

## Les indications de soins intensifs

### 1. Les grandes catégories de motifs d'admission

Un patient cancéreux peut être admis dans une unité de réanimation pour un des quatre grands motifs suivants : soins et complications postopératoires après une intervention chirurgicale difficile ou longue; traitement d'une complication médicale grave du cancer ou de sa thérapeutique; administration et surveillance de traitements anticancéreux intensifs, à risque et/ou nouveau; prise en charge d'une nouvelle affection grave non liée à la maladie cancéreuse ou à son traitement (1). Une partie des admissions est donc programmée pour des raisons chirurgicales, comme dans toute unité de soins intensifs, ou médicales, ce qui est plus caractéristique du monde cancérologique (2).

### 2. La sélection des patients

Il conviendra d'intégrer le motif d'admission à l'USI (par exemple un choc septique) au stade fonctionnel du cancer (par exemple phase curative de la maladie) pour décider de la prise en charge du malade. En effet, si le pronostic immédiat est lié principalement à la complication, le pronostic ultérieur dépendra de l'affection néoplasique et il convient donc de tenir compte des caractéristiques (stade fonctionnel) de celle-ci avant d'admettre le patient. Sinon on risque de se lancer dans « l'acharnement supportif » en traitant complication sur complication.

Le stade fonctionnel peut être facilement apprécié par la classification australienne (3) qui sépare la maladie cancéreuse en cinq grandes périodes selon les traitements anticancéreux spécifiques possibles : la phase du diagnostic; la phase curative où un traitement curatif est mis en route ou a permis de mettre la maladie en rémission complète; la phase de contrôle où le traitement s'il ne permet pas de guérir, offre un contrôle de qualité de la maladie pendant une période plus ou moins prolongée; le stade pivot où les bilans démontrent l'évolution d'un cancer échappant à toute possibilité de traitement antinéoplasique efficace; la phase palliative où le patient bénéficiera de soins symptomatiques, appelés soins palliatifs, visant à assurer son confort. Les soins intensifs ne seront mis en place que dans le cadre des trois premières phases et les soins de soutien dont le patient bénéficiera seront alors appelés "maximaux ou optimaux" (" best supportive care ").

Il existe une exception importante à cette règle, à savoir le cas du patient en excellent état général dont le cancer est au-delà de toute possibilité thérapeutique connue et qui se soumet à un traitement expérimental. Dans cette situation, si une complication majeure survient, il conviendra pour des raisons éthiques – il n'est pas licite de laisser mourir ce type de patients de graves effets secondaires imprévus – d'offrir au malade des soins de soutien optimaux dont la ventilation artificielle éventuellement (4), même si le pronostic à moyen et long termes est compromis par l'affection néoplasique comme le montre bien un article (5). Les résultats des patients dans le contexte d'une étude clinique de phase I étaient médiocres après l'admission initiale en USI, en particulier lorsqu'ils étaient admis pour une intervention non chirurgicale et / ou lorsque la RCP était nécessaire.

Suite à un prescrit ministériel imposant l'enregistrement informatisé des volontés thérapeutiques du patient, tout malade hospitalisé en Belgique doit avoir une information dans son dossier sur les limites thérapeutiques y compris l'absence de statut spécifique et de limitations thérapeutiques (Arrêté ministériel fixant les modalités de répartition du budget de l'année 2017 visé à l'article 61, § 1er, 4°, de l'arrêté royal du 25 avril 2002 relatif à la fixation et à la liquidation du budget des moyens financiers des hôpitaux). Il faut noter que l'on peut admettre des patients avec des limites

thérapeutiques en soins intensifs avec succès pour certaines surveillances ou techniques comme la ventilation non invasive (6,7).

Dans une revue des décès survenus dans notre service de soins intensifs (8), nous avons établi que la plupart des patients recevait en cours de séjour des limitations aux soins de support vitaux. Sur 71 patients, 12 en recevaient dès l'admission pour progression de leur cancer sans perspective thérapeutique. Au cours du séjour, 42 en reçoivent : 9 dans les premières 24 h en raison du contexte néoplasique et 33 plus tard dont 26 par évolution péjorative de la complication aiguë. Les 17 patients sans statut sont tous morts sous ventilation mécanique invasive (la moitié n'auront pas de massage cardiaque).

