

# LE CAS CLINIQUE DU MOIS

## Toxicité pulmonaire de la gemcitabine dans le cadre d'un CPNPC avec carcinomatose cérébrale

V. MOMMENS (1), L. BOSQUÉE (2), V. D'ORIO (3)

**RÉSUMÉ :** La toxicité pulmonaire de la gemcitabine est rare et de diagnostic difficile. Une femme de 61 ans traitée par gemcitabine dans le cadre d'une néoplasie pulmonaire non à petites cellules (CPNPC), avec métastases cérébrales (stade IV), présente pendant le cinquième cycle de chimiothérapie un état de détresse respiratoire aiguë avec fièvre, tachypnée, hypoxémie marquée et infiltrats pulmonaires acino-interstitiels bilatéraux. Les recherches d'étiologies infectieuses, cardio-vasculaires et opportunistes sont restées négatives. L'arrêt de la gemcitabine et l'administration de stéroïdes ont été instaurés avec succès, évoquant ainsi la nature médicamenteuse probable de la pneumopathie aiguë.

### INTRODUCTION

Le cancer broncho-pulmonaire représente 16 % de tous les cancers et est incriminé dans 28 % des décès attribués au cancer (35 % chez l'homme et 19 % chez la femme), toutes étiologies confondues, aux Etats-Unis. Chez l'homme, il est celui dont l'incidence est la plus élevée devant les tumeurs du tube digestif et du système urogénital. Chez la femme, il se situe loin derrière le cancer du sein, mais est devenu dans nos pays développés, en raison de l'augmentation du tabagisme féminin, également le "first killer". L'incidence du cancer broncho-pulmonaire est estimée entre 50 et 100 cas par 100.000 habitants et par an aux Etats-Unis et dans nos pays occidentaux. Du point de vue épidémiologique, des différences nettes d'incidence sont observées entre les pays de la planète, lesquelles peuvent être attribuées notamment à l'évolution des habitudes tabagiques, mais aussi à des facteurs raciaux. Lorsqu'on considère l'ensemble des cancers broncho-pulmonaires, le taux de survie à 5 ans dépasse à peine 10 %. Leur mortalité est donc considérable et très proche de leur incidence, ce qui explique que, chez la femme, ils soient devenus également les premiers en mortalité, avant notamment les cancers urogénitaux.

Les cancers broncho-pulmonaires se répartissent en cinq classes histologiques : le carcinome épidermoïde (40 %), l'adénocarcinome (20 %), le carcinome pulmonaire à petites cellules (20 %), le carcinome à grandes cellules (15 %), et enfin le cancer bronchiolo-alvéolaire (moins de 5 %), les tumeurs mixtes et carcinoïdes étant beaucoup plus rares.

### LUNG TOXICITY : GEMCITABINE FOR NSCLC WITH BRAIN METASTASIS

**SUMMARY :** Gemcitabine pulmonary toxicity is rare and represents a difficult diagnosis. A 61 year old female treated with gemcitabine for a metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) developed during the fifth chemotherapy cycle an acute respiratory distress syndrome with fever, tachypnea, marked hypoxemia and a diffuse interstitial-alveolar infiltrate on chest radiograph. No infectious or opportunistic etiology or cardiovascular disease was demonstrated. Withdrawal of gemcitabine and administration of corticosteroids led to symptomatic improvement. This acute pneumonitis was likely drug induced.

**KEYWORDS :** NSCLC - Gemcitabine - Lung toxicity - Brain metastasis - Corticosteroids

Le choix thérapeutique est basé essentiellement sur la classification des cancers broncho-pulmonaires en 2 grands groupes : les cancers pulmonaires à petites cellules (CPPC) et les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC). Dans le premier groupe, le traitement associe généralement une chimiothérapie et une radiothérapie. Dans le second, la classification TNM (taille et extension locale de la tumeur, présence ou non d'adénopathies et de métastases) permet de définir différents stades, dont l'approche est assez bien codifiée : chirurgie dans les stades I et II; induction chimiothérapique éventuellement couplée à la radiothérapie, puis chirurgie dans les stades IIIA, quelquefois suivie d'un traitement adjuvant; chimiothérapie, ou radiochimiothérapie radicale, rarement suivie de chirurgie dans les stades IIIB; et enfin chimiothérapie et/ou radiothérapie palliatives dans les stades IV. Une des associations de chimiothérapie, très utilisée en première ligne, est constituée d'un dérivé du platine et de la gemcitabine. En cas de traitement de deuxième ligne, l'utilisation des taxanes est considérée comme la seule démontrée efficace après les sels de platine.

