

Une réaction d'hypersensibilité?

# Pneumopathie toxique à la nitrofurantoïne

Dr méd. Joséphine Tornay<sup>a</sup>, Dr méd. Romain Lazor<sup>b</sup>, Dr méd. Christophe Uldry<sup>c</sup>, Dr méd. Marcos Coronado<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Service d'angiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne; <sup>b</sup> Service de pneumologie, PMU BU44.07, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne; <sup>c</sup> Service de pneumologie, Groupement hospitalier de l'ouest lémanique, Hôpital de Rolle; <sup>d</sup> Service de médecine interne, Hôpital Riviera-Chablais, Vaud-Valais, Vevey

## Contexte

La nitrofurantoïne est un antibactérien de la famille des nitrofuranes souvent prescrit au long cours comme prophylaxie en cas d'infections urinaires récidivantes. La toxicité pulmonaire induite par la nitrofurantoïne a été décrite pour la première fois par Fisk en 1957 [1, 2, 4, 5]. Par la suite, ont été rapportées différentes manifestations pulmonaires en particulier auto-immunes, de sévérité variable, avec des formes aiguës, subaiguës et chroniques. Nous présentons deux cas cliniques de pneumopathie à la nitrofurantoïne, une forme chronique d'évolution favorable et une forme aiguë d'évolution défavorable, le patient étant resté dépendant de l'oxygénothérapie avec persistance d'un syndrome restrictif et d'un trouble de la diffusion sévère.



Joséphine Tornay

## Rapport de cas N° 1

### Anamnèse

Une femme de 78 ans se présente aux urgences en raison d'une toux sèche accompagnée d'une dyspnée de stade III évoluant défavorablement depuis un mois. Elle se plaint d'une asthénie avec sudations nocturnes ainsi que d'une perte pondérale d'environ 6 kg en deux mois. On note des infections urinaires à répétition. Son traitement se compose notamment de nitrofurantoïne prophylactique depuis six mois.

### Status

On mesure une tension artérielle à 150/90 mm Hg, une fréquence cardiaque à 100/min, une fréquence respiratoire à 16/min, une SpO<sub>2</sub> de 94% à l'air ambiant et une température de 36°C. On ausculte des râles pulmonaires crépitants fins diffus.

### Résultats

La gazométrie sous une FiO<sub>2</sub> de 29% montre une alcalose respiratoire: pH 7,47, pO<sub>2</sub> 129 mm Hg, pCO<sub>2</sub> 29 mm Hg, HCO<sub>3</sub> 21,8 mmol/l, BE -1,4. Le bilan biologique montre des leucocytes à 8 G/l sans éosinophilie, une CRP à 26 mg/l et une VS à 54 mm/h.

Le bilan infectieux et auto-immun est négatif. L'immunoelectrophorèse des protéines met en évidence une discrète élévation des chaînes légères libres Kappa et Lambda mais avec un rapport normal de 1,17 (N: 0,26-1,65).

La radiographie du thorax démontre un infiltrat interstitiel et alvéolaire diffus bilatéral (fig. 1). Le CT-scanner thoracique met en évidence un infiltrat interstitiel diffus en verre dépoli et de petits infiltrats alvéolaires (fig. 2).

Le lavage broncho-alvéolaire révèle une répartition cellulaire panachée avec une prédominance lymphocytaire (60%) et le rapport CD4/CD8 est abaissé à 0,8, suggérant une alvéolite extrinsèque. La recherche microbiologique est négative. Aucune cellule maligne n'est retrouvée.

