

L'insuffisance respiratoire aiguë

Le patient cancéreux peut développer une défaillance respiratoire aiguë pour de multiples raisons dont les principaux mécanismes sont résumés dans le tableau 1. Nous verrons dans ce chapitre certaines des complications qui sont particulièrement spécifiques à l'oncologie.

Tableau 1 : Grands mécanismes de dyspnée chez le cancéreux

<i>Organe atteint</i>	<i>Mécanisme</i>	<i>Exemples</i>
<i>système nerveux</i>	<i>défaillance commande neuromusculaire</i>	<i>coma</i> <i>myasthénie</i> <i>syndrome de Guillain-Barré</i>
<i>poumon</i>	<i>1) syndrome obstructif</i> <i>2) syndrome restrictif</i>	<i>obstruction des voies aériennes</i> <i>asthme</i> <i>pneumopathie diffuse</i> <i>épanchement pleural</i>
<i>circulation pulmonaire</i>	<i>espace mort</i>	<i>embolie pulmonaire</i>
<i>cœur</i>	<i>défaillance pompe</i>	<i>tamponnade péricardique</i>
<i>globules rouges</i>	<i>déficit transport oxygène</i>	<i>anémie</i>
<i>tissus périphériques</i>	<i>blocage consommation oxygène</i>	<i>choc septique</i>

1. Pneumopathies diffuses

Fréquentes, les pneumopathies diffuses (aussi appelées pneumopathies interstitielles) peuvent être dues à de nombreuses causes, infectieuses ou non. Les causes infectieuses (1) sont représentées par les infections à bactéries ordinaires (Pneumocoque, bacilles à Gram négatif ...) ou atypiques (légionella, chlamydia ...), les mycoses (aspergillose), les atteintes virales (cytomégalovirus, herpès, VRS, herpès zoster) et la pneumocystose (Pneumocystis jiroveci). Les étiologies non infectieuses sont variées : toxicité médicamenteuse, pneumonie radique, hémorragie alvéolaire, lymphangite carcinomateuse, leucostase pulmonaire, pneumopathie interstitielle idiopathique (greffe de moelle), pneumopathie aux leucoagglutinines ...

Le tableau clinique sera celui d'une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiant dont le mécanisme de base est un œdème pulmonaire lésionnel (ALI = acute lung injury). Les formes les plus graves donneront un SDRA (syndrome de détresse respiratoire de l'adulte). Il faut savoir que la neutropénie n'empêche pas le développement d'un SDRA (2,3) et que celui-ci pourra se majorer lors de la récupération de la leucocytose (4,5). En cas de survenue d'un SDRA chez le neutropénique (6), les facteurs de bon pronostic sont les formes pulmonaires, le choix initial de la bonne antibiothérapie et la fait d'être en première ligne de traitement pour son affection néoplasique.

Il sera très important d'établir un diagnostic étiologique vu les possibilités de traitement spécifique. A l'heure actuelle, le test le plus performant est le lavage bronchoalvéolaire (7) mais il a souvent été réalisé avant le transfert à l'USI où son utilité devient questionnable (8,9). Il peut être réalisé sans risque majeur même en cas de thrombopénie (10) ou de neutropénie (11). La tomодensitométrie thoracique devra être faite précocement car elle est plus parlante que la simple radiographie du thorax chez le neutropénique fébrile (12). La biopsie pulmonaire sera un examen de seconde intention, permettant en pratique d'affirmer un diagnostic non infectieux (13), l'alternative étant le traitement empirique par antibiothérapie multiple (14,15).

2. Les toxicités des traitements

Les médicaments, essentiellement la chimiothérapie, peuvent avoir une toxicité pulmonaire par divers mécanismes (16,17) : bronchospasmes aigus (vinorelbine, paclitaxel, VM26, cisplatine), pneumopathies d'hypersensibilité (méthotrexate), pneumopathies interstitielles et fibrose pulmonaire (bléomycine, mitomycine, cyclophosphamide, nitrosourées, erlotinib, everolimus, temsirolimus), pneumopathies à éosinophiles (méthotrexate, bléomycine), œdème pulmonaire lésionnel (cytosine arabinoside, interleukine-2, gemcitabine), pleurésies (mitomycine, docétaxel, méthotrexate).

