

Pneumopathies médicamenteuses en réanimation

Drug-induced lung diseases in the intensive care unit

J. Mankikian · A.-P. Jonville-Bera · P. Diot · L. Contentin · F. Beau-Salinas · S. Marchand-Adam

Reçu le 2 septembre 2012 ; accepté le 6 décembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse (PM) est un diagnostic d'élimination reposant sur des critères chronologiques et sémiologiques (imputabilité intrinsèque) et des critères bibliographiques (imputabilité extrinsèque). En réanimation, la fréquence de survenue des PM graves est difficile à évaluer, principalement du fait d'une difficulté pour obtenir un diagnostic de certitude. Dans les situations de pneumopathies hypoxémiantes bilatérales et après avoir éliminé les causes les plus communes (infection et œdème pulmonaire cardiogénique), la PM doit être évoquée systématiquement, car elle serait impliquée dans environ 10 % des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Parmi les 400 médicaments connus comme « pneumotoxiques » et cités sur le site pneumotox.com, une centaine d'entre eux ont été décrits comme pouvant donner des SDRA, parmi lesquels les plus fréquemment en cause sont l'amiodarone, les chimiothérapies et les thérapies ciblées.

Mots clés Pneumopathie médicamenteuse · Amiodarone · Rituximab · Gefitinib · Thalidomide · Infliximab

Abstract The diagnosis of drug-induced lung disease (DILD) is a diagnosis of exclusion based on chronological and semiological criteria (intrinsic accountability) as well as bibliographic criteria (extrinsic accountability). In the inten-

sive care unit, DILD incidence is difficult to assess because of the difficulty in obtaining a definitive diagnosis. In case of severe bilateral pneumonia and after ruling out the most common etiologies (infectious and cardiogenic pulmonary edema), DILD should be systematically suspected as involved in about 10% of acute respiratory distress syndromes (ARDS). Out of the 400 drugs known as “pneumotoxic” and mentioned on pneumotox.com website, about one hundred (including amiodarone, chemotherapy, and targeted therapies) has been described as able to result in ARDS.

Keywords Drug-induced lung disease · Amiodarone · Rituximab · Gefitinib · Thalidomide · Infliximab

Introduction

En raison de la difficulté de leur diagnostic, la fréquence des pneumopathies médicamenteuses (PM) nécessitant une hospitalisation en réanimation est mal connue et peut être sous-estimée. Les quelques études qui se sont intéressées aux PM hospitalisées en soins intensifs trouvent des résultats proches : une étude rétrospective de 58 patients (dont 11 avaient les critères du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte [SDRA]) avec dommage alvéolaire diffus (DAD) diagnostiqué sur biopsie pulmonaire suggérait que l'origine médicamenteuse représentait 10 % des cas [1]. Une étude plus récente trouvait une étiologie médicamenteuse chez 9,5 % (49/514) des patients hospitalisés en réanimation pour *acute lung injury* (ALI) [2]. En France, une étude sur une série de 347 patients immunodéprimés sans neutropénie, admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë, a montré qu'une PM était présente chez 13 % d'entre eux [3].

La liste des médicaments toxiques pour le poumon augmente régulièrement au grès des publications. Le Groupe d'étude des pathologies pulmonaires iatrogènes a créé un site Internet, www.pneumotox.com, qui réactualise régulièrement la liste des médicaments potentiellement toxiques pour le poumon (environ 400 médicaments en 2012) ainsi

J. Mankikian · P. Diot · S. Marchand-Adam (✉)
Service de pneumologie, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours,
F-37000 Tours, France
e-mail : s.marchandadam@univ-tours.fr

A.-P. Jonville-Bera · F. Beau-Salinas
Service de pharmacologie clinique, hôpital Bretonneau,
CHRU de Tours, France

P. Diot · S. Marchand-Adam
Inserm U1100, faculté de médecine, université François-Rabelais,
Tours, France

L. Contentin
Service de réanimation médicale, hôpital Bretonneau,
CHRU de Tours, France

que les présentations clinico-radiologiques des PM, la fréquence des publications et les références bibliographiques. Une partie importante de ces médicaments pneumotoxiques a déjà été décrite comme pouvant entraîner une insuffisance respiratoire suffisamment sévère pour réunir les critères du SDRA (Tableau 1 adapté de Dhokarh et al. [2] et de pneumotox.com). La majorité de ces descriptions est faite de simples cas cliniques, soulignant la rareté de cet effet secondaire (souvent < 1/100 000 patients traités). Il faut cependant se méfier des biais de publication et de l'effet mode : la publication d'un nouvel effet secondaire d'un médicament appelle souvent de nouvelles publications alors qu'un effet déjà largement connu est rarement publié. Le dénombrement de publications de cas ou de séries de cas n'est donc pas un reflet de l'incidence réelle d'un effet indésirable, qui seule peut s'évaluer par une étude épidémiologique prospective. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans ces PM sont rarement connus et varient selon le médicament : réaction idiosyncrasique, syndrome de fuite capillaire, hypersensibilité ou DAD.

Nous envisagerons tout d'abord les circonstances pouvant faire évoquer une PM, avec les grands syndromes clinico-radiologiques possibles, puis nous décrirons plus en détail les tableaux observés avec les médicaments le plus souvent imputés dans les suspicions de PM compliquées de SDRA : l'amiodarone et les chimiothérapies anticancéreuses, en mettant l'accent pour ces dernières sur les thérapies ciblées ou « biothérapies », plus récemment apparues.

Démarche diagnostique

Les PM font partie des causes rares de SDRA, dont la démarche diagnostique a fait l'objet d'une mise au point récente dans ce même journal [4]. Nous ne la détaillerons donc pas. Rappelons simplement que les PM sont un diagnostic d'élimination, et que devant une insuffisance respiratoire aiguë avec opacités radiologiques bilatérales, les causes accessibles à un traitement spécifique doivent être envisagées en priorité, notamment pneumopathie infectieuse et œdème pulmonaire. Cependant, l'exposition médicamenteuse, qu'elle soit en cours ou qu'elle ait été arrêtée dans les jours, voire les mois précédant l'admission, doit être d'emblée évaluée par l'anamnèse du patient et de la famille, les ordonnances ou le recueil d'informations auprès du médecin traitant et/ou de la pharmacie du patient. En l'absence de diagnostic évident, une cause médicamenteuse doit être systématiquement évoquée, parmi d'autres possibilités. Les médicaments potentiellement pneumotoxiques peuvent généralement être arrêtés sans difficultés dès l'admission.