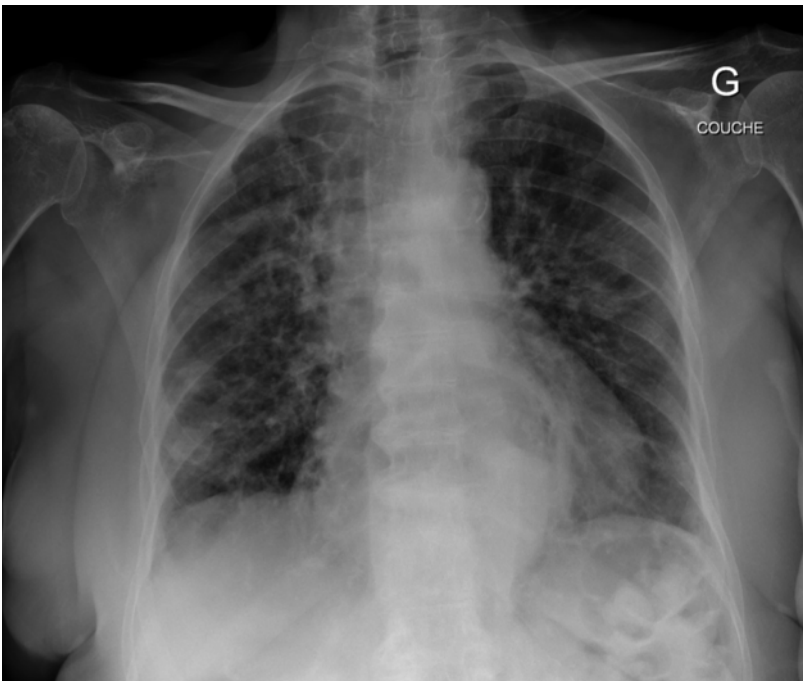
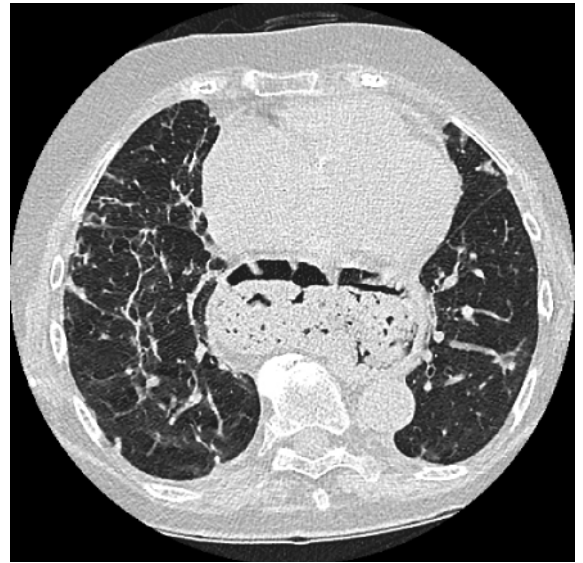


Figure 1: Cas N° 1, radiographie thoracique au J1: infiltrat interstitiel et alvéolaire diffus bilatéral.



**Figure 2:** Cas N° 1, CT-scan thoracique au J1: infiltrat interstitiel diffus en verre dépoli et petits infiltrats alvéolaires.



**Figure 3:** Cas N° 1, CT-scan thoracique au J7: régression des lésions pulmonaires.

### Diagnostic

Pneumopathie d'hypersensibilité chronique sur la prise de nitrofurantoïne.

### Traitement

La nitrofurantoïne est arrêtée.

### Évolution

Au CT-scanner thoracique au jour 7 (fig. 3), on note une régression importante des lésions pulmonaires.

Au jour 16, les fonctions pulmonaires (en pourcentage des valeurs prédites) montrent un rapport de Tiffeneau à 117%, un VEMS à 63%, une CVF à 61%, une CPT à 57% et une DLCO de 35%.

Au jour 67, la patiente ne rapporte plus de toux mais garde une dyspnée à l'effort modérément gênante au quotidien. On observe une amélioration globale des fonctions pulmonaire avec un rapport de Tiffeneau à 113%, un VEMS à 68%, une CVF à 84%, une CPT à 76% et une DLCO de 51%, traduisant un trouble ventilatoire restrictif de degré moyen et un trouble de la diffusion de degré moyen. La guérison n'est donc pas complète mais l'évolution est favorable tant sur le plan clinique que fonctionnel.

### Rapport de cas N° 2

#### Anamnèse

Il s'agit d'un homme de 72 ans connu pour un prostaticisme nécessitant des auto-sondages vésicaux. Il présente des infections urinaires à répétition, motivant la

nitrofurantoïne depuis un mois. Il se rend aux urgences en raison d'une dyspnée en péjoration depuis dix jours à prédominance nocturne accompagnée d'orthopnée et d'une toux sèche. Le patient est agronome retraité et a fumé 20 UPA. Il a souvent voyagé en Afrique. Il vit dans un chalet, réalise de nombreux travaux de bricolage à domicile et prépare son bois de chauffage. Le sol de sa cave présente des moisissures.