La protéinose alvéolaire est une cause rare qui peut se rencontrer au décours des chimiothérapies intensives et surtout chez le patient leucémique (18–20). Cliniquement elle se caractérise par une pneumopathie diffuse avec aspiration trachéale d'un matériel d'aspect laiteux. Elle est causée par une carence locale en GM-CSF induisant une immaturation du surfactant avec accumulation de matériel protéinacé dans les alvéoles, matériel retrouvé au lavage bronchoalvéolaire. Le traitement reposera sur le support ventilatoire, la réalisation répétée de lavage alvéolaire et l'administration de GM-CSF.

Le syndrome de l'acide rétinoïque s'observe lors du traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire par acide rétinoïque (21,22). Il résulte de l'accumulation de cellules myéloïdes matures dans les poumons sans l'effet de l'agent différentiant, entraînant un syndrome de fuite capillaire évoluant vers le SDRA. Le traitement reposera sur la corticothérapie.

Dans le cadre des chimiothérapies intensives avec greffe de moelle, on peut observer exceptionnellement une maladie veino-occlusive pulmonaire. Plus fréquemment dans les greffes allogéniques, surviennent, à un stade précoce, la pneumopathie interstitielle dite idiopathique (23) très probablement liée au traitement et, à un stade beaucoup plus tardif, la bronchiolite oblitérante.

La toxicité pulmonaire de la radiothérapie peut revêtir divers aspects (24). La forme la plus fréquente est la pneumonie radique dans le champ d'irradiation évoluant vers la fibrose. Des cas de SDRA ont cependant été décrits (25,26) de même que des bronchiolites oblitérantes avec pneumonie organisée (BOOP) tardives et observées dans le poumon non irradié (27).

3. Leucostase pulmonaire et pneumopathie de lyse

Le syndrome de leucostase associera une détresse respiratoire avec SDRA et une encéphalopathie. Le tableau pulmonaire consistera en dyspnée, fièvre, tachypnée, infiltrats

interstitiels diffus, épanchements pleuraux et hypoxémie sévère. La leucostase pourra se compliquer d'une hémorragie alvéolaire. Le syndrome s'observera habituellement en cas d'hyperleucostase $> 100.000/mm^3$ et aura comme principales causes : la leucémie hyperleucocytaire (28,29), le traitement par facteurs de croissance G-CSF ou GM-CSF (30,31), la récupération hématologique dans le contexte d'une greffe de moelle (32), les syndromes paranéoplasiques (33), le syndrome de l'acide rétinique et l'hématopoïèse extramédullaire (34). Le traitement (35) associera leukaphérèses, support ventilatoire et chimiothérapie ou corticothérapie.

La pneumopathie de lyse tumorale résulte d'une atteinte alvéolaire diffuse responsable d'une détresse respiratoire survenant avec l'initiation d'une chimiothérapie pour une leucémie aiguë (36,37). Elle s'observe de 10 heures à 20 jours après le début de la chimiothérapie et peut se compliquer d'hémorragie alvéolaire diffuse. Le traitement sera celui de tout SDRA.

4. Embolies néoplasiques et lymphangite carcinomateuse

À côté de son développement à partir d'une tumeur pulmonaire ou *a retro* au départ de ganglions médiastinaux, la lymphangite carcinomateuse (38) peut résulter de l'embolie de cellules néoplasiques dans la circulation pulmonaire (39,40). Au stade initial, le tableau consistera en dyspnée, parfois aiguë comme dans l'embolie pulmonaire ordinaire (41). Ensuite les cellules cancéreuses seront résorbées et infiltreront les lymphatiques, entraînant un tableau de pneumopathie interstitielle diffuse avec dyspnée, toux non productive, hypoxémie. Au stade précoce, le diagnostic peut être posé par la recherche de cellules néoplasiques dans le sang prélevé dans la microcirculation pulmonaire (42). Au stade plus tardif, il sera donné par la TDM thoracique et les biopsies transbronchiques. Si la corticothérapie peut aider le patient, seule la chimiothérapie permettra de contrôler la maladie.

