

## L'insuffisance respiratoire aiguë & la ventilation mécanique.

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 (1,2).

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>obstruction des voies aériennes</i> <i>asthme</i>
	<i>2) syndrome restrictif</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** (3) sont représentées par les infections à bactéries ordinaires (Pneumocoque, bacilles à Gram négatif ...) ou atypiques (légiionella, chlamydia ...), les mycoses (aspergillose), les atteintes virales (cytomégalovirus, herpès, VRS, herpès zoster, Covid19) 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 hypoxémiante** 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 (4,5) et que celui-ci pourra se majorer lors de la récupération de la leucocytose (6,7). En cas de survenue d'un SDRA chez le neutropénique (8), 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** (9) mais il a souvent été réalisé avant le transfert à l'USI où son utilité devient dès lors questionnable (10,11).

Il peut être réalisé sans risque majeur même en cas de thrombopénie (12) ou de neutropénie (13). La tomodensitométrie thoracique devra être faite précocement car elle est plus parlante que la simple radiographie du thorax chez le neutropénique fébrile (14). La biopsie pulmonaire sera un examen de seconde intention, permettant en pratique d'affirmer un diagnostic non infectieux (15), l'alternative étant le traitement empirique par antibiothérapie multiple (16,17).

## 2. Les toxicités des traitements

Les médicaments, essentiellement la **chimiothérapie**, peuvent avoir une toxicité pulmonaire par divers mécanismes (18,19) : bronchospasmes aigus (vinorelbine, paclitaxel, VM26, cisplatine), pneumopathies d'hypersensibilité (méthotrexate), pneumopathies interstitielles et fibrose pulmonaire (**bléomycine**, mitomycine, cyclophosphamide, nitrosourées, erlotinib, everolimus, temsirolimus, inhibiteurs de tyrosine kinase, immunothérapies), pneumopathies à éosinophiles (méthotrexate, bléomycine), œdème pulmonaire lésionnel (cytosine arabinoside, interleukine-2, gemcitabine), pleurésies (mitomycine, docétaxel, méthotrexate). Les nouvelles immunothérapies par **inhibiteurs des points de contrôle immunitaire** sont cause aussi de pneumopathies interstitielles diffuses (20,21) dont la prise en charge reposera sur la corticothérapie.

La **protéïnose alvéolaire** est une cause rare qui peut se rencontrer au décours des chimiothérapies intensives et surtout chez le patient leucémique (22–24). 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 protéïnacé 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 (21,25). 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 (26) 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 (27). 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 (28,29) de même que des bronchiolites oblitérantes avec pneumonie organisée (BOOP) tardives et observées dans le poumon non irradié (30).

## 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  $> 100.000/\text{mm}^3$  et aura comme principales causes : la leucémie hyperleucocytaire (31,32), le traitement par facteurs de croissance G-CSF ou GM-CSF (33,34), la récupération hématologique dans le contexte d'une greffe de moelle (35), les syndromes

paranéoplasiques (36), le syndrome de l'acide rétinoïque et l'hématopoïèse extramédullaire (37). Le traitement (38) 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 (39,40). 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

A côté de son développement à partir d'une tumeur pulmonaire ou *a retro* au départ de ganglions médiastinaux, la **lymphangite carcinomateuse** (41) peut résulter de l'embolie de cellules néoplasiques dans la circulation pulmonaire (42,43). Au stade initial, le tableau consistera en dyspnée, parfois aiguë comme dans l'embolie pulmonaire ordinaire (44). 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 (45), cet examen n'est cependant qu'exceptionnellement pratiqué. Au stade plus tardif, il sera donné par la TDM thoracique et les biopsies transbronchiques. Si la corticothérapie peut aider le patient à mieux supporter sa dyspnée, seule la chimiothérapie permettra de contrôler la maladie.

#### 5. Hémoptysies et hémorragie alvéolaire diffuse

L'**hémoptyisie 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 (46)), 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 (47,48).

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 (49). **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, hémoptysies, anémie aiguë et pourra évoluer le SDRA (50). 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 (51). 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 (52,53). 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 (54). Dans un deuxième temps, en cas de reformation de l'épanchement, on procédera à un **talçage** soit par drain pleural soit par thoracoscopie qui offre un léger bénéfice chez le patient capable de supporter une anesthésie générale (55).

## 7. La ventilation mécanique

La ventilation mécanique est la technique de réanimation qui a fait l'objet du plus grand nombre de publications chez le patient cancéreux. Elle peut en effet être utile dans de nombreuses pathologies mais le pronostic du patient est généralement réservé lorsqu'il faut y recourir.

