

Les complications hémodynamiques

La défaillance circulatoire aiguë est une des principales causes d'admission du patient cancéreux en réanimation.

1. Le choc hypovolémique

Il s'agit d'un état de choc où le volume contenu dans le compartiment intravasculaire n'assure pas une perfusion adéquate. Il peut être résulter de pertes externes de liquides comme lors des hémorragies externes, des vomissements et diarrhées et des états de diurèse osmotique (diabète insipide, hypercalcémie ...) ou de séquestration interne de liquides comme lors des hémorragies internes (digestives, hémothorax, hématome rétropéritonéal ...) ou de la constitution d'un troisième espace (ascite, obstruction intestinale, épanchements pleuraux massifs). Le choc anaphylactique et les chocs sur phéochromocytome sont souvent classés parmi les chocs hypovolémiques, par hypovolémie relative due à l'augmentation subite des capacités du contenant vasculaire.

Les hémorragies des tumeurs de la tête et du cou peuvent être difficiles à contrôler et prendre un décours dramatique en cas de rupture de l'artère carotide. Dans ce dernier cas, situation évidente à diagnostiquer, il conviendra de comprimer manuellement le vaisseau et de transférer immédiatement le patient en salle d'opération pour y ligaturer l'artère carotide responsable de l'hémorragie. C'est la fameuse « **urgence carotide** ».

Le **phéochromocytome**, tumeur sécrétant des catécholamines et naissant le plus souvent dans la médullosurrénale (parfois aussi dans des ganglions sympathiques et parasympathiques – les paragangliomes), peut être responsable de crises hypertensives paroxystiques mais également de choc adrénérgique. Dans ce dernier cas, on note une tachycardie importante (> 200/min.). Ce choc est souvent secondaire à un traumatisme : chute, manipulation brutale, anesthésie. Il est suivi d'oscillations très rapides de la pression artérielle (hypotension à hypertension pouvant atteindre 300 mm Hg de systolique). Des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension de la génétique de ces tumeurs (1,2). Le traitement reposera sur les β -bloquants avec une dose modérée d'hydrocortisone. L'exérèse de la tumeur pourra être aussi responsable d'un collapsus vasculaire immédiat qu'il conviendra de contrôler avec des expanseurs et des corticoïdes. Enfin, il est possible d'observer des états de dépression myocardique réversible s'apparentant à un choc cardiogénique (3,4). Dans certaines crises, on peut obliger d'instaurer une ECMO (5).

Les agents chimiothérapeutiques sont souvent responsables de réaction d'hypersensibilité dont la plus grave est le **choc anaphylactique** (6). Les principaux médicaments concernés sont le paclitaxel, le docétaxel et l'asparaginase, pour lesquels une prémédication à base de corticoïdes et d'antihistaminiques sera systématiquement administrée (7). Plus rarement sont impliqués les dérivés du platine, la bléomycine, l'étoposide, le méthotrexate ... (8). Les anticorps monoclonaux utilisés à visée thérapeutiques peuvent être associés à de graves réactions anaphylactiques (9,10). Elles peuvent de quatre types : réactions de type I (63%), réactions de libération de cytokines (13%), réactions mixtes (21%) et réactions de type IV retardées (3%). La désensibilisation offre une option de retraitement efficace pour garder les anticorps monoclonaux responsables en tant que traitement de première intention (9). Le tableau clinique du choc anaphylactique (6) est un état de choc « chaud » avec hypotension, tachycardie, érythème diffus, sans marbrures. Les signes associés sont un bronchospasme, un œdème laryngé (pouvant s'étendre à la face et aux paupières) et une urticaire. Le traitement consiste en l'arrêt de toute perfusion en cours, la mise en décubitus dorsal avec jambes surélevées, l'injection d'**adrénaline** (épinéphrine) 0,5 à 1 mg SC (avec rinçure

en IVD) à répéter en IVD toutes les 5 min si choc persistant, un remplissage vasculaire, une oxygénothérapie, une corticothérapie (120 mg méthylprednisolone IVD). Une surveillance à l'USI de 12h s'impose vu le risque de récurrence.

