

Le patient atteint d'un cancer en réanimation : Qui admettre en 2022 ?

MEERT A.-P.¹ et BERGHMANS T.²

¹Service de Médecine interne, Institut Jules Bordet, Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B), Université libre de Bruxelles (ULB)

²Clinique d'Oncologie thoracique, Service d'Oncologie, Hôpital universitaire de Bruxelles (H.U.B), Université libre de Bruxelles (ULB)

INTRODUCTION

Ces dernières années le traitement des cancers, tumeurs solides et hématologiques, a subi des bouleversements majeurs. Une amélioration du pronostic mais aussi de nouvelles complications impliquant des traitements spécifiques ont complexifié la prise en charge de nos patients. Ceci a un impact sur les décisions d'admission aux soins intensifs (USI). La récente crise du COVID a mis l'emphase sur les USI et les difficultés pour sélectionner les personnes les plus à même de bénéficier de ces soins critiques. La 21^e Rencontre sur les urgences et complications sévères chez le patient cancéreux qui s'est tenue à l'Institut Jules Bordet avait pour but de mettre à jour nos connaissances des indications et des limites à l'admission d'un patient d'oncohématologie en réanimation.

EXPOSES

Lors du premier exposé, le Dr Marie Vercruyssen (Institut Jules Bordet, Bruxelles) nous parle des indications d'admissions à l'USI du **patient atteint de lymphome**. Cinq pourcent des patients atteints de lymphome nécessitent une prise en charge à l'USI lors du diagnostic, le plus souvent pour un sepsis, une insuffisance respiratoire ou un syndrome de lyse tumorale¹. Le pronostic du patient avec lymphome en réanimation est bien meilleur depuis dix ans, avec environ 50 % de survie à un an. Cette amélioration du pronostic est liée à de meilleurs traitements hématologiques mais aussi à de meilleurs soins de support en soins intensifs. Le pronostic est meilleur si la défaillance organique est unique et la prise en charge de la complication d'organe précoce². Le pronostic des lymphomes (notamment pour les lymphomes B diffus à grandes cellules) s'améliore aussi en cas de rechute notamment grâce aux traitements par CART-cells³. Il s'agit de thérapies spectaculaires chez les patients en rechute ou réfractaires, dont cependant la toxicité doit être connue pour pouvoir être traitée tôt⁴. Environ 27 % des patients nécessitent une admission aux soins intensifs que ce soit pour un *cytokine release syndrome* (CRS) ou un *Immune effector Cell-associated Neurotoxicity syndrome* (ICANS). En cas de CRS de grade II ou plus, le traitement consiste en

Tocilizumab (plus de la dexaméthasone à partir d'un grade III non amélioré par Tocilizumab). En cas d'ICANS de grade II ou plus, des traitements supportifs par dexaméthasone et antiépileptique sont nécessaires. Les patients avec un lymphome sont donc d'excellents candidats à l'admission en soins intensifs. Leur prise en charge nécessite un travail en équipe, des décisions conjointes entre hématologues et réanimateurs et des réévaluations systématiques.

Le deuxième exposé par le Dr Etienne LENGLINE (Hôpital St-Louis, Paris) porte sur le **patient atteint de leucémie aiguë**. 22 % des patients atteints de leucémie aiguës myéloïdes (LAM) sont admis en réanimation la première année suivant leur diagnostic⁵ principalement pour une insuffisance respiratoire (58 %), une insuffisance rénale aiguë (38 %) ou un sepsis (38 %). Cette admission est grevée d'une mortalité à l'USI de 32 % et d'une mortalité hospitalière de 43 %⁵. Les LAM sont des pathologies du sujet âgé (médiane 69 ans)⁶. La survie dépend de l'âge et du type de LAM, qui correspond à un groupe très hétérogène de maladie sur base de caractéristiques moléculaires. Il faut avant tout déterminer de façon loyale et réaliste le projet thérapeutique du patient (curatif, palliatif actif ou palliatif terminal) que ce soit avec le patient et ses proches mais aussi entre le réanimateur et l'hématologue^{7,8}. Outre le schéma classique de chimiothérapie intensive, de nouvelles approches moins lourdes ont vu le jour ces dernières années notamment l'association venetoclax+azacitidine qui permet d'atteindre une survie médiane de 14,7 mois chez des patients âgés ou avec comorbidités et parfois d'amener ces patients à un projet de greffe. On insiste également sur l'admission précoce aux soins intensifs. L'étude de Mottal⁹ montre que si le patient est admis de façon précoce aux soins intensifs, la mortalité à J30 est de 17 % alors que si le patient est admis tardivement à l'USI, elle est à 28 %. Si le patient atteint de LAM *de novo* survit à son séjour en réanimation, son pronostic est similaire à celui d'un patient n'ayant pas nécessité de réanimation¹⁰. En conclusion, si les leucémies aiguës myéloïdes sont quasiment incurables pour la majorité des patients, le pronostic à long terme est difficile à évaluer au plan individuel. Surtout à la phase initiale de la maladie, une admission large et précoce en cas de projet curatif est cependant sans impact défavorable pour les survivants.