5. Hémoptyxies et hémorragie alvéolaire diffuse

L'hémoptyxie massive est une complication gravissime entraînant la noyade des voies aériennes et le décès par asphyxie. Elle est principalement due chez le cancéreux à l'hémorragie tumorale (essentiellement cancer bronchopulmonaire (43)), à l'aspergillose pulmonaire et aux hémorragies alvéolaires diffuses. Le traitement d'urgence reposera sur les mesures de réanimation, la localisation de l'hémorragie par endoscopie, la correction des éventuels troubles de coagulation et la résection de la lésion ou son embolisation lors d'une artériographie bronchique (44,45).

Par rapport à celle survenant chez l'adulte non cancéreux (syndrome de Goodpasture, maladie de Wegener, ...), l'hémorragie alvéolaire du patient atteint de cancer présente souvent un caractère moins dramatique avec une approche thérapeutique différente (46). Le mécanisme en est souvent multiple : augmentation de la pression capillaire pulmonaire, lésions de la membrane alvéolocapillaire (infections, infiltration néoplasique, toxicité, microangiopathie en cas de greffe de moelle), troubles de l'hémostase. Le tableau clinique, qui peut être silencieux associera dyspnée, hémoptyxies, anémie aiguë et pourra évoluer le SDRA (47). Le diagnostic sera posé sur base des images radiologiques et de l'examen du LBA. Il conviendra d'exclure une aspergillose pulmonaire avant tout. Si celle-ci est exclue, on traitera le patient avec une corticothérapie à haute dose (48). Les troubles de coagulation devront être corrigés et un support ventilatoire mis en œuvre.

6. Les épanchements pleuraux

L'épanchement pleural est une complication fréquente du cancer (49,50). Il peut être responsable d'une dyspnée très importante et de douleurs thoraciques. S'il faut exclure diverses causes (infections, insuffisance cardiaque, tuberculose, dénutrition par hypoalbuminémie, ...), il sera le plus souvent directement dû à l'affection néoplasique. Le diagnostic reposera dans l'ordre sur la ponction pleurale, la biopsie pleurale à l'aiguille, la thoracoscopie (pleuroscopie) avec biopsies.

Le traitement d'urgence consistera en une ponction-vidange (51). Dans un deuxième temps, en cas de reformation de l'épanchement, on procédera à un talcage soit par drain pleural soit par thoracoscopie qui offre un léger bénéfice chez le patient capable de supporter une anesthésie générale (52).

Références

1. Gannier M, Forel JM, Papazian L. Pneumopathies aiguës infectieuses chez l'immunodéprimé en dehors du Sida. *Réanimation*. 2001;10:311–22.
2. Lafe MD, Simon RH, Flint A, Keller JB. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *AmJMed*. 1986 Jun;80(0002-9343):1022–6.
3. Ognibene FP, Martin SE, Parker MM, Schlesinger T, Roach P, Burch C, et al. Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. *NEnglJMed*. 1986 Aug 28;315(0028-4793):547–51.
4. White K, Cebon J. Transient hypoxaemia during neutrophil recovery in febrile patients. *Lancet*. 1995 Apr 22;345(0140-6736):1022–4.
5. Azoulay E, Darmon M, Delclaux C, Fieux F, Bornstain C, Moreau D, et al. Deterioration of previous acute lung injury during neutropenia recovery. *Crit Care Med*. 2002 Apr;30(0090–3493 (Print)):781–6.
6. Mokart D, van CT, Lambert J, Textoris J, Brun JP, Sannini A, et al. Prognosis of acute respiratory distress syndrome in neutropenic cancer patients. *EurRespir J*. 2012 Jul;40(1399–3003 (Electronic)):169–76.
7. Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, Suffredini AF, Pizzo PA, Walsh TJ, et al. NIH conference. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med*. 1992 Sep 1;117(0003-4819):415–31.
8. Azoulay E, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2006 Jun;32(0342–4642 (Print)):808–22.
9. Azoulay E, de MS, Bele N, Schlemmer B. Stratégie diagnostique dans l'insuffisance respiratoire aiguë des patients d'oncohématologie. *Rev Mal Respir*. 2008 Apr;25(0761–8425 (Print)):433–49.
10. Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Crawford SW. Complications of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest*. 1993 Oct;104(0012-3692):1025–8.

