

Pneumonie alvéolo-interstitielle au témozolomide

L. Guilleminault¹, P. Carré¹, K. de Luca¹, F. Beau Salinas², E. Autret-Leca², B. Narciso³, P. Diot¹

Résumé

Introduction Le témozolomide est un agent alkylant indiqué en association à la radiothérapie dans le traitement des glioblastomes.

Observation Nous rapportons l'observation d'une femme de 56 ans ayant présenté une pneumonie alvéolo-interstitielle après traitement par témozolomide. Elle avait initialement reçu un traitement d'induction par témozolomide et radiothérapie concomitante pour un glioblastome bifocal de haut grade. Un mois après elle recevait comme prévu la première cure de témozolomide en traitement d'entretien. Une dyspnée stade II était apparue quelques jours après cette cure. L'examen tomодensitométrique réalisé en coupes millimétriques objectivait des opacités alvéolo-interstitielles prédominant aux bases associées à des foyers de condensations parenchymateuses. Une hyperlymphocytose était notée au lavage bronchiolo-alvéolaire. Les prélèvements infectieux n'avaient pas permis d'isoler de germes. L'origine médicamenteuse de cette pneumonie alvéolo-interstitielle était retenue sur un faisceau d'arguments reposant sur la chronologie et l'absence d'autres étiologies.

Conclusion La littérature à propos de la toxicité pulmonaire du témozolomide est pauvre. Toutefois, notre observation de pneumonie alvéolo-interstitielle imputable à ce médicament et l'existence de cas comparables dans les bases de données des centres régionaux de pharmacovigilance suggèrent que cet effet indésirable devrait apparaître dans le résumé des caractéristiques du produit.

Mots-clés : Témozolomide • Pneumonie alvéolo-interstitielle • Pneumonie médicamenteuse • Pneumonie d'hypersensibilité • Pneumonie organisée.

¹ Service de Pneumologie, CHU de Tours, Université François Rabelais de Tours, France.

² Service de Pharmacologie clinique, CHU de Tours, Université François Rabelais de Tours, France.

³ Service d'Oncologie Médicale, CHU de Tours, Université François Rabelais de Tours, France.

Correspondance : L. Guilleminault
Service de Pneumologie, CHU de Tours,
2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours.

guillel@free.fr

Réception version princeps à la Revue : 18.02.2007.

Demande de réponse aux auteurs : 19.02.2008.

Réception de la réponse des auteurs : 18.03.2008.

Acceptation définitive : 01.04.2008.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 880-4

Alveolo-interstitial pneumonia due to Temozolomide

L. Guillemainault, P. Carré, K. de Luca, F. Beau Salinas, E. Autret-Leca, B. Narciso, P. Diot

Summary

Introduction Temozolomide is an alkylating agent approved for treatment of glioblastoma in association with radiotherapy.

Case report We report the case of a 56 year old woman presenting with alveolo-interstitial pneumonia after treatment with Temozolomide. Initially she received induction treatment with Temozolomide and concomitant radiotherapy for bifocal high grade glioblastoma. A month later she received, as scheduled, the first course of Temozolomide maintenance chemotherapy. Grade II dyspnoea developed a few days later. High resolution computed tomography showed alveolo-interstitial opacities with basal predominance, associated with alveolar nodules. Broncho-alveolar lavage showed a lymphocytosis. No bacteria were isolated from microbiological samples. A final diagnosis of drug-induced pneumonia was based on the time sequence and absence of other causes.

Conclusion There is little literature concerning the pulmonary toxicity of Temozolomide. However, our case report of drug-induced pneumonia and similar observations in the databases of regional pharmacovigilance centres suggest that this side effect should be included in the summary of product characteristics.

Key-word: Temozolomide • Alveolo-interstitial pneumonia • Drug-induced pneumonia • Hypersensitivity pneumonia • Organising pneumonia.