#### Status

On mesure une tension artérielle à 126/65 mm Hg, une fréquence cardiaque à 84/min, une température à 38 °C et une SpO<sub>2</sub> à 92% sous 3 litres d'oxygène. On ausculte des râles crépitants fins de type velcro sur la moitié inférieure des deux plages pulmonaires.

#### Résultats

La gazométrie sous une FiO<sub>2</sub> de 33% montre une hypoxémie (pH 7,41, pO<sub>2</sub> 63 mm Hg, pCO<sub>2</sub> 35 mm Hg, HCO<sub>3</sub> 22 mmol/l, BE -2). Le bilan biologique démontre un syndrome inflammatoire avec: leucocytes à 14,9 G/l, CRP à 163 mg/l et VS à 46 mm/h. Le bilan infectieux et auto-immun est négatif. L'électrophorèse des protéines et l'immunosoustraction sont dans la norme.

La radiographie du thorax met en évidence un infiltrat alvéolo-interstitiel diffus avec des zones de confluence basale gauche. Le scanner thoracique révèle des opacités réticulaires, du verre dépoli relativement important prédominant légèrement aux bases et en sous-pleural, des bronchectasies de traction, une condensation basale gauche et un piégeage (fig. 4). Ce tableau parle pour une pneumopathie interstitielle extensive diffuse.

Les fonctions pulmonaires sont effectuées à 10 jours. Le rapport de Tiffeneau est normal avec une diminution harmonieuse du VEMS à 53% et de la CVF à 45% du prédit compatible avec un syndrome restrictif moyennement sévère (DLCO non effectuée). En raison de la fragilité du patient et de l'hypoxémie, une bronchoscopie n'est pas réalisée.

### Diagnostic

Une exacerbation aiguë de fibrose pulmonaire idiopathique est évoquée mais un diagnostic pneumopathie d'origine toxique sur nitrofurantoïne semble le plus probable au vu de l'introduction récente de ce médicament.

### Traitement

La nitrofurantoïne est arrêtée. Une corticothérapie systémique par prednisone est introduite ainsi qu'une oxygénothérapie.

### Évolution

Malgré la poursuite d'une corticothérapie à haute dose, l'évolution n'est pas favorable. Les fonctions pulmonaires à cinq mois révèlent un syndrome restrictif et un trouble de la diffusion de degré sévère. La CPT est à 39% du prédit, la CVF à 38%, le VEMS à 43% avec un rapport de Tiffeneau supranormal à 86%. La CVF a diminué de 8%, la DLCO est sévèrement abaissée à 22% du prédit. Sur le plan radiologique, les lésions fibrosantes ont progressé. Le piégeage et la rareté du rayon de miel font écarter un pattern PIC (pneumopathie interstitielle commune). Un traitement d'épargne cortisonique par azathioprine est introduit. Le patient reste oxygène-dépendant.

À 18 mois, un syndrome restrictif et un trouble de la diffusion de degré sévère sont toujours présents.

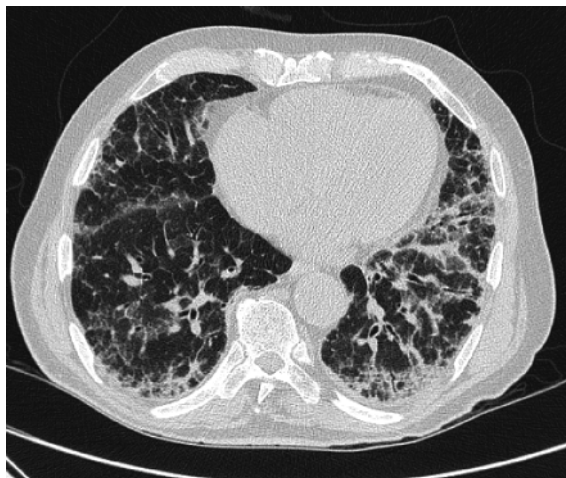
A environ une année d'évolution, le scanner thoracique met en évidence une nette diminution des infiltrats en verre dépoli. Par contre, l'épaississement des septas, les réticulations, les quelques images en nid d'abeilles ainsi que les nombreuses bronchectasies persistent sans modification (fig. 5).