### 1. Les indications

Les principales pathologies spécifiques peuvent nécessiter une ventilation artificielle chez le patient cancéreux sont résumées dans le tableau 1 (56). **Peu de ces affections ont fait jusqu'à présent l'objet d'études spécifiquement en rapport avec la ventilation mécanique.**

Tableau 1 : Principales indications de la ventilation mécanique

#### *Les pathologies respiratoires*

1. *Les pneumopathies infectieuses diffuses, principalement dues à :*
  - a. *Pneumocystis jirovecii*
  - b. *Cytomégalovirus*
  - c. *Aspergillose invasive*
  - d. *Infections bactériennes ordinaires (Pneumocoque, Pseudomonas aeruginosa, entérobactéries, ...)*
  - e. *Infections virales diverses (adénovirus, virus respiratoire syncytia, ...)*
2. *Les hémorragies*
  - a. *hémorragie alvéolaire diffuse*
  - b. *hémoptysie massive*
3. *Les atteintes néoplasiques*
  - a. *obstruction et compression tumorales*
  - b. *embolie de cellules tumorales et lymphangite carcinomateuse*
  - c. *leucostase*
  - d. *fausse déglutition et/ou fistule oesophagorespiratoire*
4. *Les effets toxiques du traitement*
  - a. *Chimiothérapie*
  - b. *Thérapies ciblées*
  - c. *Immunothérapies*
  - d. *Radiothérapie*
  - e. *pneumopathie de lyse tumorale*
  - f. *syndrome de l'acide rétinolique*
  - g. *pneumopathie aux leucoagglutinines*
  - h. *syndrome de fuite capillaire*
5. *La protéinose alvéolaire secondaire*
6. *Les complications des greffes de moelle*
  - a. *syndrome de fuite capillaire*
  - b. *pneumopathie interstitielle idiopathique*
  - c. *maladie veino-occlusive pulmonaire*
  - d. *bronchiolite oblitérante*

#### *Les pathologies non respiratoires*

1. *Les états de choc (essentiellement choc septique)*
2. *L'insuffisance cardiaque avec œdème pulmonaire hémodynamique*
3. *Le SDRa dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiviscérale (souvent d'origine septique)*

4. *L'embolie pulmonaire crurorique*
5. *L'insuffisance ventilatoire d'origine neurologique*
6. *L'arrêt cardio-respiratoire*

L'aspergillose invasive était le sujet d'un travail rétrospectif (57) portant sur 25 patients dont 22 cancéreux ayant nécessité la ventilation mécanique. Le taux de mortalité a été de 92% malgré un traitement maximal antifongique et de soutien. Les malades ayant survécu avaient présenté une récupération de leur fonction hématologique. Une étude plus récente (58) a collecté 67 cas en 13 ans avec une mortalité à l'USI de 88 % en cas de VMI (30 patients) et de 72 % en cas de VNI (11pts), stable au cours du temps. L'introduction du voriconazole en traitement s'est associée à un meilleur pronostic. Il faut donc noter que contrairement à l'idée que beaucoup s'en font, le pronostic de ces patients n'est pas uniformément fatal (59).

L'obstruction des voies aériennes par un processus néoplasique source de détresse respiratoire bénéficie de la ventilation mécanique en attendant sa levée (60). Le principe du traitement sera de placer une prothèse en cas de compression extrinsèque et de reperméabiliser la voie en cas d'obstruction intraluminaire. Ces instrumentations permettent le sevrage de la ventilation mécanique et devront être suivies d'un traitement anticancéreux adéquat. La radiothérapie permet de sevrer également un nombre significatif de patients intubés dans le contexte d'une obstruction bronchique (61).