Introduction

Le témozolomide est un nouvel anticancéreux de la famille des alkylants indiqué dans le traitement du glioblastome. Des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et constipation de grade 1 ou 2), une asthénie, des céphalées, une anorexie, une alopecie et des rashes cutanés sont les principaux effets indésirables rapportés. On retrouve également dans une faible proportion de cas des troubles hématologiques avec thrombocytopénie et neutropénie de grade 3 ou 4 à l'origine de complications parfois graves. Seules deux publications à ce jour font état de complications pulmonaires dont un cas bien documenté de pneumonie organisée [1] et 2 cas de pneumonies de mécanisme incertain [2].

Nous rapportons l'observation d'une patiente de 56 ans ayant présenté une pneumonie interstitielle non infectieuse, dont l'analyse des critères d'imputabilité conduit à envisager avec une forte probabilité la responsabilité du témozolomide qu'elle recevait en traitement d'un glioblastome.

Observation

Une femme de 56 ans, non fumeuse, était prise en charge en janvier 2007 pour une tumeur cérébrale gliale bi focale de haut grade siégeant dans la région pariéto-occipitale gauche et dans la substance blanche du centre semi-ovale droit, responsable d'un tableau neurologique évoluant depuis quelques semaines et associant des troubles visuels, des céphalées et une discrète hémiparésie gauche. L'exérèse complète de la lésion pariéto-occipitale gauche confirmait le diagnostic de glioblastome. La radiographie de thorax réalisée en préopératoire était normale. Un traitement par protocole STUPP qui consiste en une radio-chimiothérapie (témozolomide, Témodal[®]) concomitante suivie d'un traitement d'entretien par témozolomide en cure de 5 jours par mois était proposé à la patiente en postopératoire. Elle recevait également un traitement par corticothérapie : méthylprednisolone (Médrol[®]) 96 mg/j (120 mg d'équivalent prednisone).

La patiente recevait du 12 février au 26 mars 2007 une dose totale de 60 grays en 30 fractions de 2 grays à la fois sur la lésion opérée de l'hémisphère gauche et sur la lésion en place de l'hémisphère droit, ainsi que 120 mg par jour de témozolomide. Le 3 mai 2007, l'examen neurologique de réévaluation était stable mais l'auscultation pulmonaire retrouvait des crépitations des deux bases. La patiente ne se plaignait d'aucun signe fonctionnel respiratoire et il n'était pas noté de fièvre. Il n'était pas réalisé de radiographie de thorax lors de cette consultation. Le traitement d'entretien par témozolomide à raison de 225 mg/jour en cure de cinq jours par mois était entrepris le 3 mai et la corticothérapie était diminuée à 64 mg/j de méthylprednisolone (Médrol[®]) (80 mg d'équivalent prednisone). Une décroissance progressive était prévue sur plusieurs semaines.

Quelques jours après la première cure d'entretien par témozolomide, la patiente développait une dyspnée stade II. La radiographie de thorax montrait un syndrome interstitiel prédominant à gauche. La patiente recevait un traitement par amoxicilline-acide clavulanique (Ciblor[®]) à raison de 3 g/jour prescrit par son médecin traitant. Cette thérapeutique s'avérant sans effet, elle était adressée en consultation de pneumologie au CHU de Tours le 29 mai. L'interrogatoire retrouvait la dyspnée pour des efforts peu importants (difficulté à faire du vélo d'appartement ou à monter un étage), sans toux ni expectoration. On notait cependant un épisode de pic fébrile à 38,5 °C durant trois jours remontant au 22 mai. En dehors du témozolomide, son traitement se résumait à de la méthylprednisolone 16 mg/jour (20 mg d'équivalent prednisone) depuis 7 jours. L'examen physique retrouvait une température à 38 °C, des râles crépitants des deux bases pulmonaires prédominant à gauche et une parésie stable du membre supérieur gauche. L'examen cardio-vasculaire était sans particularité. La radiographie de thorax de face (fig. 1) mettait en évidence la majoration du syndrome interstitiel bilatéral associé à une condensation alvéolaire en base gauche. À la numération formule sanguine, les leucocytes étaient à 8,6 G/l avec 95 % de polyynu-

