

# Maladie veino-occlusive induite par la mitomycine au décours d'un cancer anal

## Mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease in squamous anal carcinoma

J. Mane\*, E. Ahmed\*, C. Boissin\*, A. Bourdin\*

**U**ne femme de 55 ans est hospitalisée pour une dyspnée rapidement progressive associée à une hypoxémie sévère. Elle présente comme antécédents un cancer épidermoïde anal T3 N2 M0 traité par radiochimiothérapie, une ostéoporose traitée par acide alendronique. Elle exerce la profession d'aide-soignante et a un tabagisme sevré (30 paquets-année). Il n'existe pas d'antécédents familiaux de maladie respiratoire ni d'exposition personnelle aux anorexigènes.

### Observation

La patiente est traitée de janvier à mars 2015 par mitomycine (MMC) [première cure par 5-fluorouracile à 4 400 mg + MMC à 14 mg suivie de 2 cures en monothérapie par MMC à 17 et 14 mg, respectivement]. Une dyspnée apparaît au décours de la dernière cure de chimiothérapie. La patiente est considérée comme étant en rémission dès le mois de juillet.

L'aggravation du tableau clinique impose une prise en charge en unité de soins intensifs pneumologiques. À l'admission, la patiente est apyrétique et présente une dyspnée de stade IV de la New York Heart Association (NYHA) sans signe de lutte. L'examen clinique met en évidence une saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) à 84 % sous 10 l/mn d'oxygène, une tension artérielle à 94/70 mmHg, et ne relève pas d'œdème des membres inférieurs. Il n'y a pas de signes de connectivite. La radiographie du thorax montre un syndrome interstitiel associé à un émoussement des culs-de-sac pleuraux (**figure 1**).

La gazométrie artérielle révèle une hypoxémie sévère à 46,6 mmHg sous 10 l/mn d'O<sub>2</sub>, un pH à 7,42, une pression partielle de gaz carbonique (PaCO<sub>2</sub>) à 31 mmHg. Le reste du bilan biologique est normal, en dehors d'un NT-proBNP (*N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*) à 938 ng/ml.

Les explorations fonctionnelles respiratoires objectivent les valeurs suivantes : volume expiratoire maximal par seconde/capacité vitale forcée (VEMS/CVF) : 78,39 ; VEMS : 83 % (1,62 l) ; CVF : 98,5 % (2,28 l) ; volume résiduel : 150 % ; capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) : 32 % ; coefficient de diffusion du CO : 40 %.

L'angioTDM thoracique ne montre pas de défaut endoluminal au sein des artères pulmonaires, mais un épaississement des septa interlobulaires prédominant au niveau des 2 bases pulmonaires (**figure 2A et B**) et des adénomégalies médiastinales (**figure 2C et D**).

L'échocardiographie Doppler estime une pression artérielle pulmonaire (PAP) systolique augmentée sans dysfonction ventriculaire gauche. Le cathétérisme cardiaque droit confirme une hypertension pulmonaire (HTP) précapillaire : PAP systolique/diastolique/moyenne à 40/22/30 mmHg, PAP d'occlusion à 5 mmHg, pression dans l'oreillette droite à 1 mmHg ; résistances vasculaires pulmonaires à 660 dyn/s/cm<sup>5</sup>, débit cardiaque à 3,03 l/mn, index cardiaque à 2,21 l/mn/m<sup>2</sup>. Il n'existe pas de réponse au test de vasoréactivité au monoxyde d'azote.

Mots-clés

Hypertension artérielle pulmonaire • Maladie veino-occlusive • Mitomycine.

*Pulmonary arterial hypertension • Pulmonary veno-occlusive disease • Mitomycin.*