Le SDRA (syndrome de détresse respiratoire de l'adulte) n'a pas également fait l'objet de beaucoup d'études spécifiques. Il faut savoir que la neutropénie n'empêche pas le développement d'un SDRA (4,5) et que celui-ci pourra se majorer lors de la récupération de la leucocytose (6,7). En cas de survenue d'un SDRA chez le neutropénique (8), les facteurs de bon pronostic sont les formes pulmonaires, le choix initial de la bonne antibiothérapie et le fait d'être en première ligne de traitement pour son affection néoplasique. Une étude multicentrique francophone (62) a rassemblé plusieurs centaines de cas et a mis en évidence une mortalité hospitalière de 64 %. Les facteurs de mauvais pronostic sont une greffe allogénique, un mauvais score SOFA, l'échec de la VNI, un SDRA sévère et une infection mycotique invasive. Dans une étude (63) dont les objectifs étaient de décrire les traitements et les résultats en fonction des comorbidités chez les patients atteints de SDRA admis dans 19 USI entre 1997 et 2014, la moitié des patients atteints de SDRA présentent des comorbidités majeures, qui sont associées à un SDRA sévère, à un dysfonctionnement de plusieurs organes et à une mortalité au jour 28. L'analyse multivariable a montré que la mortalité était plus faible chez les patients atteints de BPCO et plus élevée chez ceux souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, de tumeurs solides ou de tumeurs malignes hématologiques. Ces résultats n'appuient pas l'exclusion des patients atteints de SDRA présentant des comorbidités sévères des essais cliniques randomisés. Des essais chez des patients atteints de SDRA avec n'importe quelle comorbidité sont justifiés.

## 2. Les techniques de ventilation mécanique

La ventilation mécanique pourra être appliquée de façon non invasive (au masque) ou invasive (par intubation trachéale).

### a. **La ventilation invasive**

Sa pratique ne sera guère différente que chez le patient non cancéreux. Il existe en effet très peu de données sur ce sujet. Seule une étude prospective (64) a comparé de manière consécutive, chez les mêmes 20 patients leucopéniques en insuffisance respiratoire sévère, les ventilations en volume contrôlé et en pression contrôlée (mode BIPAP du respirateur Evita). Les résultats sont en faveur de la ventilation en pression positive biphasique, avec réduction significative du pic d'inspiration et de la pression téléexpiratoire et meilleure oxygénation.

La trachéotomie en cas de ventilation mécanique est source de discussion chez le cancéreux, certains (65) la préconisent très précocement pour éviter les complications infectieuses et

hémorragiques de l'intubation trachéale chez des patients aussi à risque que ceux d'oncohématologie atteints d'aplasie médullaire. Il existe malheureusement très peu de travaux sur ce sujet. Seule l'équipe de l'Institut Gustave Roussy a publié des données rétrospectives montrant que la trachéotomie peut être réalisée sans risque majeur chez le patient neutropénique (66) et suggérant un bénéfice à la réaliser précocement (10). Vu les nombreux biais potentiels de ces travaux, il conviendra de démontrer la validité de cette approche par une étude prospective randomisée.

Les séries publiées fournissent des renseignements intéressants sur le taux de succès de la réanimation et la survie, la fréquence de l'utilisation de la ventilation mécanique chez le cancéreux admis en unité de soins intensifs ou dans un contexte pathologique ou thérapeutique particulier comme la réalisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques par exemple. Les résultats sont résumés dans le tableau 2 d'après une revue exhaustive de la littérature que nous avons réalisée (56).

Tableau 2 : *Pronostic de la ventilation mécanique*

Type de population	Nombre d'études	Nombre de patients ventilés	Taux de succès (médiane)
Tout cancéreux	15	10 – 782	4 – 71% (18%)
Tumeurs solides	7	22 – 627	25 – 93% (31%)
Hémopathies malignes	7	17 – 67	8 – 35% (27%)
Greffes de moelle	11	16 - 60	4 – 19% (9%)

Il faut souligner la **grande hétérogénéité de ces séries** et leur contamination dans certaines publications par des patients de chirurgie programmée, ce qui améliore substantiellement les résultats. Cette analyse n'en permet pas moins de conclure que **le pronostic de ces malades est réservé**.

Une étude rétrospective menée à l'Institut Bordet sur les résultats de la ventilation invasive de 1985 à 1997 (168 patients tout type de tumeurs) avant l'ère de la ventilation invasive (67) a obtenu des taux d'extubation de 26 %, de sortie de l'USI de 22 % et de sortie de l'hôpital de 17 %, ce qui correspond aux résultats habituellement rapportés. Un seul facteur prédictif indépendant a pu être identifié tant pour l'extubation que pour la sortie de l'hôpital : la leucopénie.

#### b. La ventilation non invasive (VNI)

La **ventilation non invasive au masque** a été proposée avec succès chez le patient atteint d'hémopathie maligne sans trouble hémodynamique ni neurologique sévère. Il y a vingt ans déjà, la ventilation spontanée en pression positive permanente (CPAP) s'est avérée efficace dans les pneumopathies extensives graves dans une série de 11 patients permettant d'éviter l'intubation trachéale dans un nombre non négligeable de cas (68).