Le cortège symptomatique (éruption cutanée, hyperéosinophilie...) peut orienter d'emblée vers certaines entités

Tableau 1 Liste non exhaustive des principaux médicaments suspectés de pouvoir entraîner une insuffisance respiratoire aiguë. Liste adaptée de Dhokarh et al. [2] et de pneumotox.com

Chimiothérapie
5-Fluoro-uracil**
Acide rétinoïque**
Arsenic trioxide*
Azathioprine**
Basiliximab*
Bléomycine****
Bortezomib*
Busulfan***
Carboplatine*
Carmustine (BCNU)***
Cetuximab*
Cisplatine*
Cyclophosphamide***
Cyclosporine*
Cytarabine**
Dacarbazine*
Docétaxel**
Doxorubicine*
Étoposide***
Évérolimus**
Fludarabine**
Gefitinib**
Gemcitabine**
GM-CSF***
Idarubicine*
Ifosfamide*
Infliximab**
Interféron-gamma*
Interleukine-2**
Irinotécan**
Leucovorin*
Leuprorélin*
Médroxyprogestérone*
Melphalan**
Mercaptopurine*
Méthotrexate****
Mitomycine C***
Muromunab-CD3*
Mycophénolate mofétil*
Oxaliplatine**
Paclitaxel**
Pentostatine*
Rituximab**
Sels d'or**
Sirolimus**
Sunitinib*
Témozolomide*
Téniposide (VM-26)*

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)
TNF-alpha**
Topotécan*
Traztuzumab*
Vinblastine***
Vincristine*
Vindesine**
Vinorelbine*
Agents cardiovasculaires
Amiodarone****
Amlodipine*
Flécainide**
Fluvastatine*
Hydrochlorothiazide***
Simvastatine*
Ticlopidine*
Anti-infectieux
Amphotéricine B**
Indinavir*
Nitrofurantoïne****
Sulfonamides/sulfamides***
Surdosages
Acides salicyliques***
Amitriptyline*
Antidépresseurs tricycliques***
Buprénorphine*
Carbamazépine***
Citalopram*
Codéine*
Colchicine**
Héroïne****
Méthadone*
Naloxone**
Phénothiazines*
Propoxyphène*
Vérapamil*
Divers
Inhibiteur de COX (Célecoxib*, rofécoxib*)
Clomiphène**
Desferrioxamine**
Immunoglobuline*
Produit de contraste****
Propofol*
Propylthiouracil***
Protamine**
Radiation thoracique****
Sertraline*
Talc*
* : Cas isolés nécessitant une confirmation (1 à 5) ; ** : environ dix cas publiés ; *** : entre 20 et 100 cas publiés ; **** : plus de 100 cas publiés

spécifiques comme le *drug reaction with eosinophilia and systemic symptom* (DRESS) syndrome [5].

Le plus souvent toutefois, le diagnostic de PM, même évoqué comme possible dès le début, ne pourra être suffisamment étayé qu'avec le recul, et après avoir écarté d'autres diagnostics. Deux examens sont incontournables dans cette enquête étiologique d'un « SDR de cause rare » : la tomodensitométrie (TDM) et le lavage bronchoalvéolaire (LBA) le plus souvent guidé par la localisation des atteintes parenchymateuses vues en TDM.

Les opacités TDM observées au cours de PM sont non spécifiques (par exemple : opacités en verre dépoli ou condensations alvéolaires) ; cependant, leur analyse fine permet parfois de différencier certains tableaux radiocliniques particuliers [6], avec une corrélation histologique toutefois imparfaite. Le LBA gagne à être réalisé après la TDM. Outre la recherche d'un micro-organisme non identifié grâce aux prélèvements standard (prélèvements bronchiques ou distaux protégés chez les patients intubés, hémocultures, antigènes urinaires, prélèvements virologiques en période épidémique), l'intérêt principal du LBA est, en présence d'une alvéolite lymphocytaire (> 30 %) ou à éosinophiles (> 15 %), d'argumenter pour une étiologie non infectieuse et en particulier médicamenteuse.

Six tableaux radiocliniques peuvent être individualisés :

- le **tableau de DAD**, qui résulte d'une nécrose des pneumocytes II et des cellules endothéliales, est évoqué devant la prédominance d'opacités TDM en verre dépoli, prenant souvent une répartition en carte de géographie, associées à de fréquentes condensations alvéolaires surtout dans les zones déclives du poumon (Fig. 1). À un stade plus avancé (typiquement après une semaine), on trouve des signes de distorsions architecturales telles que des bronchectasies en rapport avec l'apparition d'une fibrose pulmonaire cicatricielle. Le LBA (souvent hémorragique) montre une augmentation de la cellularité avec des polynucléaires neutrophiles, parfois des lymphocytes et des pneumocytes atypiques provenant de la desquamation de l'épithélium alvéolaire ;
- une **hémorragie intra-alvéolaire** (HIA) peut être isolée ou associée au DAD, avec cliniquement des hémoptysies. L'anémie est très inconstante. La TDM montre des opacités en verre dépoli centrolobulaires, non déclives initialement, puis des condensations alvéolaires bilatérales plutôt centrales, épargnant volontiers la zone sous-pleurale du poumon (Fig. 2). Le liquide de LBA est macroscopiquement hémorragique. Si le LBA est réalisé à distance de l'épisode aigu, un taux de sidérophages supérieur à 20 % et un score de Golde supérieur à 100 témoignent de l'érythrophagocytose macrophagique. Les causes dysimmunitaires d'HIA doivent être cherchées, de même que des signes d'atteintes d'autres

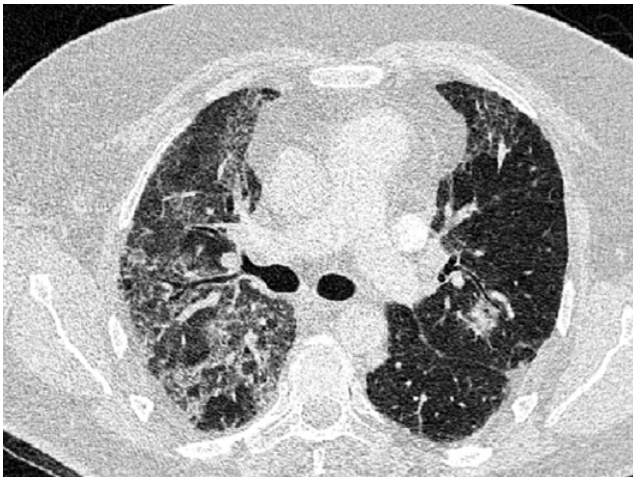


Fig. 1 Pneumopathie à la bléomycine apparue cinq mois après la dernière perfusion. La tomodensitométrie thoracique montre la prédominance de plages en verre dépoli. On note la présence de bronchectasies de traction au sein du verre dépoli, évoquant l'apparition d'une fibrose secondaire au dommage alvéolaire