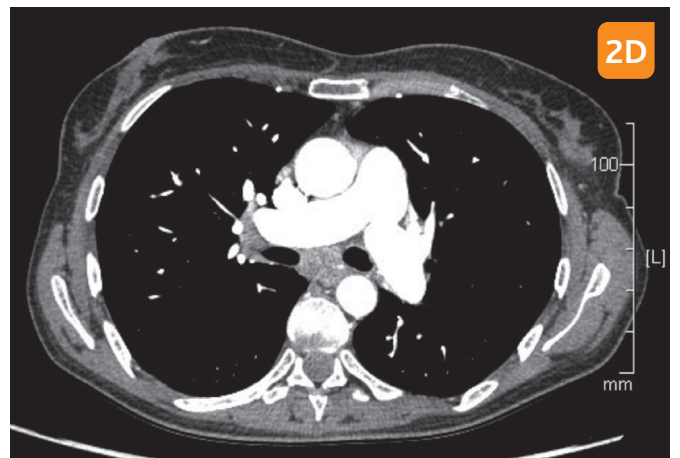
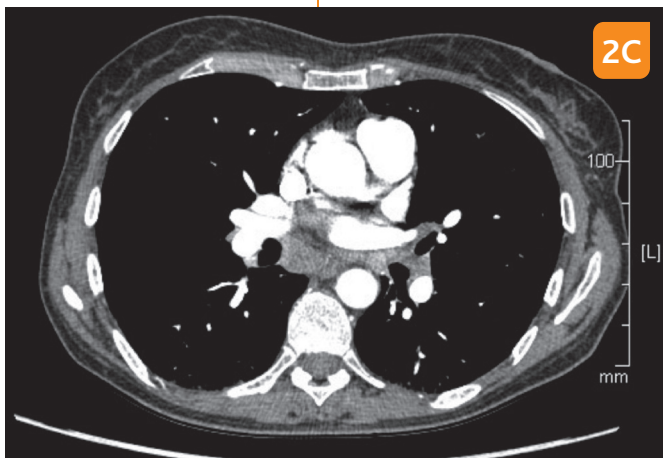
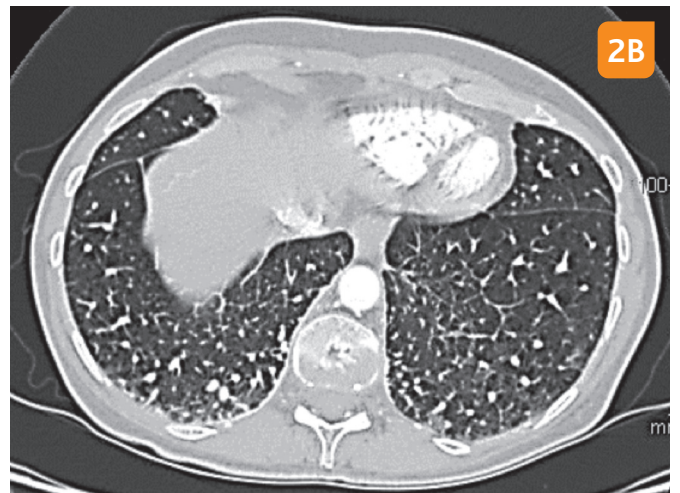
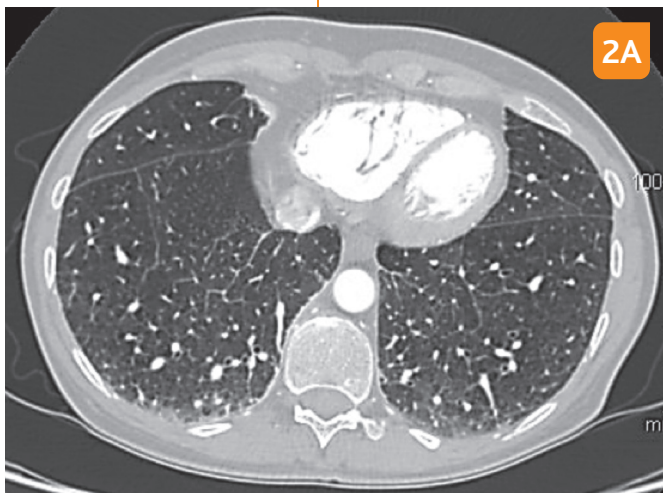
Keywords

### Légende

**Figure 1.** Radiographie du thorax : syndrome interstitiel bilatéral et épanchements pleuraux minimes.

**Figure 2.** Scanner thoracique. **A et B** : épaississement des septa interlobulaires. **C et D** : adénomégalies médiastinales.

\* Département des maladies respiratoires, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHRU de Montpellier.



La scintigraphie de ventilation/perfusion est normale. L'échographie abdominale ne montre pas d'hypertension portale. Les sérologies VIH, VHB, VHC ainsi que le bilan auto-immun sont négatifs. Devant ce tableau hémodynamique, clinique et radiologique, le diagnostic de maladie veino-occlusive (MVO) est avancé (1). Cette dernière est rattachée, dans ce contexte, à une possible toxicité de la MMC, devant l'absence d'une autre étiologie évidente. Il est décidé de ne pas introduire de traitement vasodilatateur spécifique de l'artère pulmonaire, potentiellement délétère, et d'instaurer une corticothérapie à 1 mg/kg/j en association à un diurétique. Une déclaration à la pharmacovigilance est par ailleurs effectuée.

### Discussion

Face à ce diagnostic d'HTAP précapillaire, plusieurs hypothèses pouvaient raisonnablement être émises. L'origine thromboembolique pouvait expliquer le tableau du fait du contexte de néoplasie, de la présence d'un cathéter à chambre implantable et de la rapidité d'installation des symptômes. Une HTP en rapport avec une bronchopneumopathie chronique obstructive était envisageable au vu de l'antécédent tabagique de la patiente, mais l'absence de trouble ventilatoire obstructif et d'emphysème rendait le diagnostic moins probable. Nous avons retenu le diagnostic de MVO secondaire à une toxicité de la MMC. La MVO est évoquée devant l'hypoxémie sévère, l'effondrement de la DLCO et les images tomodynamométriques. Le délai entre la dernière cure de chimiothérapie et le diagnostic d'HTAP précapillaire est de 6 mois. L'imputabilité intrinsèque de l'alkylant est évoquée devant la série de cas rapportés de MVO secondaire à la MMC dans le cadre d'un carcinome épidermoïde anal, d'après le registre français de pharmacovigilance (2). Le principal facteur confondant de cette observation est l'infection au VIH, qui a été écartée. La recherche d'une origine génétique est en cours (mutations BMPR2 et EIF2AK4).

### Conclusion

La chimiothérapie par MMC est une étiologie à évoquer en cas d'apparition d'une HTP de type MVO au décours d'un traitement par chimiothérapie pour néoplasie.

### Références bibliographiques

1. Montani D, Price LC, Dorfmüller P et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;33:189-200.
2. Perros F, Günther S, Ranchoux B et al. Mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease: evidence from human disease and animal models. *Circulation* 2015;132:834-47.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.