente) peut être retrouvée dans les MICI¹¹.

## CONCLUSION

Le diagnostic d'une pneumopathie éosinophilique aiguë est complexe. Actuellement, l'important est de savoir que cette entité clinique existe. On pourrait limiter davantage l'apparition de celle-ci en favorisant la prise locale de mésalazine. Le diagnostic de PEA repose sur un faisceau d'arguments. Il s'agit tout d'abord, au vu de l'histoire clinique, d'exclure les autres causes d'atteinte pulmonaire. Les symptômes de dyspnée, toux sèche, fatigue, fièvre, myalgies se retrouvent dans plus de 70 % des cas de PEA et sont pourtant aspécifiques⁷. Ensuite, l'imagerie médicale, au moyen de la radiographie de thorax et tomodensitométrie thoracique, permet de mettre en évidence des condensations pulmonaires diffuses, bilatérales, associées ou non à du verre dépoli, qui ne respectent pas les structures pulmonaires anatomiques. Par après, un LBA ainsi que des biopsies transbronchiques contributives doivent être réalisés pour prouver l'hyperéosinophilie pulmonaire⁶-⁸. Enfin, l'arrêt du traitement par mésalazine, l'instauration d'une corticothérapie systémique à base de méthylprednisolone et la résolution clinique complète sont des preuves supplémentaires confortant le diagnostic de PEA.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bergman R, Parkes M. Systematic review : The use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(7):841-55.
2. Iacucci M, de Silva S, Ghosh S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: a trendy topic once again? *Can J Gastroenterol.* 2010;24(2):127-33.
3. Brimblecombe R. Mesalazine: a global safety evaluation. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1990;172:66.
4. Loftus EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(2):179-89.
5. Qureshi AI, Cohen RD. Mesalamine delivery systems: Do they really make much difference? *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(2 SPEC. ISS.):281-302.
6. Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(37):13501-11.
7. Ferrusquía J, Pérez-Martínez I, De La Torre RG, Fernández-Almira ML, De Francisco R, Rodrigo L *et al.* Gastroenterology case report of mesalazine-induced cardiopulmonary hypersensitivity. *World J Gastroenterol.* 2015;21(13):4069-77.

8. Schleiermacher D, Hoffmann JC. Pulmonary abnormalities in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2007;1(2):61-9.
9. Sossai P, Cappellato MG, Stefani S. Can a drug-induced pulmonary hypersensitivity reaction be dose-dependent? A case with mesalamine. *Mt Sinai J Med*. 2001;68(6):389-95.
10. Report C. Mesalazine-Induced Eosinophilic. 1999;8053:69-72.
11. Walker DG, Bancil AS, Williams HR, Bunnand C, Orchard TR. How helpful are serological markers in differentiating Crohn's disease from Ulcerative Colitis in Indian Asian inflammatory bowel disease patients? *Gut BMJ*. 2011;60:A222-3.

**Correspondance :**

Y. CHARAF  
Clinique Reine Astrid  
Service de Médecine interne  
Rue Devant les Religieuses, 2  
4960 Malmedy  
E-mail : yassine.charaf@pm.me

Travail reçu le 20 mars 2018 ; accepté dans sa version définitive le 12 juin 2018.