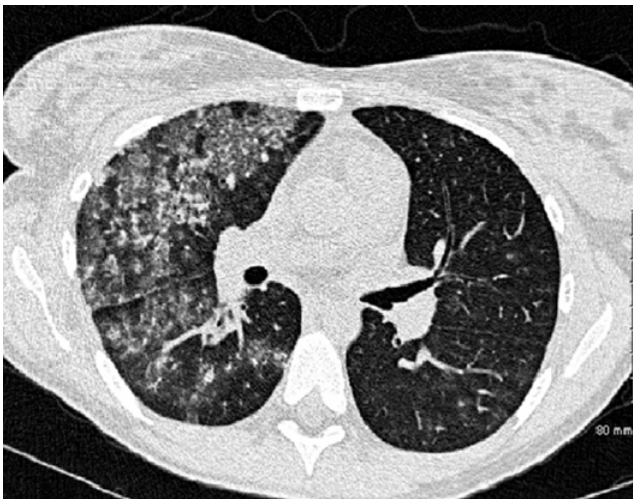


Fig. 2 Patiente de 30 ans présentant une hémorragie alvéolaire avec autoanticorps antimyéloperoxydase (anti-MPO) positif, secondaire à la prise de propylthiouracile pour une hyperthyroïdie. La tomodensitométrie thoracique montre des opacités en verre dépoli centrolobulaire en rapport avec l'inondation hémorragique des alvéoles

organes (par exemple : protéinurie). Certains médicaments comme la furadantine ou le propylthiouracile peuvent entraîner des hémorragies alvéolaires sévères avec présence d'autoanticorps anticytosol des polynucléaires (ANCA) de type MPO [7] (Fig. 2) ;

- un tableau de **pneumopathie interstitielle non spécifique** se traduit sur la TDM par des opacités en verre dépoli diffuses bilatérales et symétriques, prédominantes

dans les parties inférieures et sous-pleurales, parfois associées à des condensations alvéolaires et des réticulations (Fig. 3). Le liquide LBA est le plus souvent panaché ou lymphocytaire ;

- une **pneumopathie d'hypersensibilité** est évoquée lorsque le scanner montre des opacités en verre dépoli diffuses associées à des nodules flous péribronchiaux, parfois associés à des zones d'atténuation lobulaire ou des zones de trappage sur les coupes expiratoires. Le LBA conforte le diagnostic en montrant une hyperlymphocytose CD8+ ;
- dans la **pneumopathie organisée** (ancienne *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia* ou BOOP), dont la clinique mime celle d'une pneumopathie infectieuse, la TDM montre des condensations parenchymateuses uni- ou bilatérales avec bronchogramme aérien, qui prédominent dans les régions sous-pleurales et/ou péribronchiques. Elles sont parfois associées à des images en verre dépoli et rarement à des épanchements pleuraux (Fig. 4). Ces opacités ont la particularité d'être parfois migratrices. Le lavage alvéolaire retrouve une augmentation du nombre de lymphocytes (avec diminution du rapport CD4/CD8) et de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. La réponse à la corticothérapie est souvent rapide et spectaculaire ;
- le tableau de **pneumopathie à éosinophiles** se caractérise par des condensations pulmonaires non systématisées, de distribution sous-pleurale, souvent prédominant dans les zones apicales. Ces opacités peuvent s'associer à du verre dépoli (Fig. 5). L'éosinophilie sanguine est inconstante et

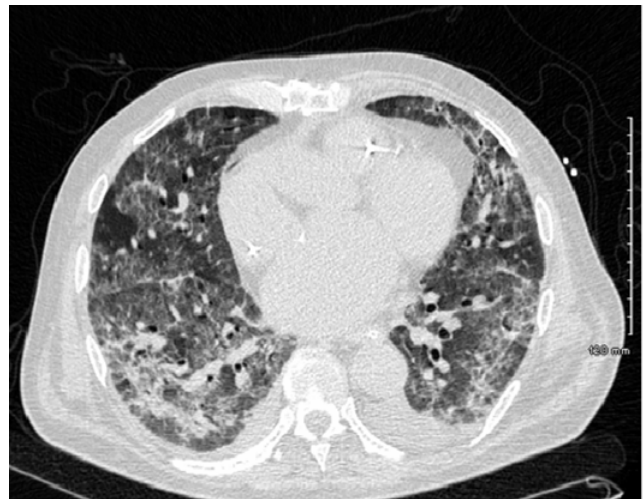


Fig. 3 Patient transplanté cardiaque âgé de 67 ans, présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) sans cause infectieuse retrouvée. Le lavage bronchoalvéolaire a montré une formule panachée non spécifique. L'ensemble du tableau évoque une pneumopathie interstitielle non spécifique. L'évolution a été favorable après arrêt de l'évérolimus et l'augmentation de sa corticothérapie à 1 mg/kg

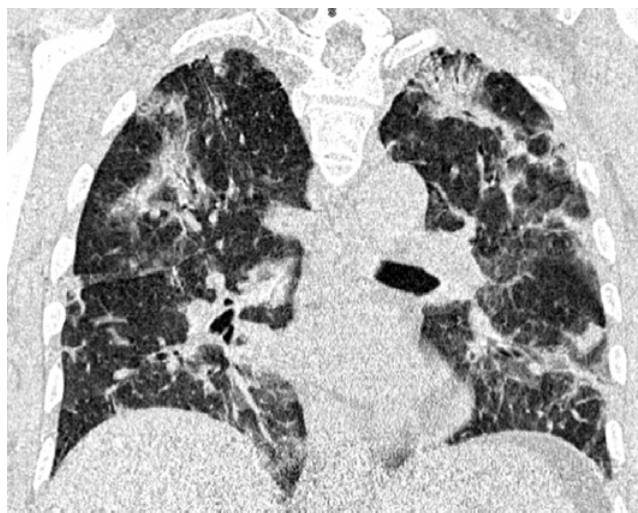


Fig. 4 Patient de 65 ans suivi pour myélome, traité par thalidomide depuis six mois, admis pour pneumopathie hypoxémiante. L'aspect scannographique associe des condensations alvéolaires bilatérales péribronchiques et sous-pleurales, évoquant une pneumopathie organisée à la thalidomide