Dans le troisième exposé, le Dr Emmanuel CANET (CHU de Nantes) se concentre sur le **patient greffé de moelle**. Le nombre de greffes est en constante augmentation principalement en Europe¹¹ et les patients greffés représentent 25 % (10 % d'autogreffe et 15 % d'allogreffes) des patients hématologiques admis en réanimation². L'autogreffe (pour des lymphomes ou myélomes) et l'allogreffe (pour les leucémies aiguës) ont des effets et des complications différents. Les autogreffes se compliquent principalement de sepsis (souvent d'origine digestive notamment les entérocolites du neutropénique et affections polymicrobiennes)¹² et d'effets secondaires de la chimiothérapie (tels que cardiotoxicité du cyclophosphamide)¹³ alors que les allogreffes se compliquent de sepsis et de pathologies spécifiques telles que maladie du greffon contre l'hôte (GVH), le syndrome d'obstruction sinusoidale, le syndrome de prise de greffe. Ils doivent aussi être considérés à risque élevé d'infection fongique invasive particulièrement en cas de GVH. 35 % des patients allogreffés nécessitent un passage en réanimation¹⁴ que ce soit pour une insuffisance respiratoire aiguë (30-60 %), un choc septique (20-40 %) ou une insuffisance rénale aiguë (20-30 %)¹⁴. Le pronostic du syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère reste très réservé chez ces patients et les résultats de l'ECMO sont décevants¹⁵. Les caractéristiques de la procédure d'allogreffe ont un impact limité sur le pronostic en réanimation. La GVH potentialise l'effet délétère des défaillances d'organes mais son retentissement doit prendre en compte son évolution dans le temps¹⁶. Le bénéfice de la réanimation chez les allogreffés est maximal pour les patients qui présentent un nombre de défaillances d'organes limités. Une meilleure sélection des patients et un transfert précoce contribue probablement à l'amélioration du pronostic en réanimation.

L'exposé du Dr Virginie LEMIALE (Hôpital Saint-Louis, Paris) s'intéresse aux **patients atteints de tumeurs solides**. Des progrès majeurs en termes de survie ont été observés ces dernières années notamment grâce aux immunothérapies dans les cancers bronchiques non à petites cellules et le mélanome. Le taux d'admission en réanimation des patients atteints de tumeurs solides ne fait qu'augmenter¹⁷. La mortalité en réanimation

(22 %) est liée à l'état général, au type de cancer et à son extension et à la sévérité de la maladie aiguë¹⁸. On note cependant une amélioration globale de la survie hospitalière¹⁷ ces dernières années. L'amélioration est principalement observée en l'absence de supports d'organes, si le patient a un bon indice de performance (PS) et s'il s'agit d'une tumeur solide non pulmonaire ; par contre, il n'y a pas d'amélioration en cas de mauvais PS, de présence de métastases, de supports d'organes et de tumeurs solides pulmonaires¹⁷.

Le dernier exposé s'intéresse au **patient sous immunothérapie** (Dr Anne-Pascale MEERT, Bordet). Il faut insister sur l'importance du diagnostic différentiel entre toxicités de l'immunothérapie, infection et progression du cancer. Peu de résultats sont actuellement disponibles pour les patients atteints d'un cancer sous immunothérapie qui doivent bénéficier de réanimation¹⁹. Dans une étude rétrospective française, il a été observé que chez ces patients, 26 % des admissions en réanimation sont dues à une toxicité liée à l'immunothérapie. Le nombre de patients admis en réanimation et sous immunothérapie est en augmentation linéaire ; ces admissions concernent principalement des patients atteints de mélanome ou de cancers bronchiques non à petites cellules, avec principalement colite, pneumonie, diabète ou néphrite. Les myocardites et méningites sont quant à elles peu fréquentes²⁰. Le pronostic des patients admis en réanimation pour une toxicité liée à l'immunothérapie est meilleur que celui des patients admis pour une progression tumorale ou pour une autre complication. La mortalité est plus importante si le patient est atteint d'une myocardite (plus de 30 % de mortalité), d'une pneumonie ou d'une hépatite²¹. Les toxicités graves des immunothérapies sont donc peu fréquentes, mais peuvent être précoces, il s'agit principalement de pneumonie, de colite, d'hépatite et de myocardite. Elles doivent être reconnues et traitées tôt car elles sont potentiellement mortelles. Le traitement de base repose sur une corticothérapie. Si le diagnostic est posé précocement, ces toxicités sont de relativement bon pronostic, elles nécessitent cependant une bonne collaboration entre internistes, oncologues et spécialistes d'organes.