### 3. Principes et règles de la prise en charge

#### 3.1 La recouvrance et les soins postopératoires

Les arguments justifiant l'admission d'un patient ayant subi pour son cancer une intervention chirurgicale longue et/ou difficile sont les mêmes que pour les affections non néoplasiques et n'ont donc généralement rien de spécifique. La majorité (près de 80 %) sont planifiées à l'avance. Ce sont la surveillance de l'état cardio-vasculaire et respiratoire (monitoring), la disposition immédiate des techniques de réanimation notamment respiratoire (ventilateurs), la compétence élevée du personnel infirmier apte à identifier précocement toute complication, la possibilité de poursuivre certaines techniques de support vital mises en route au cours de l'opération. Ces raisons peuvent justifier un séjour souvent bref (24 heures) après l'intervention chirurgicale pour toute opération compliquée ou ayant porté sur des organes vitaux, par exemple en cas d'exérèse de tumeurs cérébrales ou pulmonaires. Le pronostic de ces patients est excellent (9). Le passage par une USI ne doit cependant pas être systématique et n'est pas recommandé pour la chirurgie d'exérèse pulmonaire (10). Le tableau I résume à titre d'exemple les principales complications des résections pulmonaires.

*Tableau I: Complications de la chirurgie d'exérèse pulmonaire*

|  | <i>Lobectomie</i> | <i>Pneumonectomie</i> |
|--|-------------------|-----------------------|
| <i>Mortalité</i>                             | 2%                | 7%                    |
| Complications précoces                       |                   |                       |
| <i>équilibration du médiastin</i>            |                   | ++                    |
| <i>arythmie supraventriculaire</i>           |                   | ++                    |
| <i>œdème pulmonaire lésionnel</i>            |                   | 10%                   |
| <i>saignement et caillotage de la cavité</i> |                   | +                     |
| <i>défaut de réexpansion pulmonaire</i>      | +                 |                       |
| Complications plus tardives                  |                   |                       |
| <i>surinfections bronchiques</i>             | +                 | ++                    |

|   |    |                   |
|---|----|-------------------|
| <i>embolie pulmonaire</i>                       |    | <i>très grave</i> |
| <i>hypoxie par réouverture de foramen ovale</i> |    | <i>rare</i>       |
| <i>empyème avec fistule bronchique</i>          |    | <i>très grave</i> |
| <i>empyème sans fistule bronchique</i>          |    | +                 |
| <i>atélectasie par encombrement</i>             | ++ |                   |
| <i>bulbage prolongé</i>                         | ++ |                   |

Dans un contexte chirurgical, par rapport aux patients non cancéreux, les malades atteints d'un cancer admis en soins intensifs en postopératoire ont un pronostic assez similaire même si le pronostic à long terme est moins bon. Une étude écossaise (11) a porté sur 25 017 patients en réanimation chirurgicale 5462 (21,8%) avaient un diagnostic de tumeur solide sous-jacent. Les patients atteints de cancer étaient plus âgés (âge médian, 68 [60-76] vs 62 [45-74] ans ; P <.001) avec une plus grande proportion d'hospitalisations électives (60,5% vs 19,8%; P <.001), des scores APACHE II similaires (médiane pour les deux, 17), mais une utilisation plus faible de techniques de soutien de support vital (57,9% vs 66,7%; p <0,001). Les mortalités à l'USI et hospitalière étaient plus faibles pour le groupe cancéreux : 12,2% (IC à 95%, 11,3% -13,1%) vs 16,8% (IC à 95%, 16,3% -17,4%) (P <0,001) et 22,9% (IC à 95%, 1,8% -24,1%) vs 28,1% (27,4% -28,7%) (p <0,001). Les patients atteints de cancer avaient un rapport de cotes (OR) ajusté pour la mortalité hospitalière de 1,09 (IC à 95%, 1,00-1,19). À 6 mois, la mortalité dans le groupe cancéreux était plus élevée que dans le groupe non cancéreux à 31,3% contre 28,2% (p <0,001). Quatre ans après l'admission aux soins intensifs, la mortalité des personnes atteintes et non de cancer était de 60,9% contre 39,7% (p <0,001) respectivement.