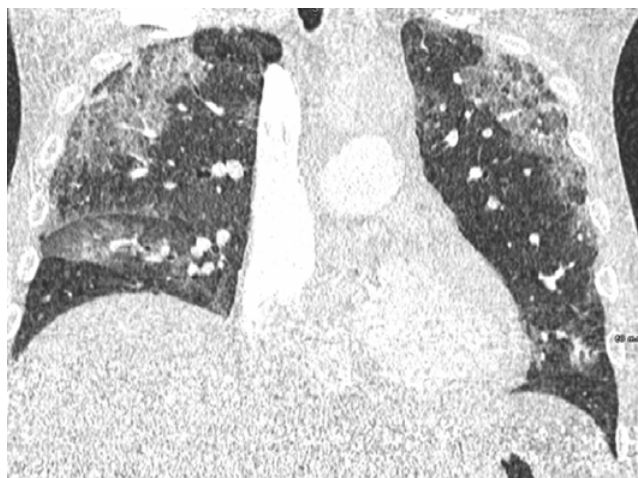


Fig. 5 Patient de 43 ans suivi pour adénocarcinome ganglionnaire abdominal sans primitif connu ; apparition d'une pneumopathie hypoxémiante 48 heures après le début de la première cure de chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine. Aspect scannographique évoquant une pneumopathie à éosinophiles avec un aspect « d'œdème pulmonaire inversé »

modérée, contrairement au lavage alvéolaire où elle est souvent supérieure à 25 %.

La reconnaissance de ces différents types radiocliniques implique une concertation avec un radiologue connaissant bien l'imagerie thoracique. Elle peut permettre d'évoquer l'hypothèse d'une PM, et aider à prédire la réponse aux corticoïdes : en effet, une pneumopathie d'hypersensibilité, une

pneumopathie organisée ou une pneumopathie à éosinophiles semblent mieux répondre à la corticothérapie que le DAD ou la pneumopathie interstitielle non spécifique. Cependant, une étude rétrospective menée par une équipe canadienne en 2002 retrouvait une faible concordance (45 % des cas) entre les aspects TDM et histopathologique des PM [8].

L'étude anatomopathologique par biopsie pulmonaire transbronchique, par ponction-biopsie sous scanner ou par vidéochirurgie, doit être discutée au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque attendu. Elle est de moins en moins réalisée, car invasive, peu rentable, avec des conséquences limitées sur la prise en charge thérapeutique. Elle a sa place lorsqu'une localisation pulmonaire de maladie systémique est suspectée (recherche de lésions spécifiques) ou pour la recherche de certains agents infectieux difficiles à diagnostiquer par voie endoscopique (tuberculose, nocardiose, virose, mycose) et donc là encore comme élément de diagnostic différentiel.

Ainsi, devant un tableau compatible avec une PM et en l'absence de critères diagnostiques formels, l'imputabilité médicamenteuse ne peut être évoquée ou éventuellement confirmée qu'après exclusion des autres diagnostics possibles, et en s'aidant des critères utilisés en pharmacovigilance. La probabilité de PM peut ainsi être évaluée à l'aide des données chronologiques et sémiologiques, ainsi que sur l'imputabilité extrinsèque qui repose sur les données bibliographiques [9,10,11]. La disparition des symptômes à l'arrêt du médicament est plus difficile à évaluer dans le contexte de soins intensifs, l'atteinte respiratoire pouvant persister malgré l'arrêt du médicament en cause. La reprise du médicament (rechallenge) est formellement contre-indiquée après une suspicion de PM grave.

Dhokarh et al. [2] ont proposé leurs propres critères, reposant sur ces mêmes principes. Ils ont défini un SDRA comme d'origine médicamenteuse *probable* quand il n'existait pas d'autre facteur de risque que l'exposition à un médicament spécifique l'année précédente, *possible* s'il existait un facteur de risque en plus d'une histoire médicamenteuse compatible dans l'année précédente, et *conditionnelle* si le médicament en cause n'avait jamais été décrit comme pourvoyeur de PM, mais qu'il présentait des similitudes avec d'autres médicaments connus pour leur toxicité pulmonaire.

Finalement, le diagnostic de certitude est rarement posé et on parle plus souvent de diagnostic probable ou possible. Pour toute suspicion de PM, une déclaration doit être réalisée auprès d'un des 31 centres régionaux de pharmacovigilance, qui ont pour rôle d'aider le clinicien à déterminer la probabilité diagnostique de PM et d'enregistrer la déclaration dans la base de données de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Une réelle difficulté tient au délai nécessaire à la recherche d'un diagnostic différentiel. S'il est généralement possible d'arrêter les médicaments chronologiquement compatibles (sous

réserve d'avoir évoqué la possibilité d'une PM), il est plus délicat d'introduire une corticothérapie tant que les causes infectieuses n'ont pas été écartées. En raison d'un effet thérapeutique incertain et de l'absence d'étude randomisée, la corticothérapie doit être envisagée au cas par cas en fonction des données cliniques (pneumopathie infectieuse éliminée ou non) et en fonction de la sévérité des manifestations.

L'évolution des PM hospitalisées en réanimation n'a pas été spécifiquement étudiée. L'arrêt de l'exposition au médicament associé ou non à une corticothérapie et bien sûr les mesures symptomatiques peuvent permettre une amélioration, mais des évolutions fatales sont régulièrement rapportées [11]. Dans une étude récente rétrospective, la mortalité des SDRA possiblement ou probablement médicamenteux semblait supérieure à celle des autres SDRA (63 versus 32 %), et ce indépendamment du score APACHE III ou de l'existence d'un cancer [2].

Pneumopathie à l'amiodarone

L'amiodarone serait le médicament le plus souvent en cause dans les PM conduisant en unité de soins intensifs [2]. La toxicité pulmonaire est le troisième effet indésirable le plus fréquent de l'amiodarone, après les dysthyroïdies et les atteintes cutanées, mais surtout un des plus graves avec une mortalité pouvant atteindre 50 % si la pneumopathie est compliquée de SDRA [12]. Elle concernerait selon les études 1 à 17 % des patients traités [13].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été évoqués [12,14,15], dont 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 non spécifique s'exprime dans le poumon par la présence de macrophages spumeux, mais qui témoigne simplement de l'imprégnation par l'amiodarone et non d'un effet toxique. Un autre mécanisme suspecté est une toxicité indirecte de mécanisme immunoallergique, suggérée par une infiltration lymphocytaire CD8 évoquant une pneumopathie d'hypersensibilité [16]. Son grand volume de distribution et sa longue demie vie (30 à 108 jours) expliquent que le risque d'effets indésirables de l'amiodarone puisse persister plusieurs mois après son arrêt.