cléaires neutrophiles. Il existait une lymphopénie à 0,32 G/l. À la gazométrie artérielle réalisée au repos et en air ambiant, la PO_2 était à 87 mmHg (11,59 kPa), la PCO_2 à 29 mmHg (3,86 kPa), le pH à 7,57 et les bicarbonates à 27 mmol/l. Le facteur antinucléaire, les ANCA, les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles étaient négatifs. Un examen tomodensitométrique du thorax réalisé en coupes fines objectivait des opacités alvéolo-interstitielles prédominant aux bases associées à des foyers de condensations parenchymateuses débutants (fig. 2). Ces images alvéolo-interstitielles intéressaient également la périphérie des lobes supérieurs droit et gauche. Il n'existait pas d'épanchement pleural ni d'atteinte du médiastin mais un épanchement péricardique antérieur avec un péricarde mesurant 8 mm au maximum. Le lavage bronchiolo-alvéolaire retrouvait une cellularité à $0,91 \cdot 10^9$ éléments/l avec une lymphocytose à 70 %, moins de 1 % de polynucléaires neutrophiles et pas d'éosinophiles. La coloration de Perls était négative. Les recherches bactériologiques, parasitologiques, virologiques et mycologiques étaient également négatives ainsi que la recherche de bacilles acido-alcool-résistants dans le liquide d'aspiration bronchique et dans les tubages gastriques.

La responsabilité du témozolomide était alors envisagée sur l'analyse rétrospective de la concordance des premiers signes respiratoires avec la prise de ce médicament, la présentation radiologique et la lymphocytose alvéolaire, l'absence d'autre étiologie notamment infectieuse.

L'amélioration clinique était rapidement obtenue après arrêt du témozolomide et majoration de la corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone.

La radiographie de thorax faite un mois plus tard montrait la résolution complète des anomalies radiologiques (fig. 3). Un relais par carmustine (BICNU®) était entrepris pour la poursuite du traitement du glioblastome. La patiente était stable au plan carcinologique et asymptomatique au plan respiratoire lors du dernier bilan réalisé le 15 octobre 2007. La guérison sans séquelle de la pneumonie aurait autorisé l'arrêt de la corticothérapie, mais celle-ci a dû être poursuivie à la dose de 1 mg/kg/j dans le cadre de la prévention de l'œdème cérébral.

Discussion

Cette observation évoque la possibilité d'une toxicité pulmonaire du témozolomide sur le mode d'une pneumonie alvéolo-interstitielle qui n'avait pas été décrite jusqu'à ce



Fig. 1. Syndrome interstitiel bilatéral prédominant à gauche à la radiographie de thorax.

jour. Les arguments pour envisager la responsabilité du témozolomide reposent sur l'élimination des autres étiologies possibles et sur l'analyse d'imputabilité selon les critères pharmacologiques.

L'existence d'un épisode de fièvre et le contexte de lymphopénie avaient initialement fait évoquer une origine infectieuse et notamment la possibilité d'une pneumonie à