La toxicité du traitement radio-chimiothérapeutique dans les cancers pulmonaires non à petites cellules est de différents ordres. Les effets secondaires les plus fréquents sont : l'asthénie, les nausées et les vomissements (surtout suite à l'administration de platine, à un moindre degré d'ifosfamide et de taxanes), l'alopécie (platine, ifosfamide, navelbine), la leuconutropénie (ifosfamide, navelbine), la thrombopénie (gemcitabine et platine), l'anémie (platine, ifosfamide), la neurotoxicité périphérique (platine, taxanes, plus rarement gemcitabine et navelbine), l'ototoxicité (platine), la constipation

(1) Assistante en Pneumologie, (2) Médecin Spécialiste en Oncologie thoracique, CHR Citadelle, Liège.  
(3) Professeur, Service des Urgences, CHU Liège.

(navelbine), l'allergie (taxanes, gemcitabine, étoposide), la rétention hydrosodée (taxanes), la toxicité rénale (platine).

## OBSERVATION

Une patiente, âgée de 61 ans, aux antécédents essentiellement de BPCO post-tabagique (VEMS de 65 %, indice de Tiffeneau de 78 %, capacité de diffusion du CO de 47 %), est suivie en pneumologie depuis le mois de juillet 2001 pour un carcinome bronchique peu différencié à grandes cellules à un stade disséminé (stade IV). Le premier bilan, en juillet 2001 (fig. 1), avait démontré une tumeur spiculée, lobaire supérieure gauche accompagnée d'une lymphangite du même lobe et d'adénopathies médiastinales bilatérales. Une lymphangite du lobe moyen était suspectée également. Une pleurésie gauche et une péricardite de petit volume complétaient les anomalies thoraciques. Le bilan d'extension avait mis en évidence des adénopathies sus-claviculaires bilatérales ainsi qu'une carcinomatose cérébrale diffuse. La patiente a reçu, entre juillet et octobre 2001, 5 cycles de chimiothérapie à base de Gemcitabine (2 g/m<sup>2</sup>) et de Platinol (100 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3 semaines ainsi qu'une corticothérapie *per os* (Dexaméthasone : 8 mg 3x/jour) et une couverture anti-épileptique par acide valproïque. La tolérance générale des deux premières cures avait été bonne. Le contrôle par scanner cérébral, après 2 cures (24/08/01), démontrait la disparition de 3 des 5 métastases; après 4 cures (09/10/01) ne persistaient que 2 petites lésions occipitales. Une radiothérapie complémentaire n'a pas été réalisée. Le scanner thoracique (14/09/01), après 3 cures, montrait une réponse partielle, de bonne qualité, de la lésion primitive lobaire supérieure gauche, des adénopathies et de

la lymphangite lobaire supérieure gauche et lobaire moyenne, mais une image de pneumopathie interstitielle lobaire inférieure droite était notée (image en "verre dépoli").

La patiente est hospitalisée le 23/10/2001, pendant le 5<sup>ème</sup> cycle de chimiothérapie (J4) pour hyperthermie et dyspnée, traitées sans succès par Levofloxacine en médecine générale. La radiographie thoracique montre une image bronchopneumonique du segment latéral du lobe moyen. La patiente, placée sous antibiothérapie IV (cefotaxime), puis *per os* (amoxicilline - acide clavulanique), évolue favorablement et retourne au domicile après 7 jours. La radiographie thoracique n'est pas normalisée à la sortie de l'hospitalisation. Une semaine après sa sortie (07/11/2001), elle est réhospitalisée pour hyperthermie à 39°C, avec toux sèche, dyspnée de grade IV et cyanose. A l'examen clinique, la patiente est hypotendue (7.5/6 cmHg), tachycarde, cyanosée et pyrétique à 38°C. La saturation percutanée en O<sub>2</sub> est de 90 % sous 3 l d'O<sub>2</sub>. Les tons cardiaques sont purs. L'auscultation pulmonaire révèle des râles sous-crépitaux axillaires droits. L'examen abdominal est sans particularité. On relève une mycose orale. Malgré une antibiothérapie IV à large spectre (pipcil/tazobactam, amikacine), l'hyperthermie persiste et l'état respiratoire de la patiente se dégrade. L'hypoxémie s'aggrave: la saturation est notée à 75 % alors que la patiente reçoit une oxygénothérapie de 3 l/min. La biologie montre un syndrome inflammatoire majeur (CRP à 31 mg/100 ml) et une discrète polynucléose, une anémie normocytaire normochrome modérée (hémoglobine à 12 g/100 ml), les bilans ionique, rénal et hépatique sont normaux. Les cultures d'expectorations sont banales. Les recherches de *Pneumocystis carinii* sont négatives, comme les



Fig. 1. Radiographie thoracique précédant la chimiothérapie à base de Gemcitabine



Fig. 2. Radiographie thoracique en cours de chimiothérapie à base de Gemcitabine

recherches sérologiques (HSV 1 et 2, CMV, Aspergillus). Les analyses urinaires sont également non contributives. La radiographie thoracique (fig. 2.) montre un infiltrat acino-interstitiel bilatéral prédominant à droite. L'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque sont normaux. En dépit d'une antibiothérapie à large spectre, d'un traitement par CPAP au masque et de l'oxygénothérapie, le statut respiratoire de la patiente ne cesse de se dégrader.