Plusieurs facteurs de risque de développer une pneumopathie à l'amiodarone (PA) ont été mis en évidence tels qu'une dose cumulée élevée (posologie > 400 mg/j et/ou traitement de plus de deux mois), un âge avancé, une maladie pulmonaire préexistante, une chirurgie (thoracique

ou non thoracique), ou l'exposition à une FiO_2 élevée [17,18]. À l'inverse, un effet protecteur des inhibiteurs du système rénine angiotensine a été suggéré : in vitro, l'apoptose des cellules épithéliales alvéolaires induite par l'amiodarone est en effet augmentée en présence d'angiotensine II et limitée par les antagonistes du système rénine angiotensine [19].

La présentation clinique est non spécifique, peut évoluer à bas bruit ou se révéler de façon aiguë, mimant parfois en tout point une pneumopathie infectieuse. Les formes évoluant vers un SDRA ont été décrites initialement au décours d'une chirurgie cardiaque [18], mais peuvent survenir chez n'importe quel patient. Comme pour les autres PM, il n'existe pas de test permettant de poser le diagnostic de PA avec certitude. Des critères diagnostiques de PA ont donc été proposés [16], tenant compte de paramètres cliniques, radiographiques, cytologiques, voire anatomopathologiques, ainsi que de l'évolution à l'arrêt de l'amiodarone. Les données du LBA sont très variables mais une lymphocytose CD8 peut conforter le diagnostic.

L'outil le plus utile au diagnostic est probablement le scanner et de nombreux auteurs se sont intéressés à la présentation radiologique initiale des pneumopathies à l'amiodarone [20–23]. Les lésions principalement retrouvées sont de type alvéolaire, associant des opacités en verre dépoli et des plages de condensation alvéolaire (Fig. 6). Dans les formes chroniques de PA, ces opacités semblent avoir une densité élevée, liée au dépôt d'amiodarone riche en iode, mais cela n'est pas retrouvé pour les formes d'apparition



Fig. 6 Patiente âgée de 85 ans présentant une pneumopathie aiguë à l'amiodarone. Aspect de verre dépoli et condensation alvéolaire. Présence d'épanchements pleuraux bilatéraux en l'absence d'insuffisance cardiaque. Évolution favorable après sept jours de ventilation invasive, arrêt de l'amiodarone et la mise en route d'une corticothérapie prolongée de six mois

rapidement progressive [20,22]. D'autres opacités radiologiques ont également été observées au cours des PA [15,20–23], telles que des réticulations avec parfois un aspect de *crazy-paving*, des épaissements des septas interlobulaires, des épanchements pleuraux et des signes de fibrose pulmonaire (rayons de miel et bronchectasies de traction). Une corticothérapie a été préconisée chez les patients les plus graves ou en l'absence d'amélioration après l'arrêt de l'amiodarone [24] sans preuve d'un impact sur la mortalité.

Pneumopathies des chimiothérapies et thérapies ciblées

Les PM compliquées de SDRA au cours de chimiothérapie ou des thérapies ciblées sont particulièrement fréquentes. Ainsi, dans la série de Dhokarh et al. [2], un immunosuppresseur ou une chimiothérapie était en cause chez 75 % des patients admis en réanimation pour SDRA d'origine médicamenteuse. La prise en charge diagnostique d'une insuffisance respiratoire aiguë chez des patients traités par chimiothérapie ou thérapie ciblée est particulièrement complexe, car la démarche diagnostique doit pouvoir distinguer une atteinte pulmonaire spécifique de la maladie (comme une lymphangite carcinomateuse pour un carcinome, ou une pneumopathie organisée pour une polyarthrite rhumatoïde), une complication infectieuse secondaire aux effets immunosuppresseurs de ces médicaments, une complication cardiovasculaire (hémorragie alvéolaire, œdème pulmonaire cardiogénique, embolie pulmonaire...) d'une PM.

La symptomatologie des PM au cours de chimiothérapie ou thérapie ciblée est variable allant d'une simple dyspnée à un tableau de SDRA. Le mécanisme évoqué est le plus souvent une réaction d'hypersensibilité, expliquant la fréquente bonne réponse à la corticothérapie, mais d'autres mécanismes peuvent être en cause comme une toxicité directe sur l'endothélium pour la gemcitabine [25,26].

Les facteurs de risques de PM lors de chimiothérapie ou thérapie ciblée sont la présence d'une affection pulmonaire préexistante, une dose cumulée élevée de chimiothérapie (pour certains médicaments), l'association à la radiothérapie [25,26] et l'association de deux chimiothérapies potentiellement pneumotoxiques [25–27]. La survenue quelquefois retardée de la PM (par exemple avec la bléomycine et le BCNU) et l'utilisation de polychimiothérapies concomitantes ou successives rendent difficiles la mise en cause d'un seul médicament.

Bléomycine

La bléomycine, utilisée de nos jours en association dans les carcinomes épidermoïdes, les lymphomes hodgkiniens ou

non hodgkiniens et les carcinomes testiculaires, est bien connue pour sa toxicité pulmonaire retardée à type de fibrose pulmonaire. La PM peut apparaître plusieurs mois après la dernière injection de bléomycine. Le risque de fibrose augmente avec la dose cumulée (20 % pour des doses > 500 mg), l'âge du patient, l'association à la radiothérapie [28]. La bléomycine peut également entraîner, rarement, des tableaux aigus de pneumopathies d'hypersensibilité ou de pneumopathies organisées nécessitant une admission en soins intensifs (Fig. 1).

Méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite utilisé en association dans certaines chimiothérapies anticancéreuses mais aussi dans d'autres pathologies auto-immunes comme par exemple : la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis. Depuis les premières descriptions, de pneumopathies au méthotrexate en 1968 par Clarysse et al. [29], sa toxicité pulmonaire est bien connue avec une incidence qui varie de 0,3 à 7,5 % selon les études rétrospectives [30]. Le mécanisme de toxicité semble immunoallergique, avec un tableau de pneumopathie d'hypersensibilité survenant dans les semaines qui suivent l'initiation du traitement. Le tableau clinique classique est une installation subaiguë des symptômes, mais des formes aiguës rapidement progressives, voire des SDRA avec DAD ont été décrits. Des PM ont également été rapportées après administration intrathécale [31]. Le LBA trouve une alvéolite lymphocytaire, mais parfois éosinophile ou neutrophile. Lorsqu'elle est lymphocytaire, le ratio CD4/CD8 est variable en fonction du délai entre la dernière injection et la réalisation du LBA [32]. La réponse à la corticothérapie est classiquement bonne, avec toutefois une mortalité rapportée à la toxicité pulmonaire de 13 % [33].