11. Gruson D, Hilbert G, Valentino R, Vargas F, Chene G, Bebear C, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in neutropenic patients admitted to the intensive care unit with pulmonary infiltrates. *Crit Care Med*. 2000 Jul;28(0090-3493):2224–30.
12. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenerger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(0732–183X):796–805.
13. White DA, Wong PW, Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(1073–449X):723–9.
14. Potter D, Pass HI, Brower S, Macher A, Browne M, Thaler M, et al. Prospective randomized study of open lung biopsy versus empirical antibiotic therapy for acute pneumonitis in nonneutropenic cancer patients. *Ann Thorac Surg*. 1985 Nov;40(0003-4975):422–8.
15. Browne MJ, Potter D, Gress J, Cotton D, Hiemenz J, Thaler M, et al. A randomized trial of open lung biopsy versus empiric antimicrobial therapy in cancer patients with diffuse pulmonary infiltrates. *J Clin Oncol*. 1990 Feb;8(0732–183X):222–9.
16. Quoix E, Mornex F, Milleron B, Pauli G. Manifestations respiratoires radio- et chimio-induites. *RevMal Respir*. 1997 Nov;14(0761-8425):341–53.
17. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol*. 2006 Mar;17(0923–7534 (Print)):372–9.
18. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(1073–449X):788–94.
19. Ladeb S, Fleury-Feith J, Escudier E, Tran VN, Bernaudin JF, Cordonnier C. Secondary alveolar proteinosis in cancer patients. *Support Cancer*. 1996 Nov;4(0941-4355):420–6.
20. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2003 Dec 25;349(1533–4406 (Electronic)):2527–39.
21. Koike T, Tatewaki W, Aoki A, Yoshimoto H, Yagisawa K, Hashimoto S, et al. Brief report: severe symptoms of hyperhistaminemia after the treatment of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *N Engl J Med*. 1992 Aug 6;327(0028-4793):385–7.
22. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The “retinoic acid syndrome” in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med*. 1992 Aug 15;117(0003-4819):292–6.
23. Wingard JR, Mellits ED, Sostrin MB, Chen DY, Burns WH, Santos GW, et al. Interstitial pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation. Nine-year experience at a single institution. *Med Baltim*. 1988 May;67(0025-7974):175–86.
24. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ Jr. Pulmonary radiation injury. *Chest*. 1997 Apr;111(0012-3692):1061–76.
25. Fulkerson WJ, McLendon RE, Prosnitz LR. Adult respiratory distress syndrome after limited thoracic radiotherapy. *Cancer*. 1986 May 15;57(0008–543X):1941–6.