Le patient est décédé après un an et neuf mois d'évolution dans le cadre d'un cancer du pancréas d'emblée métastatique avec évolution rapidement fatale.

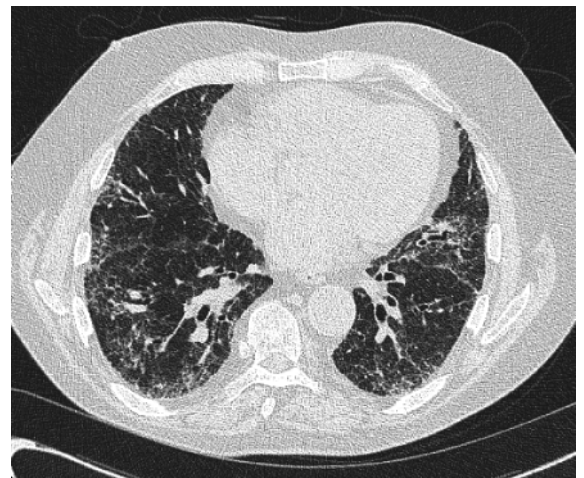
### Discussion

La forme chronique de pneumopathie à la nitrofurantoïne est environ 10–20 fois moins fréquente que la forme aiguë [3, 5]. Elle apparaît habituellement six mois à plusieurs années après l'introduction de l'antibactérien [3, 5].

La pathogenèse n'est pas clairement établie, l'atteinte pulmonaire semble être le résultat d'une réaction à médiation cellulaire ou de type toxique non dépendante de la dose cumulée [1]. La présentation est insidieuse avec une toux sèche et une dyspnée progressive, une fatigue, une perte de poids et des myalgies. La fièvre est peu fréquente. Des râles crépitants sont audibles et un hippocratisme digital parfois observé. Une élévation des gammaglobulines, une augmentation des transaminases et de la vitesse de sédimentation, une éosinophilie sanguine, des anticorps anti-nucléaires et un facteur rhumatoïde positif sont souvent associées. La radiographie standard montre généralement un infiltrat interstitiel diffus, bilatéral et souvent



**Figure 4:** Cas N° 2, CT-scan thoracique au J1: opacités réticulaires avec du verre dépoli relativement important prédominant légèrement aux bases et en sous-pleural, associé à des bronchectasies de traction et une condensation basale gauche. On note également des piégeages gazeux.



**Figure 5:** Cas N° 2, CT-scan thoracique à 1 an: nette diminution des infiltrats en verre dépoli. Par contre, l'épaississement des septas, les réticulations, les quelques images en nid d'abeilles ainsi que les bronchectasies de traction persistent sans modification.

Correspondance:  
Dr méd. Joséphine Tornay  
Service d'angiologie  
Centre hospitalier  
universitaire vaudois  
CH-1011 Lausanne  
josephine.tornay[at]  
gmail.com

accentué aux bases pulmonaires [1, 3–5]. Au scanner, on observe fréquemment un infiltrat en verre dépoli bilatéral. Contrairement aux patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, des opacités linéaires irrégulières ne sont pas habituelles dans la pneumopathie induite par nitrofurantoïne [1]. Un aspect en nid d'abeille est typiquement absent. Un épanchement pleural peut être présent dans de rares cas, en général unilatéral. Le lavage broncho-alvéolaire est non spécifique et permet d'exclure une cause infectieuse. Les fonctions pulmonaires révèlent souvent un syndrome restrictif et un trouble de la diffusion.

La forme aiguë est la plus fréquente. Elle peut débuter quelques heures après l'exposition au médicament mais apparaît en moyenne après neuf jours, de manière brutale [1, 3–5]. La symptomatologie est caractérisée par une toux, une dyspnée, de la fièvre et un rash cutané. Des douleurs thoraciques et une cyanose peuvent également se manifester. Du point de vue de la pathogenèse, l'atteinte pulmonaire semble être due à une réaction d'hypersensibilité (type I ou III) [1, 3]. Les perturbations biologiques sont similaires à la forme chronique, mais une éosinophilie sanguine est plus souvent rencontrée. L'imagerie montre des opacités réticulaires ou un infiltrat alvéolaire. Les fonctions pulmonaires peuvent démontrer un trouble restrictif et de la diffusion.