Inhibiteurs de la tyrosine-kinase du récepteur de l'*epidermal growth factor*

Les inhibiteurs de la tyrosine-kinase (TKI) du récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGF-R), notamment le gefitinib et l'erlotinib, sont utilisés dans le cancer pulmonaire non à petites cellules à un stade avancé. L'incidence des pneumopathies interstitielles aiguës est élevée, estimée à plus de 1 % des patients traités par le gefitinib, un peu moins avec l'erlotinib [34]. Elle est plus fréquente chez les Japonais (2 % des patients traités), les hommes, les fumeurs sevrés ou non, lorsque l'état général est altéré et chez les patients présentant une pathologie pulmonaire interstitielle fibrosante préexistante [35,36]. Le mécanisme toxique serait une diminution de la régénération alvéolaire normalement régulée par l'EGF-R [37].

Dans plus de 75 % des cas, la PM survient dans les trois premiers mois suivant l'initiation du traitement [34]. Les

symptômes, non spécifiques, peuvent mimer une pneumopathie infectieuse. Il existe plusieurs présentations radiocliniques, dont trois formes aiguës pouvant conduire à une hospitalisation en soins intensifs : la pneumopathie aiguë interstitielle diffuse, la pneumopathie organisée et la pneumopathie d'hypersensibilité. Le pronostic est d'autant plus sombre que l'intervalle libre entre l'initiation du traitement et la survenue des symptômes est court, que la présentation clinique est aiguë et qu'il existe une fibrose pulmonaire préexistante [38]. La mortalité élevée, estimée par certains auteurs à 30 %, doit conduire à stopper très rapidement le gefitinib, dès les premiers signes [36]. Il semble que la corticothérapie soit utile. Des PM sont également rapportées avec d'autres inhibiteurs des TKI, comme l'imatinib utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique [39].

Le cetuximab, anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le récepteur de l'EFG-R, a été associé à une augmentation du risque d'effet secondaire respiratoire dans les essais cliniques ; cependant, les cas de pneumopathie interstitielle rapportés depuis sa commercialisation semblent très rares [40].

Sirolimus et les analogues de la rapamycine (ou inhibiteurs m-TOR)

Le sirolimus et l'évérolimus sont des immunosuppresseurs indiqués dans la prévention du rejet d'allogreffe d'organes solides et dans le cancer du rein métastatique. Chez les transplantés d'organes solides, la toxicité pulmonaire des inhibiteurs m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) survient chez 5 à 15 % des patients [41], un à huit mois après l'introduction du traitement [42] (Fig. 3). Dans l'essai clinique RECORD-1 comparant en seconde ligne l'évérolimus versus placebo dans le cancer rénal métastatique, l'incidence des PM atteignait 14 %, dont 4 % nécessitant une oxygénothérapie, sans décès directement lié [43]. Des tableaux plus graves ont été décrits, notamment des tableaux d'HIA, avec pour un cas une évolution fatale [41].

Les facteurs de risque associés aux pneumopathies au sirolimus chez les transplantés d'organe sont le relais tardif entre anticalcineurine et sirolimus [42,44,45], l'altération de la fonction rénale [42] et une concentration plasmatique élevée de sirolimus — bien que des PM puissent survenir à concentration thérapeutique [45]. L'utilisation de certains macrolides exerçant une forte inhibition enzymatique (érythromycine, télithromycine, clarithromycine) peut augmenter la concentration plasmatique de sirolimus et donc majorer sa toxicité.

Le mécanisme toxique est mal connu. La relation dose-effet décrite précédemment suggère une toxicité directe. La fréquence des alvéolites lymphocytaires au LBA fait aussi évoquer un mécanisme immunoallergique [46]. La moindre toxicité de l'évérolimus serait due à ses propriétés hydrophi-

les [41]. Bien que des PM aient été rapportées avec ces deux médicaments, la toxicité croisée n'est pas constante, et la substitution du sirolimus par l'évérolimus sans récurrence de PM a été rapportée [45].

L'installation des signes est le plus souvent subaiguë, avec en TDM des images en verre dépoli et parfois des condensations alvéolaires bilatérales, et au LBA une alvéolite lymphocytaire et parfois une HIA. Lorsque la biopsie pulmonaire a été réalisée, il a été décrit des pneumopathies organisées et des pneumopathies interstitielles non spécifiques, avec parfois des plages de fibrose et du DAD [42].

La plupart du temps on note une amélioration lors de la réduction de dose du médicament, avec ou sans corticothérapie [42]. La persistance des signes ou l'apparition d'une rechute malgré la décroissance des doses et le monitoring des taux sériques nécessite l'arrêt définitif du médicament [42,44].

Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique, utilisé dans le traitement des hémopathies (lymphomes, leucémie lymphoïde chronique) et dans celui de pathologies auto-immunes (vascularite à ANCA, polyarthrite rhumatoïde). Son utilisation a profondément changé le pronostic de ces patients et les indications du rituximab sont de plus en plus larges. Selon les séries, entre 3,7 et 10 % des patients développeraient une toxicité pulmonaire, mais dans la plupart des cas et en particulier au cours des hémopathies, le rituximab est associé à d'autres médicaments pneumotoxiques avec probablement un effet de potentialisation [27].

Plusieurs tableaux cliniques ont été décrits : des formes suraiguës avec SDRA, des formes aiguës ou subaiguës avec dans deux tiers des cas une pneumopathie interstitielle diffuse et dans environ 10 % des cas une pneumopathie organisée, enfin des formes chroniques.

Pour les formes suraiguës, les signes surviennent dès le premier cycle, dans les heures suivant la perfusion. Dans la plupart des cas, la PM débute soit entre le 8^e et le 21^e jour, soit vers le troisième mois suivant l'initiation du traitement [47]. La sensibilité aux corticoïdes est le plus souvent bonne ; la mortalité est de 1,5 % [27].

Différents mécanismes physiopathologiques ont été évoqués. Dans des réactions suraiguës survenant quelques heures suivant la perfusion de rituximab, on a incriminé un relargage cytokinique, voire un syndrome de lyse tumoral. Cette réaction à la perfusion de rituximab survient dans 9 à 15 % des cas, et se complique alors de SDRA dans un tiers des cas.

Pour les formes aiguës ou subaiguës, le principal mécanisme suspecté est immunoallergique en raison de la récurrence des symptômes à la réintroduction (avec aggravation du tableau clinique), de la lymphocytose au LBA et enfin d'une bonne réponse aux corticoïdes [47].