A la fin des années 1990 est apparu l'intérêt pour ces malades de la BiPAP (69,70). Elle permet d'éviter l'intubation dans un nombre important de cas. Sa mise en route nécessite la collaboration des patients et il convient donc de ne pas les transférer trop tardivement à l'unité de réanimation. Une étude rétrospective cas-témoin avec 96 patients atteints essentiellement d'hémopathie maligne (71) a montré un effet protecteur contre la mortalité en faveur de la VNI qui reste significatif après correction pour les caractéristiques des patients. Un essai randomisé (72) a montré que chez les patients immunodéprimés (en majorité cancéreux), **le recours à la VNI permettait de réduire le recours à la ventilation invasive et la mortalité par rapport aux soins standards incluant l'oxygénothérapie. Ceci n'a pas été retrouvé dans une étude**

**multicentrique récente où l'oxygène a été administré de façon standard**, dont la puissance était cependant trop faible pour définitivement trancher la conclusion (73).

A l'Institut Bordet, après une première étude de faisabilité ayant des résultats très encourageants avec 46 % des patients sortis vivants de l'hôpital (74), nous avons également conduit une étude cas-témoin (75) en appariant des patients de l'ère avant VNI avec des patients ayant bénéficié de la VNI pour une cause similaire d'insuffisance respiratoire. Cette série a totalisé 94 patients. Les durées de ventilation et de séjour à l'USI ont été significativement réduites, ce qui est bénéfique pour le patient en termes de qualité de vie. Par contre, si la VNI était associée à une réduction de la mortalité hospitalière pour les témoins les plus anciens (avant 1996), ce n'était pas le cas pour les plus récents (à partir de 1996). Cette observation suggère une amélioration des résultats de la ventilation invasive et des traitements qui l'accompagnent au cours des dernières années. Enfin, vu son caractère peu invasif, son application s'est avérée possible avec des résultats non négligeables pour des patients avec des limitations thérapeutiques dues au pronostic de l'affection néoplasique sous-jacente (76).

Dans une revue systématique publiée en 2016 (77), incluant treize études observationnelles avec un total de 2552 patients, les auteurs concluent que la VNI offre plus de bénéfices ou du moins aucun mal aux patients avec insuffisance respiratoire aiguë dans certaines causes d'immunodéficience ou sans atteinte trop sévère.

### **c. La ventilation invasive à l'ère de la ventilation non invasive**

Le développement de la VNI et ses bons résultats ont évidemment des répercussions sur ceux de la ventilation invasive. Il existe cependant encore peu de résultats publiés sur ce sujet. **Un échec de la VNI semble un facteur de mauvais pronostic** chez le patient atteint d'hémopathie maligne (78). Dans notre expérience (79), dans une étude rétrospective avec 164 patients dont 41 ayant eu un échec de VNI avant l'intubation, cet échec était un facteur significatif pour prédire l'échec de la réanimation. Une étude multicentrique brésilienne va partiellement dans le même sens (80). L'application de la VNI en cas de SDRA est controversée. Une étude rétrospective multicentrique française (81) a analysé tous les patients atteints de tumeurs malignes pendant 20 ans avec cette complication en utilisant la nouvelle définition du SDRA de Berlin auquel un total de 1004 cas répondait. Une ventilation non invasive a été utilisée chez 387 patients (38,6%) et une défaillance du VNI est survenue chez 71%, avec une mortalité à l'hôpital de 62,7%. La gravité du SDRA définie par le rapport PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>, une infection pulmonaire et le score SOFA modifié ont été associés à un échec de la VNI. Les facteurs associés à la mortalité hospitalière étaient l'échec de la VNI, le SDRA sévère par rapport au SDRA léger et le score SOFA modifié. L'échec de la VNI est donc associé à la mortalité hospitalière.

### **Les nouvelles techniques**

**L'oxygène à haut débit (OHD)** est de plus en plus utilisé avec ou sans support ventilatoire. Revoyant leur expérience, des auteurs français ont suggéré que l'association VNI + OHD donnait de meilleurs résultats que leur utilisation séparée (73). Ceci reste un sujet assez controversé. Une étude randomisée (82) a testé si l'oxygénothérapie à haut débit diminue la mortalité chez les patients immunodéprimés atteints d'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë, par rapport à l'oxygénothérapie standard (388 patients par bras). La mortalité au 28<sup>ème</sup> jour n'a pas été significativement différente entre les groupes (35,6% contre 36,1%), ni le taux d'intubation (38,7% vs 43,8%). Chez les patients immunodéprimés gravement malades souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë, l'oxygénothérapie à haut débit **ne diminue donc pas de manière significative la mortalité** par rapport à l'oxygénothérapie standard.