2. Le choc obstructif

Il résulte d'un obstacle à la circulation entraînant une chute du débit cardiaque. Il peut être dû chez le patient cancéreux à une embolie pulmonaire, à une compression des deux veines caves, à un thrombus dans une cavité cardiaque ou un myxome de l'oreillette, à des épanchements pleuraux massifs bilatéraux, à une ventilation mécanique avec des pressions élevées et surtout à une péricardite constrictive ou à un épanchement péricardique responsable d'un tableau de tamponnade. Cette pathologie a été décrite dans le chapitre consacré aux syndromes obstructifs.

3. Le choc cardiogénique

Il s'agit d'une incapacité de la pompe cardiaque qui, défaillante, ne peut assurer aux organes périphériques un débit sanguin suffisant. Chez le cancéreux, cette condition sera souvent observée au cours du choc septique mais également lors de cardiomyopathies toxiques liées au traitement anticancéreux. Les principaux agents impliqués sont le 5-fluorouracile, le cyclophosphamide et l'ifosfamide, les dérivés du platine (cf. complications cardiaques).

4. Le choc distributif

Il est lié à la libération précoce de médiateurs de l'inflammation (cytokines) entraînant dans un premier temps un état hyperdynamique avec débit cardiaque élevé et résistances systémiques basses. Il peut se compliquer d'un syndrome de défaillance multiviscérale (11). Si la principale cause de ce type de choc est l'infection (**sepsis et choc septique**), un tel état hémodynamique peut se rencontrer avec le cancer lui-même ou l'administration thérapeutique de cytokines.

Il existe en effet une grande similitude entre l'inflammation et le cancer invasif qui mettent en jeu les mêmes cytokines et protéases (12). Les patients atteints d'un cancer invasif se trouvent également dans un état hypermétabolique dont la perte de poids est souvent la seule expression clinique et a été mise en rapport avec la réponse inflammatoire systémique (13). Le cancer est donc, tout comme les infections ou d'autres pathologies (traumatismes, brûlures, pancréatite...) une des causes de la réponse inflammatoire systématique. L'administration de cytokines à visée anticancéreuse, éléments de la cascade inflammatoire pouvant l'activer à leur tour, peut induire un SIRS et un choc distributif avec un syndrome de défaillance multiviscérale (14). L'interleukine-2 est l'exemple le mieux documenté dans ce domaine (15) donnant un syndrome de fuite capillaire avec hypotension, oligurie, œdème pulmonaire... Le tableau hémodynamique est similaire à celui du choc septique avec résistances vasculaires basses, débit cardiaque élevé et augmentation de la consommation d'oxygène. Une autre situation pouvant donner un état similaire est la greffe de moelle osseuse. De par la toxicité du traitement de conditionnement et la libération de cytokines lors de la GVHD, elle est responsable d'une toxicité endothéliale responsable de fuite capillaire se manifestant par une prise de poids. Le tableau peut dégénérer en syndrome de défaillance multiviscérale de mauvais pronostic (16,17).

Une **nouvelle définition** du sepsis et du choc septique a été proposée en 2016 (18). La notion de SIRS et celle de sepsis sévère ont disparu, le terme « sepsis » remplaçant la définition du sepsis sévère. Le **sepsis** est maintenant défini par une dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection. Le sepsis est défini par un score SOFA supérieur ou égal à 2 ou une augmentation supérieure ou égale à 2 points si une dysfonction d'organe est

présente avant l'infection. Le **choc septique** est défini par l'association d'un sepsis, de la nécessité de médicaments vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65 mm Hg et un taux de lactate supérieur à 2 mmol/L malgré un remplissage adéquat. Afin de dépister rapidement les patients ayant un sepsis, un score simplifié a été créé (quick SOFA), comprenant : pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg, fréquence respiratoire supérieure ou égale à 22/min et score de Glasgow inférieur ou égal à 13. La présence d'au moins deux critères sur trois justifie une surveillance accrue et/ou un traitement spécifique en réanimation. La nouvelle définition a été validée en soins intensifs oncologiques (19,20).