Anti-tumor necrosis factor

On estime la prévalence des pneumopathies interstitielles liées aux *anti-tumor necrosis factor* (TNF) entre 0,5 et 3 % chez les patients traités pour polyarthrite rhumatoïde [48]. Une revue récente de la littérature a répertorié plus d'une centaine de cas publiés de manifestations respiratoires incriminant les anti-TNF : 55 cas avec l'infliximab, 55 cas avec l'éta nercept et seulement trois cas avec l'adalimumab. Deux tiers des patients recevaient l'anti-TNF associé au méthotrexate [48,49]. Les facteurs de risques de PM lors d'un traitement par anti-TNF sont une pneumopathie interstitielle préexistante, le tabagisme, l'association à une pathologie auto-immune, telle que le lupus ou le syndrome de Gougerot-Sjögren, et l'association à d'autres traitements pneumotoxiques.

L'inhibition du TNF- α pourrait intervenir directement dans la toxicité en induisant une pneumopathie interstitielle non spécifique ou une pneumopathie interstitielle commune. Ont également été décrits des pneumopathies d'hypersensibilité, et des tableaux chroniques de sarcoïdose ganglionnaire et pulmonaire de bon pronostic. De rares cas de vascularites pulmonaires à ANCA induites par les anti-TNF et compliquées d'HIA ont été rapportés [50].

Les tableaux radiocliniques les plus fréquents sont d'une part une pneumopathie interstitielle non spécifique apparaissant de novo, dans 50 % des cas dans les deux mois après l'injection, d'autre part une aggravation d'une pathologie interstitielle préexistante. Le pronostic est sombre, puisque la mortalité survient dans un tiers des cas, voire dans deux tiers des cas s'il y a une atteinte pulmonaire préexistante [49]. Dans 70 % des cas, le décès survient dans les cinq semaines suivant l'injection de l'anticorps thérapeutique.

Thalidomide et ses analogues structuraux

Le thalidomide initialement utilisé dans les années 1950 comme hypnotique avait été retiré du marché du fait de sa tératogénicité. Depuis 1998 et la découverte de son effet anti-angiogénique et immunomodulateur, il est utilisé ainsi que ses deux analogues structuraux (le lénalidomide et le pomalidomide) en association à la dexaméthasone et parfois à d'autres chimiothérapies dans le traitement du myélome multiple, mais aussi dans celui des syndromes myélodysplasiques et des lymphomes.

Hors pathologie thromboembolique, la toxicité pulmonaire des *immunomodulatory derivatives* (IMiD) est rare, peut-être parce qu'ils sont le plus souvent associés à la dexaméthasone [51]. Le mécanisme toxique est mal connu, et plusieurs hypothèses ont été formulées [52]. Un mécanisme immunoallergique a été évoqué du fait de tableaux de pneumopathie d'hypersensibilité avec alvéolite lymphocytaire à CD8 [53]. Un effet pro-inflammatoire des IMiD et notam-

ment l'augmentation de sécrétion d'interféron-gamma (INF γ) seraient responsables de lésions pulmonaires liées à l'hyperoxie chez les souris [54]. Enfin, l'inhibition de la prostaglandine E2 (PGE2) pourrait être impliquée dans un processus fibrosant [55].

Plus d'une trentaine de cas de PM secondaires aux IMiD ont été publiés ces dernières années, en particulier avec le lénalidomide, qui induit une expression 100 à 1 000 fois plus importante d'interleukine-2 (IL-2) et d'INF γ que la thalidomide [56]. Il a été décrit des pneumopathies interstitielles non spécifiques, des pneumopathies d'hypersensibilité, des pneumopathies organisées (Fig. 4), de rares cas de pneumopathie à éosinophiles et de DAD. L'évolution a généralement été favorable à l'arrêt du médicament en cause, associé ou non à une corticothérapie. Deux cas ont été rapportés de reprise du lénalidomide à une dose plus faible, associée à une corticothérapie, sans récurrence des symptômes [53]. Il a également été publié des cas de pneumopathie au thalidomide sans récurrence lors d'un relais par le lénalidomide — et inversement [57–59]. Mais des réactions croisées entre les deux molécules sont également possibles [60].

Autres chimiothérapies antinéoplasiques cytotoxiques

Les chimiothérapies antinéoplasiques cytotoxiques connues comme pourvoyeuses d'une toxicité pulmonaire sont principalement le cyclophosphamide [61], la gemcitabine (Fig. 5), les taxanes (paclitaxel et docétaxel) utilisés en association ou en monothérapie dans le traitement de nombreux types de tumeurs solides, la fludarabine en hématologie [25,62–64], l'oxaliplatine en association avec le 5-FU dans le cancer colorectal [65], le témozolomide, les inhibiteurs de la topoisomérase I (irinotécan et topotécan) et l'étoposide [25].