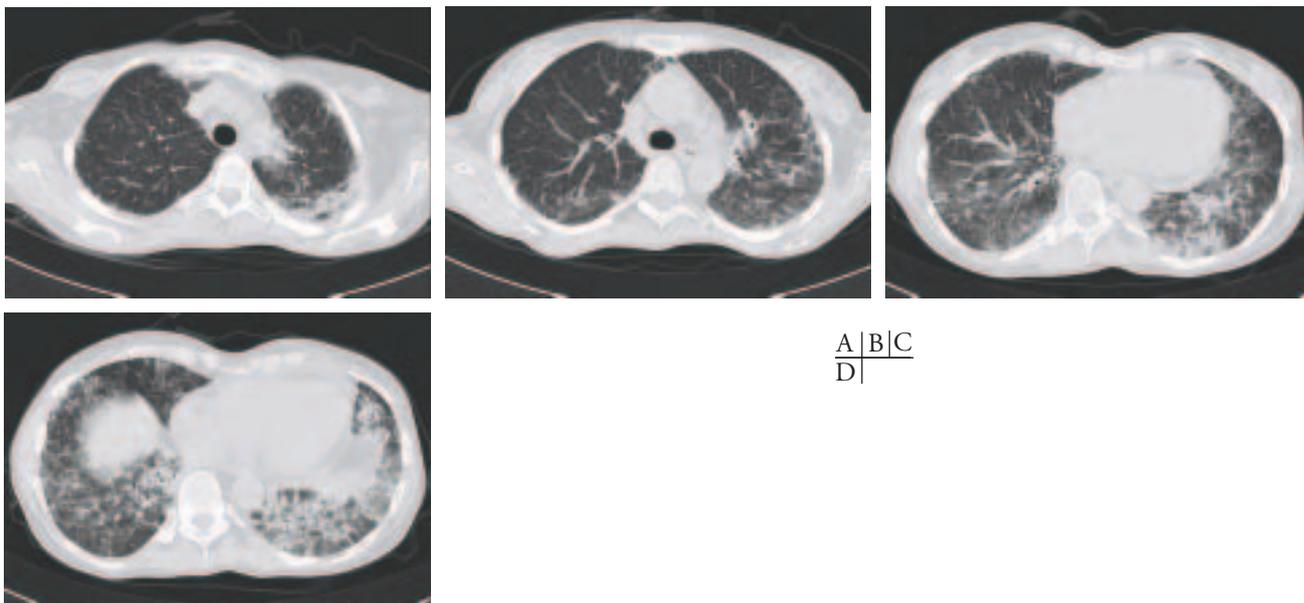


Fig. 2. Examen tomodensitométrique thoracique en coupes millimétriques sans injection de produit de contraste : pneumonie alvéolo-interstitielle des bases avec foyers de condensations débutants.

Pneumocystis jirovecii [3, 4]. La négativité de l'ensemble des prélèvements et la résolution de la pneumonie sans traitement anti-infectieux ont permis d'éliminer cette hypothèse. Il n'y avait par ailleurs aucun argument en faveur d'une maladie auto-immune.

L'analyse de l'imputabilité du témozolomide est basée sur la chronologie et la sémiologie de l'observation [5].

La patiente était asymptomatique au moment de l'introduction du traitement lors de la phase d'induction. Les signes cliniques respiratoires sont apparus après la réintroduction du témozolomide, au début de la phase d'entretien, ce qui pourrait faire évoquer un mécanisme d'hypersensibilité, hypothèse également cohérente avec la forte lymphocytose alvéolaire et avec le fait que la corticothérapie était à ce moment-là en cours de dégression. Enfin, la résolution complète de la pneumonie alvéolo-interstitielle a été obtenue un mois après l'arrêt du témozolomide. Toutefois, le fait que la corticothérapie ait été majorée au moment du diagnostic de la pneumonie rend impossible l'évaluation de ce qu'aurait été l'évolution si l'arrêt du témozolomide avait été la seule mesure thérapeutique prise.

Le témozolomide est prescrit en association à la radiothérapie pour le traitement des glioblastomes de haut grade depuis 2005. C'est un agent alkylant relativement bien toléré.