Le choc septique est **une des principales causes de mort chez le patient cancéreux** (21). On a constaté une **amélioration des résultats avec le temps** avec une baisse significative de la mortalité à l'USI et hospitalière en douze ans de 1997 à 2008 (22). L'admission dans une unité plus habituée à recevoir des patients d'oncohématologie est associée à un meilleur pronostic (22). Il existe peu de littérature spécifique sur le sujet, sauf pour noter la mortalité élevée en cas de neutropénie (23). Celle-ci s'améliore également au cours du temps, avec une meilleure survie dans la deuxième partie de la décennie 1998-2008 (24). Ces données d'amélioration de la survie au cours des années ont été confirmées dans une étude européenne multicentrique (25), et ce tant pour les patients d'hémopathie maligne que pour ceux atteints de tumeur solide. Si le choc complique la neutropénie consécutive à la chimiothérapie, le pronostic est moins mauvais que communément attendu avec de 33% à l'USI contre 48 % chez les patients hors chimiothérapie récente (26). Il faut savoir que la neutropénie ne protège pas contre la survenue d'un SDRA et d'un syndrome de défaillance multiviscérale (27). Les différentes infections responsables d'un sepsis chez le cancéreux sont décrites dans d'autres chapitres (neutropénie fébrile, fongémies ...). En cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques, comme le suggère l'analyse d'une immense banque de données administratives étatsunienne (28), la mortalité du sepsis sévère est significativement **plus élevée dans les transplantations allogéniques** (55 %) et en cas de maladie du greffon contre l'hôte (48 %).

Notons que l'évaluation hémodynamique, si elle permet d'affirmer le **tableau hyperdynamique** souvent d'ailleurs cliniquement évident, ne permet pas de différencier les causes infectieuses ou non infectieuses. Les arguments issus de l'examen clinique seront donc déterminants pour le choix thérapeutique. En cas de doute, il conviendra de couvrir le patient par une antibiothérapie empirique à large spectre.

5. Syndromes de libération de cytokines et de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire peut se voir en oncologie dans différentes circonstances : greffe de cellules souches allogéniques avec le conditionnement et la maladie du greffon contre l'hôte (29), les toxicités endothéliales des traitements aux cytokines (IL2, GM-CSF à hautes doses) (30,31), de certains agents chimiothérapeutiques (docétaxel, gemcitabine), de l'immunothérapie (32) et des CAR-T cells. Ces syndromes de fuite capillaire peuvent engendrer un syndrome de défaillance multiviscérale.

Les CAR-T (chimeric antigen receptor) cells (33) sont une immunothérapie adoptive résultant de manœuvres d'ingénierie biotechnologique sur les lymphocytes du patient. Isolés par leukaphérèse, ils sont modifiés génétiquement à l'aide de vecteurs lentiviraux ou γ -rétroviraux codant la molécule complète du CAR considéré. Ces récepteurs chimériques sont des polypeptides constitués de plusieurs modules distincts : un module extracellulaire qui se liera à la cible, constitué d'un fragment d'anticorps ; un module d'ancrage transmembranaire ; et un ou plusieurs modules intracellulaires qui sont impliqués dans la signalisation lymphocytaire T. Les premiers CAR disponibles en routine clinique (34,35) sont des anti-CD19 : le tisagenlecleucel pour la

leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant et des jeunes adultes et l'axicabtagène ciloleucel pour les lymphomes non hodgkiniens agressifs de l'adulte.