L'arrêt de la nitrofurantoïne constitue le principal traitement et conduit la plupart du temps à une régression des symptômes. Le bénéfice des glucocorticoïdes n'a pas été prouvé [1, 3, 5]. Ils ne sont généralement pas utilisés sauf si le patient présente une atteinte respiratoire sévère et qu'une origine infectieuse a été soigneusement écartée.

Le pronostic est bon lorsque les symptômes sont reconnus précocement et la nitrofurantoïne rapidement arrêtée. Dans la forme aiguë, la régression se fait le plus souvent dans les 15 jours alors que pour la forme chronique, elle peut prendre de 2 à 12 semaines, avec une persistance dans deux tiers des cas d'altérations fibrotiques modérées [1]. Cependant, des cas mortels ont été rapportés.

#### Remerciements

- Médecins radiologues du Groupement hospitalier de l'ouest lémanique, Hôpital de Nyon: Dr Malik Babaker, Dr M. Amirat, médecin-chef, Dr Rizk, médecin chef de clinique, Dresse N. Peiris Waser, médecin-Cheffe.
- Médecins radiologues de l'Hôpital Riviera, site du Samaritain: Dresse J. Rey, Dr A. Anaye, Dr T. Gluecker.
- Médecin radiologue du Centre hospitalier universitaire vaudois: Dresse C. Beigelman.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

#### Références

- 1 de Zeeuw J, Schumacher J, Gillissen AG. Nitrofurantoin-induced pulmonary injury. 2013 UpToDate.
- 2 Viejo MA, Fernández Montes A, Montes JV, Gómez-Román JJ, Ibarbia CG, Hernández JL. Rapid resolution of nitrofurantoin-induced interstitial lung disease. Arch Bronconeumol. 2009;45(7):352–5.
- 3 Kanji Z, Su VC, Mainra R. Nitrofurantoin-induced pulmonary reaction involving respiratory symptoms: case report. Can J Hosp Pharm. 2011;64(5):362–5.
- 4 Weir M, Daly GJ. Lung toxicity and nitrofurantoin: the tip of the iceberg? QJM. 2013;106:271–2.
- 5 Madani Y, Mann B. Nitrofurantoin-induced lung disease and prophylaxis of urinary tract infections. Prim Care Respir J. 2012;21(3):337–41. DOI:http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2012.00059
- 6 Jick S, Jick H, Walker A, Hunter J. Hospitalizations for pulmonary reactions following nitrofurantoin Use. Chest. 1989;96:512–5.
- 7 Foucher P, Camus P. Nitrofurantoin. Available from: www.pneumotox.com/drug/view/231/nitrofurantoin.
- 8 Nitrofurantoïne et infections urinaires: pas en usage prolongé, rarement en curatif. La Revue Prescrire. Juillet 2012;32(345):511–2.
- 9 Les pneumopathies interstitielles dues à des médicaments. La Revue Prescrire. Juillet 2007;27(285):510–3.

## L'essentiel pour la pratique

- La nitrofurantoïne peut entraîner une pneumopathie sévère, parfois létale. Les patients devraient être rendus attentifs à ce risque.
- La prescription de la nitrofurantoïne au long cours doit impliquer une surveillance clinique accrue afin de reconnaître précocement la maladie pulmonaire et arrêter l'antibiothérapie le plus tôt possible. Chez les patients présentant une maladie respiratoire, il est préférable d'éviter la nitrofurantoïne.
- En cas d'infections urinaires à répétition ne répondant pas à des mesures préventives, le rapport risque/bénéfice d'antibioprophylaxie au long cours devrait être pesé avec précaution. Il reste toujours la possibilité de traiter de manière curative dès l'apparition de symptômes d'infection urinaire [5, 8]. De manière générale, l'utilisation de la nitrofurantoïne dans cette indication devrait être reconsidérée.