CONCLUSION

Les progrès thérapeutiques en hématologie et en oncologie (immunothérapie, thérapie biologique ciblée...) avec des traitements globalement moins lourds ont permis une amélioration du pronostic mais induisent aussi de nouvelles complications impliquant des traitements spécifiques.

Tous les orateurs ont insisté sur une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide et sur l'importance d'une discussion régulière (quotidienne) entre l'oncologue/hématologue et le réanimateur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):452-9.
2. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J *et al*. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(22):2810-8.
3. Azoulay É, Castro P, Maamar A, Metaxa V, de Moraes AG, Voigt L *et al*. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care (CARTTAS): an international, multicentre, observational cohort study. *Lancet Haematol*. 2021;8(5):e355-64.
4. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu ZH, Siddiqi T *et al*. Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(9):581.e1-581.e8.
5. Ferreyro BL, Scales DC, Wunsch H, Cheung MC, Gupta V, Saskin R *et al*. Critical illness in patients with hematologic malignancy: a population-based cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(10):1104-14.
6. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D *et al*. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
7. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D *et al*. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA*. 1998;279(21):1709-14.
8. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med*. 2002;346(14):1061-6.
9. Mottal N, Issa N, Dumas PY, Camou F, Sauvezie M, Gros FX *et al*. Reduce Mortality and Morbidity in Acute Myeloid Leukemia With Hyperleukocytosis With Early Admission in Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis. *J Hematol*. 2020;9(4):109-15.
10. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A *et al*. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica*. 2011;96(2):231-7.
11. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L *et al*. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91-100.
12. Duceau B, Picard M, Pirracchio R, Wanquet A, Pène F, Merceron S *et al*. Neutropenic Enterocolitis in Critically Ill Patients: Spectrum of the Disease and Risk of Invasive Fungal Disease. *Crit Care Med*. 2019;47(5):668-76.
13. Kerhuel L, Amorim S, Azoulay E, Thiéblemont C, Canet E. Clinical features of life-threatening complications following autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(11):3090-5.
14. Lueck C, Stadler M, Koenecke C, Hoepfer MM, Dammann E, Schneider A *et al*. Improved short- and long-term outcome of allogeneic stem cell recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective longitudinal analysis of 942 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1483-92.
15. Wohlfarth P, Beutel G, Lebiez P, Stemmler HJ, Staudinger T, Schmidt M *et al*. Characteristics and Outcome of Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2017;45(5):e500-7.
16. Pichereau C, Lengliné E, Valade S, Michonneau D, Ghrenassia E, Lemiale V *et al*. Trajectories of acute graft-versus-host disease and mortality in critically ill allogeneic-hematopoietic stem cell recipients: the Allo-GRRR-OH score. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(10):1966-74.
17. Zampieri FG, Romano TG, Salluh JIF, Taniguchi LU, Mendes PV, Nassar AP *et al*. Correction to: Trends in clinical profiles, organ support use and outcomes of patients with cancer requiring unplanned ICU admission: a multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):259-60.
18. Borcoman E, Dupont A, Mariotte E, Doucet L, Joseph A, Chermak A *et al*. One-year survival in patients with solid tumours discharged alive from the intensive care unit after unplanned admission: A retrospective study. *J Crit Care*. 2020;57:36-41.
19. Lemiale V, Meert AP, Vincent F, Darmon M, Bauer PR, Van de Louw A *et al*. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):25.
20. Joseph A, Simonaggio A, Stoclin A, Vieillard-Baron A, Geri G, Oudard S *et al*. Immune-related adverse events: a retrospective look into the future of oncology in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):143.
21. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F *et al*. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-8.

Travail reçu le 19 décembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 20 décembre 2022.

CORRESPONDANCE :

A.-P. MEERT

H.U.B – Institut Jules Bordet
Service de Médecine interne
Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Bruxelles
E-Mail : ap.meert@bordet.be