Les CAR T cells (36) peuvent entraîner un **syndrome de libération de cytokines** (cytokine release syndrome ou CRS), lié à une libération massive de cytokines (37) avec des effets inflammatoires et hémodynamiques (fièvre, tachycardie, hypotension, insuffisance rénale, etc.) et des toxicités neurologiques (tremblements, aphasie, convulsions, etc.). Le traitement de ces syndromes de fuite capillaire (38) consiste en l'arrêt du médicament en cause et est surtout symptomatique (réduire les apports et favoriser la diurèse en maintenant les signes vitaux). On peut envisager d'injecter un anticorps anti-IL6, le tocilizumab. Une corticothérapie sera envisagée lorsque la vie du patient est en danger.

6. Considérations techniques

La réanimation du patient choqué est basée sur l'utilisation de cathéters veineux centraux destinés à administrer les liquides et à évaluer l'état hémodynamique. Le cancéreux a souvent déjà en place un cathéter veineux central, relié à une chambre d'implantation permanente (39). Il a été montré que la mesure de la pression veineuse centrale par ce système était fiable (40). En cas de troubles de coagulation, notamment thrombopénies sévères, les cathéters veineux centraux peuvent être placés sans risque majeur (41,42) sous couverture de transfusions de plaquettes et par un médecin expérimenté. Eventuellement, un audioguidage par Doppler peut s'avérer utile (43).

Références

1. Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. La génétique des paragangliomes et des phéochromocytomes. *médecine/sciences*. 2012 Jun;28(6-7):625-32.
2. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2019 Aug 8;381(6):552-65.
3. Quezado ZN, Keiser HR, Parker MM. Reversible myocardial depression after massive catecholamine release from a pheochromocytoma. *Crit Care Med*. 1992 Apr;20(0090-3493):549-51.
4. Elian D, Harpaz D, Sucher E, Kaplinsky E, Motro M, Vered Z. Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy presenting as acute pulmonary edema in a patient with pheochromocytoma. *Cardiology*. 1993;83(0008-6312):118-20.
5. Sauneuf B, Chudeau N, Champigneulle B, Bouffard C, Antona M, Pichon N, et al. Pheochromocytoma Crisis in the ICU: A French Multicenter Cohort Study With Emphasis on Rescue Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2017 Jul;45(7):e657-65.
6. Diot-Junique N, Mullet C, Mertes P-M. Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique médicamenteux. *Rev Prat*. 2015;65(976-980).
7. Albanell J, Baselga J. Systemic therapy emergencies. *SeminOncol*. 2000 Jun;27(0093-7754):347-61.
8. O'Brien ME, Souberbielle BE. Allergic reactions to cytotoxic drugs--an update. *AnnOncol*. 1992 Sep;3(0923-7534):605-10.

9. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch D-M, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):159-170.e2.
10. Isabwe GAC, de Las Vecillas Sanchez L, Castells M. Management of adverse reactions to biologic agents. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Nov 1;38(6):409–18.
11. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [see comments]. *Crit Care Med*. 1992 Jun;20(0090–3493):864–74.
12. Opdenakker G, Van Damme J. Cytokines and proteases in invasive processes: molecular similarities between inflammation and cancer. *Cytokine*. 1992 Jul;4(1043–4666):251–8.
13. Scott HR, McMillan DC, Watson WS, Milroy R, McArdle CS. Longitudinal study of resting energy expenditure, body cell mass and the inflammatory response in male patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001 Jun;32(0169–5002):307–12.
14. 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.
15. 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.
16. Nurnberger W, Willers R, Burdach S, Gobel U. Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *AnnHematol*. 1997 May;74(0939–5555):221–4.
17. Haire WD. Multiple organ dysfunction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med*. 2002 May;30(5 Suppl):S257–62.
18. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775.
19. Costa RT, Nassar AP, Caruso P. Accuracy of SOFA, qSOFA, and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to an intensive care unit with suspected infection. *J Crit Care*. 2018 Jun;45:52–7.
20. Nathan N, Sculier J-P, Ameye L, Paesmans M, Bogdan-Drăgoc G, Meert A-P. Sepsis and Septic Shock Definitions in Patients With Cancer Admitted in ICU. *J Intensive Care Med*. 2019 Dec 23;885066619894933.
21. Sculier JP, Weerts D, Klastersky J. Causes of death in febrile granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy. *EurJCancer Clin Oncol*. 1984 Jan;20(0277–5379):55–60.
22. Zuber B, Tran TC, Aegerter P, Grimaldi D, Charpentier J, Guidet B, et al. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1530-0293 (Electronic)):55–62.