### 3.2 Les complications médicales du cancer et de son traitement

Les complications présentées par le patient cancéreux ont des caractéristiques propres (1), à savoir une présentation en fréquence différente par rapport à une population générale (par exemple les troubles coronariens ou les intoxications médicamenteuses volontaires sont relativement peu fréquents mais les troubles métaboliques comme l'hypercalcémie seront loin d'être rares), la survenue de problèmes tout à fait spécifiques (par exemple le syndrome de lyse tumorale) et l'existence d'une affection sévère sous-jacente (le cancer). La prise en charge devra en effet tenir compte du terrain induit par cette dernière rendant le malade plus sensible à certaines complications liées à la présence d'une immunodépression, d'une neutropénie, de troubles hémostatiques, de syndromes paranéoplasiques et d'une inflammation chronique ("imprégnation cytokinique") liée au processus métastatique. Le traitement de la complication devra souvent intégrer les soins intensifs (traitement de soutien), le traitement du cancer sous-jacent qu'il conviendra de combattre pour venir à bout de la complication et les soins supportifs liés à la toxicité du traitement anticancéreux (2). Il faut en effet savoir que celui-ci est souvent accompagné d'effets secondaires beaucoup plus sévères lorsqu'il est administré à des patients en mauvais état général comme le sont les patients de réanimation. Cette approche est cependant réalisable et bénéfique aux patients (12–15). L'administration de la chimiothérapie nécessite cependant certaines précautions et connaissances (16). Notre expérience récemment publiée (15) porte sur les patients cancéreux admis entre le 01/01/2007 et le 31/12/2017 dans notre unité de soins intensifs et pour lesquels un nouveau traitement médical anticancéreux a été initié pendant leur séjour en unité de soins intensifs. La série rétrospective comprend 147 patients, 78 hommes (53%) et 69 femmes (47%), avec un âge médian de 58 ans. Quarante-vingt patients (54%) avaient une tumeur solide et 67 (46%) une malignité hématologique. La mortalité aux soins intensifs a été de 23% et la mortalité hospitalière de 32%. Les facteurs de mauvais pronostic de mortalité

hospitalière étaient : un SOFA plus élevé, un indice de comorbidité de Charlson plus élevé et la présence d'une limitation thérapeutique (introduite au moment de l'admission ou dans les 24 heures suivant l'admission à l'ICU). La survie à un an des patients ayant survécu à l'hospitalisation a été de 37% (17% pour ceux avec une tumeur solide et 61% pour ceux avec une hématologie maligne).

### 3.3 Les traitements anticancéreux programmés en réanimation

On peut les classer en 4 grands groupes (17) :

#### a. administration à risque en raison de l'état du patient

Le risque peut être lié à des caractéristiques propres à l'individu ou à la situation. Les problèmes à la source de ce risque peuvent être très variés, prévisibles ou imprévisibles. Il est évident que le patient ne recevra son traitement sous surveillance intensive que si un risque sérieux peut être suspecté. Ce risque prévisible de toxicité aiguë peut être dû à des interactions médicamenteuses ou à des interactions patient – traitement soit en rapport avec l'état général du patient, soit en relation avec des problèmes plus spécifiques de comorbidité ou de réactions antérieures à la thérapeutique.

#### b. Administration et surveillance d'une chimiothérapie intensive.

Il s'agit de traitement où la dose est déterminée non par la toxicité limitante hématologique comme dans les chimiothérapies ordinaires mais bien par la toxicité dite extrahématologique qui peut être très variée selon les agents (tableau II).