Un scanner thoracique réalisé 5 jours après l'admission montre des résidus tumoraux lobaires supérieurs gauches; par rapport aux contrôles antérieurs, les adénopathies hilaires bilatérales, aortico-pulmonaires, sous-carénaies, de la loge de Baretta sont augmentées de volume mais la lymphangite lobaire supérieure gauche est nettement améliorée; des images acino-interstitielles à prédominance acinaire lobaire moyenne, lobaire supérieure droite, linguale et lobaire inférieure droite retiennent l'attention. Un lavage broncho-alvéolaire est réalisé. La cellularité du lavage est surtout neutrophilique (80 %). La recherche de cellules cancéreuses est négative. Les cultures bactériologiques sont stériles et on ne retrouve pas de germe au sein des polynucléaires neutrophiles. Un diagnostic de pneumopathie toxique est alors proposé. Les antibiotiques sont arrêtés et une corticothérapie à haute dose (6 mg/kg/jour) est mise en train le 15/11/01. Rapidement, l'état général et pulmonaire de la patiente va s'améliorer (fig. 3.). Le traitement par CPAP est stoppé puis, après 8 jours, l'oxygénothérapie est allégée et la réduction progressive de la corticothérapie est amorcée. La patiente est autorisée à quitter le service le 17/12/2001. Elle séjourne deux semaines dans un centre de revalidation



Fig. 3. Radiographie thoracique après arrêt de la chimiothérapie à base de Gemcitabine et introduction d'une corticothérapie

suite à l'apparition d'une myopathie cortisonique. L'oxygénothérapie sera définitivement suspendue le 23/11/01.

La patiente est, à la date du 25/12/2001, valide et autonome ainsi qu'eupnéique à l'effort modéré.

Le contrôle TDM thoracique (31/12/2001) montre la persistance d'une image confluyente avec bronchogramme aérique du segment antéro-latéral du lobe inférieur droit; les autres signes de pneumopathie toxique ont quasi disparu. Malheureusement, les sites tumoraux semblent montrer une réactivation débutante.

La reprise de la chimiothérapie en évitant évidemment les antimétabolites, en particulier la gemcitabine, est actuellement discutée.

## DISCUSSION

La gemcitabine est une drogue anticancéreuse fréquemment utilisée dans le CPNPC. Mais il convient d'être vigilant en cas de signes aussi peu spécifiques que la fièvre, la dyspnée ou une toux sèche surtout lorsque ces signes s'associent à des infiltrats radiologiques acinaires, acino-interstitiels ou interstitiels pulmonaires. Les signes interstitiels relevés après le 1er CT-scanner thorax de contrôle auraient pu conduire à une modification thérapeutique. Celle-ci n'a probablement pas été instaurée vu la bonne réponse globale notamment au niveau cérébral. Mais la suite des événements a été révélatrice. Vu l'absence de germe à la fois dans les polynucléaires neutrophiles au lavage broncho-alvéolaire et à la culture, vu la non-réponse au traitement antibiotique, le diagnostic de toxicité acino-interstitielle médicamenteuse a été évoqué. La réponse favorable à la corticothérapie est un argument en faveur de cette hypothèse. Il n'y a pas cependant de preuve histologique formelle. La biopsie pulmonaire a été différée vu la sévérité de l'insuffisance respiratoire. L'amélioration subséquente n'a pas conduit à reconsidérer la technique. Par ailleurs, les lectures attentives des images scanographiques ont permis d'exclure une pathologie thrombo-embolique. Les médicaments sont ici en tête des prétendants de l'origine de la toxicité pulmonaire, et particulièrement la gemcitabine.