Selon le résumé des caractéristiques du produit fourni par le Vidal, la toux et la dyspnée sont des effets indésirables très fréquents avec le témozolomide. Les infections de l'arbre respiratoire (pneumonie, sinusite, infection respiratoire supé-



Fig. 3. Disparition complète du syndrome alvéolo-interstitiel 1 mois après l'arrêt du témozolomide.

rieure, bronchite) sont peu fréquentes. Le résumé des caractéristiques du produit ne fait pas mention de cas de pneumonies interstitielles. Après analyse de la littérature, seuls deux articles portent à ce jour sur les effets indésirables pulmonaires du témozolomide. Moldano et coll. [1] rapportent l'observation d'un homme de 88 ans qui a présenté une pneumonie organisée typique dans sa présentation radio-clinique et dans son évolution, prouvée histologiquement sur des biopsies transbronchiques, alors qu'il recevait lui aussi un protocole STUPP pour un glioblastome [1]. Ce patient avait toutefois reçu des doses moindres de témozolomide en traitement d'induction (75 mg/m²) et en traitement d'entretien (200 mg/m²). Dans cette observation, la symptomatologie était plus aiguë que chez notre patiente, comme c'est souvent les cas avec les pneumonies organisées [6]. L'amélioration s'est faite rapidement après l'arrêt du témozolomide et l'introduction d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j.

Abrey et coll. [2] font état dans une étude de phase II concernant le témozolomide en traitement de métastases cérébrales récidivantes ou en progression de cas de pneumonies de grade 3 mais sans donner de détail sur leur mécanisme [2].

Cinq observations de pneumonies interstitielles après traitement par le témozolomide, auquel était associé dans deux cas de la carmustine ont été rapportées aux centres régionaux français de pharmacovigilance mais n'ont pas été publiés à ce jour. Dans deux cas un comblement alvéolaire était présent. Les patients ont présenté après quelques semaines ou mois de traitement une dyspnée et selon les cas une toux, une fièvre ou un syndrome inflammatoire modéré. Il y avait dans un cas une lymphocytose dans le liquide de lavage alvéolaire. Une étiologie infectieuse avait été éliminée sur l'argument de la négativité des prélèvements et de l'absence d'amélioration après antibiothérapie probabiliste. L'évolution, connue dans quatre cas, était favorable après corticothérapie de 1 à 2 mg/kg/j et arrêt du ou des antinéoplasiques. Dans un cas, l'évolution n'était pas précisée. Une patiente, initialement améliorée après corticothérapie, est ultérieurement décédée de complications septiques. Ces observations paraissent très voisines de celle que nous rapportons et vont bien dans le sens d'une toxicité possible du témozolomide sous forme de pneumonies alvéolo-interstitielles non infectieuses.

Ni ces observations, ni la nôtre n'ont été documentées d'un point de vue anatomopathologique. Dans le cas de notre patiente, le risque potentiel d'une biopsie pulmonaire chirurgicale avait été considéré comme disproportionné compte tenu de la forte suspicion du rôle du témozolomide et il n'a pas non plus été pratiqué de biopsie transbronchique.

Conclusion

Notre observation est la première dans la littérature à rapporter un cas de pneumonie alvéolo-interstitielle vraisemblable-

ment attribuable au témozolomide. Toutefois, l'existence de cas comparables déclarés aux centres français de pharmacovigilance pourrait conduire à proposer d'ajouter cette complication à la liste des effets secondaires possibles avec le témozolomide.

Références

- 1 Maldonado F, Limper AH, Lim KG, Aubry MC : Temozolomide-associated organizing pneumonitis. *Mayo Clinic Proceedings* 2007 ; 82 : 771-3.
- 2 Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ, Mack M, Rodavitch A, Boutros DY, Malkin MGA : Phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol* 2001 ; 53 : 259-65.
- 3 Yu SK, Chalmers AJ : Patients Receiving Standard-dose Temozolomide Therapy are at Risk of *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007 ; 19 : 631-2.
- 4 Schwarzberg AB, Stover EH, Sengupta T, Michelini A, Vincitore M, Baden LR, Kulke MH : Selective lymphopenia and opportunistic infections in neuroendocrine tumor patients receiving temozolomide. *Cancer Invest* 2007 ; 25 : 249-55.
- 5 Begaud B, Evreux JC, Jarglard J, Lagier G : Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8.
- 6 Cordier JF : Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 422-46.