*Tableau II: Toxicité limitante extrahématologique des chimiothérapies intensives*

| <i>Organe cible</i> | <i>Complications</i>                               | <i>Agents</i>                        |
|---------------------|--|--------------------------------------|
| <i>Digestive</i>    | <i>mucosité, diarrhée</i>                          | <i>méthotrexate, AMSA</i>            |
| <i>Cardiaque</i>    | <i>arythmies, nécrose myocardique, péricardite</i> | <i>adriamycine, cyclophosphamide</i> |
| <i>Pulmonaire</i>   | <i>fibrose</i>                                     | <i>radiothérapie, nitrosourées</i>   |
| <i>Neurologique</i> | <i>encéphalopathie, coma, nécrose cérébrale</i>    | <i>BCNV, ifosfamide</i>              |
| <i>Rénale</i>       | <i>syndrome microangiopathique thrombotique</i>    | <i>mitomycine</i>                    |
| <i>Urothéliale</i>  | <i>cystite hémorragique</i>                        | <i>cyclophosphamide, ifosfamide</i>  |
| <i>Hépatique</i>    | <i>hépatite aiguë, fibrose</i>                     | <i>cytarabine, BCNU</i>              |

Le méthotrexate à haute dose (18) est un bon exemple. Cet agent est un antimétabolite qui inhibe la dihydrofolate réductase, empêchant une des étapes de la transformation d'acide folique en acide folinique, la forme active de la vitamine. En administrant cette dernière 24h après le méthotrexate, la toxicité extrahématologique (mucosité, dermatite et insuffisance rénale) peut être évitée et l'aplasie médullaire sera modérée. La prescription de l'acide folinique devra être adaptée à la concentration sérique du méthotrexate qui peut s'élever en cas de diminution de son excrétion rénale (par déshydratation, affection rénale sous-jacente ou interférence avec l'aspirine,

les sulfamides ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou d'existence d'un troisième espace (ascite, épanchement pleural) entraînant le stockage du médicament avec élimination progressive. Le méthotrexate en concentration élevée peut précipiter dans le néphron et causé une néphrotoxicité accentuant les autres effets secondaires. L'administration du méthotrexate à haute dose devra donc être très méticuleuse, avec hyperhydratation, alcalinisation des urines et adaptation des doses d'acide folinique à la concentration sérique en méthotrexate.

#### c. administration d'un nouveau médicament ou traitement de toxicité inconnue.

L'étude des nouveaux agents anticancéreux, à cause de leur importante toxicité et de leurs propriétés carcinogènes, n'est pas éthiquement possible chez le volontaire sain. Ils seront donc administrés lors d'essais appelés de phase I à des cancéreux au-delà de toute possibilité thérapeutique connue malgré leur bon état général et désireux de tenter leur chance par une telle approche. Éthiquement, ces patients devront être réanimés s'ils présentent une toxicité grave. Il peut de plus être souhaitable que l'administration d'un médicament aux effets non connus se fasse dans des conditions optimales de sécurité que l'on ne rencontre en pratique que dans les USI (4).

#### d. administration d'un traitement à risque connu de complications graves.

Il s'agit de traitements systématiquement associés à des complications aiguës comme l'interleukine-2 (IL-2) à haute dose (19,20) ou les CAR-T cells responsables de syndromes de fuite capillaire graves (21), sujet qui est abordé dans un autre chapitre. Ils seront donc de préférence pris en charge par les intensivistes.

L'IL-2, actuellement considérée comme le traitement de première ligne du cancer rénal inopérable, présente une toxicité importante et variée : fièvre; nausées et vomissements, diarrhée; rash, érythrodermie, prurit; troubles de la conscience, coma, désorientation, psychose; rétention hydrique, œdème, gain de poids; hypotension artérielle; insuffisance rénale, oligurie; œdème pulmonaire; insuffisance respiratoire; arythmies cardiaques; troubles coronaires; ictère d'origine hépatique; anémie; thrombopénie et troubles de la coagulation. Ces effets secondaires graves et d'installation rapide lors de l'administration de hautes doses d'IL-2 sont liés en grande partie à l'apparition d'un syndrome de fuite capillaire, avec un état hémodynamiquement semblable à celui du choc septique (22) et pouvant dégénérer en syndrome de défaillance multiviscérale (23). Cette toxicité, réversible à l'arrêt de l'IL-2, impose le suivi du patient en réanimation.