26. Byhardt RW, Abrams R, Almagro U. The association of adult respiratory distress syndrome (ARDS) with thoracic irradiation (RT). *IntJRadiatOncolBiolPhys*. 1988 Dec;15(0360-3016):1441–6.
27. Prakash UB. Radiation-induced injury in the “nonirradiated” lung. *EurRespirJ*. 1999 Apr;13(0903-1936):715–7.
28. Vernant JP, Brun B, Mannoni P, Dreyfus B. Respiratory distress of hyperleukocytic granulocytic leukemias. *Cancer*. 1979 Jul;44(0008–543X):264–8.
29. Soares FA, Landell GA, Cardoso MC. Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis: a clinicopathologic study of 16 cases. *AmJHematol*. 1992 May;40(0361-8609):28–32.
30. Niitsu N, Iki S, Muroi K, Motomura S, Murakami M, Takeyama H, et al. Interstitial pneumonia in patients receiving granulocyte colony-stimulating factor during chemotherapy: survey in Japan 1991-96. *BrJCancer*. 1997;76(0007-0920):1661–6.
31. Lemaitre F, Dagnelie J, Brohee D, Scagnol I, Sculier JP. Séance anatomoclinique : cancer du sein, hyperleucocytose et défaillance respiratoire. *RevMedBrux*. 1997 Apr;18(0035-3639):75–8.
32. Marin D, Berrade J, Ferra C, Mateu A, Berlanga J, Salar A, et al. Engraftment syndrome and survival after respiratory failure post-bone marrow transplantation. *Intensive Care Med*. 1998 Jul;24(0342-4642):732–5.
33. Le Guen Y, Lebeau B. Poumon hyperleucocytaire par anéoplasique chimio-induit. *RevMal Respir*. 1999 Dec;16(0761-8425):1139–41.
34. Yusen RD, Kollef MH. Acute respiratory failure due to extramedullary hematopoiesis. *Chest*. 1995 Oct;108(0012-3692):1170–2.
35. Ablin AR. Supportive care for children with cancer. Guidelines of the Childrens Cancer Study Group. Managing the problem of hyperleukocytosis in acute leukemia. *AmJPediatrHematolOncol*. 1984;6(0192-8562):287–90.
36. Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH. Leukemic cell lysis pneumonopathy. A complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer*. 1982 Dec 15;50(0008–543X):2763–70.
37. Tobias JD. Tumour lysis pneumopathy. *Clin Intensive Care*. 1991;2:305–8.
38. Hominal S, Falchero L, Perol M, Guerin JC. Lymphangite carcinomateuse. *Presse Med*. 1999 May 15;28(0755-4982):979–84.
39. Soares FA, Pinto AP, Landell GA, de Oliveira JA. Pulmonary tumor embolism to arterial vessels and carcinomatous lymphangitis. A comparative clinicopathological study. *ArchPatholLab Med*. 1993 Aug;117(0003-9985):827–31.
40. Bassiri AG, Haghghi B, Doyle RL, Berry GJ, Rizk NW. Pulmonary tumor embolism. *AmJRespirCrit Care Med*. 1997 Jun;155(1073–449X):2089–95.
41. Vassal T, Brenot F, Richard C, Quillard J, Guidet B, Auzepy P. Dé&tresse respiratoire aiguë secondaire à des embols pulmonaires néoplasiques distaux. *AnnMedInterne Paris*. 1990;141(0003–410X):657–60.

42. Masson RG, Krikorian J, Lukl P, Evans GL, McGrath J. Pulmonary microvascular cytology in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *NEnglJMed*. 1989 Jul 13;321(0028-4793):71–6.
43. Razazi K, Parrot A, Khalil A, Djibre M, Gounant V, Assouad J, et al. Severe haemoptysis in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):756–64.
44. Knott-Craig CJ, Oostuizen JG, Rossouw G, Joubert JR, Barnard PM. Management and prognosis of massive hemoptysis. Recent experience with 120 patients. *J ThoracCardiovascSurg*. 1993 Mar;105(0022-5223):394–7.
45. Corey R, Hla KM. Major and massive hemoptysis: reassessment of conservative management. *Am J Med Sci*. 1987 Nov;294(0002-9629):301–9.
46. Robbins RA, Linder J, Stahl MG, Thompson AB III, Haire W, Kessinger A, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *AmJMed*. 1989 Nov;87(0002-9343):511–8.
47. Bordet F, Mercatello A, Coronel B, Bret M, Moskovtchenko JF. Détresse respiratoire par hémorragie intra-alvéolaire chez les patients atteints d'hémopathie maligne. *Réan Urg*. 1999;8:15–9.
48. Metcalf JP, Rennard SI, Reed EC, Haire WD, Sisson JH, Walter T, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. University of Nebraska Medical Center Bone Marrow Transplant Group. *AmJMed*. 1994 Apr;96(0002-9343):327–34.
49. Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg*. 1995 Jul;170(0002-9610):69–74.
50. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *EurRespirJ*. 1997 Aug;10(0903-1936):1907–13.
51. Grossi F, Pennucci MC, Tixi L, Cafferata MA, Ardizzoni A. Management of malignant pleural effusions. *Drugs*. 1998 Jan;55(0012-6667):47–58.
52. Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005 Mar;127(0012-3692):909–15.