La gemcitabine est un agent antimétabolite de la classe des anti-métabolites, utilisé dans différents types de tumeurs solides (pancréas, ovaire, sein, vessie, néoplasie bronchique non à petites cellules). La toxicité pulmonaire associée à la gemcitabine est décrite chez 2 à 40 % des patients et s'exprime de façons diverses: oedème

pulmonaire aigu non cardiogénique, hypersensibilité aiguë (y compris l'ARDS), pneumonie ou fibrose. On distingue deux types de présentation. La plus commune est un épisode de dyspnée léger à modéré, apparaissant dans les quelques heures (1 à 6 heures après l'administration de gemcitabine), se résolvant en général spontanément et n'entravant pas la poursuite du traitement, si la symptomatologie n'a pas de caractère progressif et s'il n'y a pas d'infiltrat radiologique. Moins fréquente est la SPT (Serious Pulmonary Toxicity), d'apparition plus lente, caractérisée par une dyspnée d'aggravation progressive, une toux sèche, souvent associée à des infiltrats pulmonaires et à une hypoxémie. Généralement, le traitement par gemcitabine doit être arrêté. L'évolution fatale n'est pas rare. La plus grosse étude en la matière est une étude rétrospective d'essais cliniques et de données spontanées (patients traités par gemcitabine et se présentant spontanément avec une symptomatologie respiratoire) réalisée par Roychowdhury et coll. (1), reprenant, toutes pathologies tumorales confondues, d'une part l'identification des patients présentant une toxicité pulmonaire secondaire à l'administration de gemcitabine, d'autre part l'incidence des SPT en les classant en 2 sous-groupes (dyspnée simple d'une part, oedème pulmonaire non cardiogénique, pneumonie ou fibrose, y compris l'ARDS de l'autre). Parmi les essais cliniques, 91 sur 4.448 patients ont été identifiés, dont 32 avaient une SPT mise en relation avec la gemcitabine. L'incidence de dyspnée seule était de 0,45 % et celle des autres événements respiratoires de 0,27 %. 23 patients sur 32 ont dû arrêter la chimiothérapie et 1 est décédé (SPT). En ce qui concerne les données spontanées, 295 sur 217.400 patients ont été identifiés, dont 167 présentaient une SPT mise en relation avec la gemcitabine. L'incidence de dyspnée seule était de 0,02 % et celle des autres événements respiratoires de 0,057 %. Le diagnostic différentiel, le plus courant, doit être posé avec une progression tumorale, une infection pulmonaire, des embolies pulmonaires, une insuffisance cardiaque ou une pneumopathie radique. Il s'agit donc le plus souvent d'un diagnostic d'exclusion. L'image radiologique révèle des infiltrats systématisés ou non, alvéolaires ou interstitiels ou alvéolo-interstitiels. Le traitement en cas de SPT comporte 2 parties: en premier lieu, l'arrêt du traitement par gemcitabine, en deuxième lieu, la mise en route de corticoïdes si les symptômes persistent ou s'aggravent après l'arrêt du toxique. La réponse

à la corticothérapie est généralement bonne mais une étude statistique paraît difficile, au vu du peu de cas décrits dans la littérature. La première étude de Pavlakis et coll. (2) décrivait deux décès sur trois patients traités par corticoïdes. Si on regroupe les données de Marruchella et coll. (3), Vander Els et coll. (4), Ciotti et coll. (5), Linskens et coll. (6) et Tempero et Brand (7), on relève, sur sept cas de toxicité pulmonaire, deux décès liés à une insuffisance respiratoire aiguë dont un patient n'ayant pas reçu de corticothérapie.

De l'ensemble des données de la littérature, on retiendra que, même si la pneumopathie toxique secondaire à l'administration de gemcitabine est un effet secondaire rare, le pronostic en est réservé et le maximum de bénéfice est observé quand l'introduction de la corticothérapie est précoce et associée à l'arrêt de la gemcitabine. Un suivi clinique et radiologique attentif des patients sous traitement par gemcitabine (référence aux signes cliniques et radiologiques de la présentation), est donc vivement conseillé.

## RÉFÉRENCES

1. Roychowdhury D, Smith C, Peterson P et al.— Infrequency of serious pulmonary toxicity (SPT) with Gemzar (G) : analyse of a large database. *Proc Annu Meet Am Society of Clin Oncol*, 2000, **19**, A 762.
2. Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, Levi JA.— Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer*, 1997, **80**, 286-291.
3. Marruchella A, Fiorenzano G, Merizzi A et al.— Diffuse alveolar damage in a patient treated with gemcitabine. *Eur Resp J*, 1998, **11**, 504-506.
4. Vander Els NJ, Miller V.— Successful treatment of gemcitabine toxicity with a brief course of oral corticosteroid therapy. *Chest*, 1998, **114**, 1779-1781.
5. Ciotti R, Belotti G, Facchi E et al.— Sudden cardio-pulmonary toxicity following a simple infusion of gemcitabine. *Ann Oncol*, 1999, **10**, 997-999.
6. Linskens RK, Golding RP, Van Groeningen C et al.— Severe acute lung injury induced by gemcitabine. *Netherlands J Med*, 2000, **56**, 232-235.
7. Tempero MA, Brand R.— Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer*, 1998, **82**, 1800-1801.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Véronique Mommens, Bois-de-la-Croix-Claire, 85, 4550 Nandrin.  
e-mail : veronique.mommens@pi.be