### Références

1. Sculier JP. Intensive care and oncology. Support Cancer. 1995 Mar;3(0941-4355):93-105.
2. Sculier JP, Markiewicz E. Intensive care in anticancer centres: an international inquiry. Support Cancer. 1995 Mar;3(0941-4355):130-4.
3. Haines IE, Zalcborg J, Buchanan JD. Not-for-resuscitation orders in cancer patients--principles of decision-making. MedJ Aust. 1990 Aug 20;153(0025-729X):225-9.
4. Chevrolet JC, Jolliet P. An ethical look at intensive care for patients with malignancies. EurJCancer. 1991;27(0959-8049):210-2.
5. Fu S, Hong DS, Naing A, Wheler J, Falchook G, Wen S, et al. Outcome analyses after the first admission to an intensive care unit in patients with advanced cancer referred to a phase I clinical trials program. J Clin Oncol. 2011 Sep 10;29(1527-7755 (Electronic)):3547-52.

6. Wilson ME, Majzoub AM, Dobler CC, Curtis JR, Nayfeh T, Thorsteinsdottir B, et al. Noninvasive Ventilation in Patients With Do-Not-Intubate and Comfort-Measures-Only Orders: A Systematic Review and Meta-Analysis\*. *Crit Care Med.* 2018 Aug;46(8):1209–16.
7. Meert AP, Berghmans T, Hardy M, Markiewicz E, Sculier JP. Non-invasive ventilation for cancer patients with life-support techniques limitation. *Support Cancer.* 2006 Feb;14(0941-4355 (Print)):167–71.
8. Meert AP, Dept S, Berghmans T, Sculier JP. Causes of death and incidence of life-support techniques limitations in oncological patients dying in the ICU: A retrospective study. *J Palliat Care Med.* 2012;2 (107):doi:10.4172/2165-7386.1000107.
9. Bos MEM, Bakhshi-Raiez F, Dekker JWT, de Keizer NF, de Jonge E. Outcomes of intensive care unit admissions after elective cancer surgery. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2013 Jun;39(6):584–92.
10. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009 Jul;34(1399-3003 (Electronic)):17–41.
11. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Characteristics and Outcomes of Surgical Patients With Solid Cancers Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA Surg.* 2018 Sep 1;153(9):834.
12. Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, Offner FC, Boterberg T, De Cock CA, et al. Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2006 Jan;32(0342-4642 (Print)):93–9.
13. Darmon M, Thiery G, Cioldi M, De Miranda S, Galicier L, Raffoux E, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med.* 2005 Nov;33(0090–3493):2488–93.
14. Zerbib Y, Rabbat A, Fartoukh M, Bigé N, Andréjak C, Mayaux J, et al. Urgent Chemotherapy for Life-Threatening Complications Related to Solid Neoplasms: *Crit Care Med.* 2017 Jul;45(7):e640–8.
15. Chicoisneau M, Paesmans M, Ameye L, Sculier J-P, Meert A-P. Initiation of a new anti-cancer medical treatment in ICU: a retrospective study. *Acta Clin Belg.* 2021 Jan 8;1–9.
16. Moors I, Pene F, Lengline E, Benoit D. Urgent chemotherapy in hematological patients in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2015 Dec;21(1531-7072 (Electronic)):559–68.
17. Sculier JP. Traitements anti-cancéreux en réanimation. In: Leclercq B, Sculier JP, editors. *Réanimation en oncologie.* Paris: Masson; 1993. p. 185–92.
18. Ackland SP, Schilsky RL. High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J Clin Oncol.* 1987 Dec;5(0732-183X):2017–31.
19. Siegel JP, Puri RK. Interleukin-2 toxicity. *J Clin Oncol.* 1991 Apr;9(0732-183X):694–704.
20. Ravaud A, Negrier S, Lakdja F, Mercatello A, Cany L, Coronel B, et al. Effets secondaires de l'interleukine 2. *Bull Cancer.* 1991 Nov;78(0007–4551):989–1005.

21. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):64–73.
22. Diana D, Sculier JP. Haemodynamic effects induced by intravenous administration of high doses of r-Met Hu IL-2 [ala-125] in patients with advanced cancer. *Intensive Care Med*. 1990;16(0342–4642):167–70.
23. Sculier JP, Bron D, Verboven N, Klastersky J. Multiple organ failure during interleukin-2 administration and LAK cells infusion. *Intensive Care Med*. 1988;14(0342–4642):666–7.