**L'ECMO** (oxygénation à membrane extracorporelle) a des indications éminemment controversées en oncohématologie. Des auteurs autrichiens (83) ont rapporté des résultats intéressants dans les hémopathies malignes. Mais ceux-ci n'ont pas pu être reproduits jusqu'à

présent. Les données d'une étude européenne multicentrique coordonnées par les mêmes auteurs pour les greffes de moelle sont moins encourageantes (84) et la technique doit toujours être considérée comme expérimentale.

### 3. Conduite pratique

La décision d'instauration d'une ventilation mécanique devra prendre en compte l'état d'avancement de l'affection néoplasique. On retiendra comme candidats les patients avec un cancer aux phases du diagnostic, de la possibilité de cure ou du contrôle (85). Cette approche permet d'éviter des situations d'acharnement thérapeutique, la correction de la complication ne changeant pas le mauvais pronostic de l'affection de base.

Il faut savoir que le pronostic des malades cancéreux admis pour une complication à l'USI dépend essentiellement des perturbations induites par cette dernière et non des caractéristiques de l'affection néoplasique sous-jacente (86). Les meilleurs facteurs pronostiques sont les scores de gravité (APACHE II, IGS II) mais ils ne permettent pas de prendre une décision individuelle. On se trouvera dès lors dans la même situation qu'en réanimation générale et on ne tiendra compte que du stade de l'affection néoplasique ou du refus du patient pour récuser l'indication.

Lorsque l'état du malade ou la cause de l'insuffisance respiratoire ne l'interdisent pas (épuisement, instabilité hémodynamique, troubles neurologiques, non compliance...), on commencera le traitement par la ventilation non invasive. Il est dès lors très important d'éviter les admissions trop tardives à l'USI et il convient d'avoir de bons contacts avec les hématologues et les oncologues pour que les indications soient précocement définies. Cette bonne collaboration peut cependant s'avérer ardue à établir et les résultats pour le patient ne sont pas garantis même si des programmes de formation ont été mis sur pied (87).

En cas d'échec (à constater très rapidement) ou dans les autres situations, une intubation trachéale par voie orale sera réalisée, éventuellement sous couvert d'une transfusion de plaquettes en cas de thrombopénie marquée. Le choix du mode de ventilation mécanique se fera selon les mêmes critères que pour le patient non cancéreux. Le traitement spécifique de la complication à laquelle il faudra éventuellement adjoindre un traitement anticancéreux sera administré. En cas de neutropénie sévère et prolongée, il est conseillé de mettre le patient dans une chambre de réanimation avec un flux d'air laminaire vertical. La politique en matière de fièvre chez le neutropénique ventilé sera la même que chez le neutropénique non ventilé. La trachéotomie sera réservée aux cas de sevrage difficile.

### Références

1. Sculier JP. La détresse respiratoire et son traitement chez le patient cancéreux. RevMedBrux. 1990 Dec;11(0035-3639):513-21.
2. Ferreyro BL, Munshi L. Causes of acute respiratory failure in the immunocompromised host: Curr Opin Crit Care. 2019 Feb;25(1):21-8.
3. Gannier M, Forel JM, Papazian L. Pneumopathies aiguës infectieuses chez l'immunodéprimé en dehors du Sida. Réanimation. 2001;10:311-22.
4. Laufe MD, Simon RH, Flint A, Keller JB. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. AmJMed. 1986 Jun;80(0002-9343):1022-6.
5. 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.



6. White K, Cebon J. Transient hypoxaemia during neutrophil recovery in febrile patients. *Lancet*. 1995 Apr 22;345(0140-6736):1022-4.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Azoulay E, Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2006 Jun;32(0342-4642 (Print)):808-22.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildemberger 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.
15. White DA, Wong PW, Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J RespirCrit Care Med*. 2000 Mar;161(1073-449X):723-9.
16. 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 ThoracSurg*. 1985 Nov;40(0003-4975):422-8.
17. 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.
18. Quoix E, Mornex F, Milleron B, Pauli G. Manifestations respiratoires radio- et chimio-induites. *RevMal Respir*. 1997 Nov;14(0761-8425):341-53.
19. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *AnnOncol*. 2006 Mar;17(0923-7534 (Print)):372-9.
20. Georges M. Toxicité pulmonaire de l'immunothérapie par les inhibiteurs de point de contrôle. *Rev Mal Respir Actual*. 2017 Sep;9(3):469-74.