23. Malik I, Hussain M, Yousuf H. Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J Infect.* 2001 Feb;42(0163–4453):120–5.
24. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1530-0293 (Electronic)):43–9.
25. Lemiale V, Pons S, Mirouse A, Tudesq J-J, Hourmant Y, Mokart D, et al. Sepsis and Septic Shock in Patients With Malignancies: A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study*. *Crit Care Med.* 2020 Jun;48(6):822–9.
26. Vandijck DM, Benoit DD, Depuydt PO, Offner FC, Blot SI, Van Tilborgh AK, et al. Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med.* 2008 May;34(0342-4642 (Print)):847–55.
27. Sculier JP. Indications for intensive care in the management of infections in cancer patients. In: Klastersky J, editor. *Infectious complications of cancer.* Kluwer Academic Publishers; 1995. p. 233–44.
28. Kumar G, Ahmad S, Taneja A, Patel J, Guddati AK, Nanchal R. Severe Sepsis in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients*: *Crit Care Med.* 2015 Feb;43(2):411–21.
29. Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transpl.* 1996 Jul;18(0268–3369):177–84.
30. 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 (Print)):666–7.
31. Sculier JP, Bron D, Delforge A, Body JJ, Verboven N, Fruhling J, et al. [Adoptive immunotherapy with interleukin 2. Initial results of a pilot study in 6 cancer patients]. *Presse Med.* 1989 Jun 10;18(0755-4982 (Print)):1155–8.
32. Lescure C, Lescoat A, Salé A, Bazin Y, Duvergé L, Desrues B, et al. Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson's Disease) as a Complication of Anti-Programmed Death 1 Immunotherapy. *J Thorac Oncol.* 2019 Jun;14(6):e131–2.
33. Catros V. Les *CAR-T cells*, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux: De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. *médecine/sciences.* 2019 Apr;35(4):316–26.
34. Elsallab M, Levine BL, Wayne AS, Abou-El-Enein M. CAR T-cell product performance in haematological malignancies before and after marketing authorisation. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):e104–16.
35. Jordan B. Immunothérapie « CAR-T »: une autorisation qui fait date: *Chroniques génomiques. médecine/sciences.* 2017 Nov;33(11):1003–6.
36. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):64–73.

37. Gödel P, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M. Understanding cytokine release syndrome. *Intensive Care Med.* 2018 Mar;44(3):371–3.
38. Schubert M-L, Schmitt M, Wang L, Ramos CA, Jordan K, Müller-Tidow C, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):34–48.
39. Elias A, Debourdeau P, Renaudin JM, smurs-Clavel H, Mahe I, Elalamy I, et al. Traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse et prise en charge des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer. *Méthodologie SOR. Presse Med.* 2009 Feb;38(0755-4982 (Print)):220–30.
40. Blot F, Laplanche A. Accuracy of totally implanted ports, tunnelled, single- and multiple-lumen central venous catheters for measurement of central venous pressure. *Intensive Care Med.* 2000 Dec;26(0342–4642):1837–42.
41. Barrera R, Mina B, Huang Y, Groeger JS. Acute complications of central line placement in profoundly thrombocytopenic cancer patients. *Cancer.* 1996 Nov 1;78(0008-543X):2025–30.
42. Mumtaz H, Williams V, Hauer-Jensen M, Rowe M, Henry-Tillman RS, Heaton K, et al. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Am J Surg.* 2000 Dec;180(0002–9610):503–5.
43. Gilbert TB, Seneff MG, Becker RB. Facilitation of internal jugular venous cannulation using an audio-guided Doppler ultrasound vascular access device: results from a prospective, dual-center, randomized, crossover clinical study. *Crit Care Med.* 1995 Jan;23(0090–3493):60–5.