Conclusion

Les PM sont fréquemment en cause dans le SDRA et doivent être évoquées systématiquement dans tous les SDRA sans cause certaine. Plus d'une centaine de médicaments ont été rapportés comme pouvant être pourvoyeurs d'insuffisance respiratoire aiguë, avec des tableaux clinico-radio-anatomopathologiques particuliers. L'arrêt des médicaments potentiellement pneumotoxiques est nécessaire quand une PM est suspectée. Le diagnostic différentiel est essentiel. Les centres de pharmacovigilance peuvent aider à déterminer les probabilités d'imputabilité, puisqu'il n'existe pas de diagnostic de certitude. Le pronostic est probablement influencé par la précocité de l'arrêt du médicament causal. La corticothérapie est d'efficacité inconstante et souvent mal évaluée.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, Ryu JH (2007) Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest* 132:50–7
2. Dhokarh R, Li G, Schmickl CN, et al (2012) Drug Associated Acute Lung Injury: a Population Based Cohort Study. *Chest* (sous presse)
3. Mayaud C, Cadranet J (2000) A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 55:511–7
4. Parrot A, Djibre M, Mayaud C, Fartoukh M (2010) Causes inhabituelles de syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Reanimation* 19:15–22
5. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al (2011) The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 124:588–97
6. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, et al (2000) Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 20:1245–59
7. Cordier JF, Cottin V (2011) Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med* 32:310–21
8. Cleverley JR, Screaton NJ, Hiorns MP, et al (2002) Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 57:292–9
9. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, et al (1985) Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Thérapie* 40:111–8
10. Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, et al (2011) Update of the French Drug Reaction Assessment Method. *Thérapie* 66:517–25
11. Rosenow EC 3rd, Limper AH (1995) Drug-induced pulmonary disease. *Semin Respir Infect* 10:86–95
12. Ashrafian H, Davey P (2001) Is amiodarone an underrecognized cause of acute respiratory failure in the ICU? *Chest* 120:275–82
13. Vassallo P, Trohman RG (2007) Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 298:1312–22
14. Anderson N, Borlak J (2006) Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Lett* 580:5533–40
15. Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L, et al (2010) Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf* 33:539–58
16. Coudert B, Bailly F, Lombard JN, et al (1992) Amiodarone pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. *Chest* 102:1005–12
17. Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD (2008) Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 66:82–7
18. Van Mieghem W, Coolen L, Malysse I, et al (1994) Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest* 105:1642–5
19. Nikaido A, Tada T, Nakamura K, et al (2010) Clinical features and effects of angiotensin system antagonists on amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Int J Cardiol* 140:328–35
20. Kuhlman JE, Teigen C, Ren H, et al (1990) Amiodarone pulmonary toxicity: CT findings in symptomatic patients. *Radiology* 177:121–5
21. Oyama N, Oyama N, Yokoshiki H, et al (2005) Detection of amiodarone-induced pulmonary toxicity in supine and prone positions: high-resolution computed tomography study. *Circ J* 69:466–70
22. Siniakowicz RM, Narula D, Suster B, Steinberg JS (2001) Diagnosis of amiodarone pulmonary toxicity with high-resolution computerized tomographic scan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12:431–6
23. Vermhet H, Bousquet C, Durand G, et al (2001) Reversible amiodarone-induced lung disease: HRCT findings. *Eur Radiol* 11:1697–703
24. Vinsonneau U, Andre V, Brondex A, et al (2008) Pneumopathie à l'amiodarone : physiopathologie et diagnostic. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux. Pratique* 68:17–9
25. Vahid B, Marik PE (2008) Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 133:528–38
26. Barlési F, Villani P, Daddoli C, et al (2004) Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity. *Fundam Clin Pharmacol* 18:85–91
27. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, et al (2012) Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 51:653–62
28. Sleijfer S (2001) Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 120:617–24
29. Clarysse AM, Cathey WJ, Cartwright GE, et al (1969) Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate. *JAMA* 209:1861–8
30. Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, et al (2005) The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford)* 44:61–6
31. Dai MS, Ho CL, Chen YC, et al (2000) Acute respiratory distress syndrome following intrathecal methotrexate administration: a case report and review of literature. *Ann Hematol* 79:696–9
32. Fuhrman C, Parrot A, Wislez M, et al (2001) Spectrum of CD4 to CD8 T-cell ratios in lymphocytic alveolitis associated with methotrexate-induced pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1186–91
33. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA (2000) Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 15: 373–81
34. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al (2003) FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist* 8:303–6
35. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al (2004) Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 45:93–104
36. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, et al (2006) Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 24:2549–56
37. Suzuki M, Asahina H, Konishi J, et al (2008) Recurrent gefitinib-induced interstitial lung disease. *Intern Med* 47:533–6
38. Hotta K, Kiura K, Tabata M, et al (2005) Interstitial lung disease in Japanese patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib: an analysis of risk factors and treatment outcomes in Okayama Lung Cancer Study Group. *Cancer J* 11:417–24
39. Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S, Ohno R (2006) Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia* 20:1162–4
40. Hoag JB, Azizi A, Doherty TJ, et al (2009) Association of cetuximab with adverse pulmonary events in cancer patients: a comprehensive review. *J Exp Clin Cancer Res* 28:113
41. Depuydt P, Nollet J, Benoit D, et al (2012) Fatal acute pulmonary injury associated with everolimus. *Ann Pharmacother* 46:e7
42. Weiner SM, Sellin L, Vonend O, et al (2007) Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome — a single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 22:3631–7
43. Porta C, Osanto S, Ravaud A, et al (2011) Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 47:1287–98
44. Champion L, Stern M, Israël-Biet D, et al (2006) Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 144:505–9
45. Rodríguez-Moreno A, Ridaou N, García-Ledesma P, et al (2009) Sirolimus and everolimus induced pneumonitis in adult renal

- allograft recipients: experience in a center. *Transplant Proc* 41:2163–5
46. Morelon E, Stern M, Israël-Biet D, et al (2001) Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 72:787–90
 47. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, et al (2010) Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J* 35:681–7
 48. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, et al (2011) Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med* 124:386–94
 49. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, Silman AJ (2006) Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 54:1786–94
 50. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al (2007) Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 86:242–51
 51. Thornburg A, Abonour R, Smith P, et al (2007) Hypersensitivity pneumonitis-like syndrome associated with the use of lenalidomide. *Chest* 131:1572–4
 52. Coates S, Barker A, Spurgeon S (2012) Reversible pulmonary toxicity due to lenalidomide. *J Oncol Pharm Pract* 18:284–6
 53. Zagouri F, Roussou M, Kastritis E, et al (2011) Lenalidomide-associated pneumonitis in patients with plasma cell dyscrasias. *Am J Hematol* 86:882–4
 54. Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, et al (2004) Interferon-gamma: a key contributor to hyperoxia-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287:L1042–L7
 55. Wilborn J, Crofford LJ, Burdick MD, et al (1995) Cultured lung fibroblasts isolated from patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a diminished capacity to synthesize prostaglandin E2 and to express cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 95:1861–8
 56. Kotla V, Goel S, Nischal S, et al (2009) Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2:36
 57. Iino M (2012) Interstitial pneumonitis associated with the immunomodulatory drugs thalidomide and lenalidomide. *Int J Hematol* 95:223–4
 58. Sakai M, Kubota T, Kuwayama Y, et al (2011) Diffuse alveolar hemorrhage associated with lenalidomide. *Int J Hematol* 93:830–1
 59. Lerch E, Györök S, Feilchenfeldt J, et al (2010) A case of lenalidomide-induced hypersensitivity pneumonitis. *Onkologie* 33:249–52
 60. Pretz J, Medeiros BC (2009) Thalidomide-induced pneumonitis in a patient with plasma cell leukemia: no recurrence with subsequent lenalidomide therapy. *Am J Hematol* 84:698–9
 61. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U (1996) Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1851–6
 62. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, et al (2006) Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol* 17:372–9
 63. Barber NA, Ganti AK (2011) Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol* 6:235–43
 64. Charpidou AG, Gkiozos I, Tsimpoukis S, et al (2009) Therapy-induced toxicity of the lungs: an overview. *Anticancer Res* 29:631–9
 65. Trisolini R, Stanzani M, Lazzari-Agli L, et al (2001) Delayed non-infectious lung disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 18:75–84