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). *NEnglJ Med*. 1992 Aug 6;327(0028-4793):385-7.
22. Cordonnier C, Fleury-Feith J, Escudier E, Atassi K, Bernaudin JF. Secondary alveolar proteinosis is a reversible cause of respiratory failure in leukemic patients. *AmJRespirCrit Care Med*. 1994 Mar;149(1073-449X):788-94.
23. 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.
24. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *NEnglJ Med*. 2003 Dec 25;349(1533-4406 (Electronic)):2527-39.
25. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *AnnInternMed*. 1992 Aug 15;117(0003-4819):292-6.
26. 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.
27. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ Jr. Pulmonary radiation injury. *Chest*. 1997 Apr;111(0012-3692):1061-76.
28. Fulkerson WJ, McLendon RE, Prosnitz LR. Adult respiratory distress syndrome after limited thoracic radiotherapy. *Cancer*. 1986 May 15;57(0008-543X):1941-6.
29. 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.
30. Prakash UB. Radiation-induced injury in the "nonirradiated" lung. *EurRespirJ*. 1999 Apr;13(0903-1936):715-7.
31. Vernant JP, Brun B, Mannoni P, Dreyfus B. Respiratory distress of hyperleukocytic granulocytic leukemias. *Cancer*. 1979 Jul;44(0008-543X):264-8.
32. Soares FA, Landell GA, Cardoso MC. Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis: a clinicopathologic study of 16 cases. *AmJHematol*. 1992 May;40(0361-8609):28-32.
33. 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.
34. 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.
35. 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.

36. Le Guen Y, Lebeau B. Poumon hyperleucocytaire par anéoplasique chimio-induit. *RevMal Respir.* 1999 Dec;16(0761–8425):1139–41.
37. Yusen RD, Kollef MH. Acute respiratory failure due to extramedullary hematopoiesis. *Chest.* 1995 Oct;108(0012–3692):1170–2.
38. 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.
39. 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.
40. Tobias JD. Tumour lysis pneumopathy. *Clin Intensive Care.* 1991;2:305–8.
41. Hominal S, Falchero L, Perol M, Guerin JC. Lymphangite carcinomateuse. *Presse Med.* 1999 May 15;28(0755–4982):979–84.
42. 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.
43. Bassiri AG, Haghghi B, Doyle RL, Berry GJ, Rizk NW. Pulmonary tumor embolism. *AmJRespirCrit Care Med.* 1997 Jun;155(1073-449X):2089–95.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Corey R, Hla KM. Major and massive hemoptysis: reassessment of conservative management. *Am J Med Sci.* 1987 Nov;294(0002–9629):301–9.
49. 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.
50. Bordet F, Mercatello A, Coronel B, Bret M, Moskovtchenko JF. Dé&tresse respiratoire par hémorragie intra-alvéolaire chez les patients atteints d'hémopathie maligne. *Réan Urg.* 1999;8:15–9.
51. 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.
52. Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg*. 1995 Jul;170(0002–9610):69–74.
  53. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *EurRespirJ*. 1997 Aug;10(0903–1936):1907–13.
  54. Grossi F, Pennucci MC, Tixi L, Cafferata MA, Ardizzoni A. Management of malignant pleural effusions. *Drugs*. 1998 Jan;55(0012–6667):47–58.
  55. 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.
  56. Sculier JP, Berghmans T, Lemaitre F, Vallot F. La ventilation artificielle chez les patients atteints de cancer. *RevMal Respir*. 2001 Apr;18(0761–8425):137–54.
  57. Janssen JJ, Strack van Schijndel RJ, van der Poest Clement EH, Ossenkoppele GJ, Thijs LG, Huijgens PC. Outcome of ICU treatment in invasive aspergillosis. *Intensive Care Med*. 1996 Dec;22(0342–4642):1315–22.
  58. Burghi G, Lemiale V, Seguin A, Lambert J, Lacroix C, Canet E, et al. Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med*. 2011 Oct;37(1432-1238 (Electronic)):1605–12.
  59. Crawford SW. Aspergillosis in the ICU: the glass half-empty? *Intensive Care Med*. 1996 Dec;22(0342–4642):1291–3.
  60. Stanopoulos IT, Beamis JF Jr, Martinez FJ, Vergos K, Shapshay SM. Laser bronchoscopy in respiratory failure from malignant airway obstruction. *Crit Care Med*. 1993 Mar;21(0090–3493):386–91.
  61. Louie AV, Lane S, Palma DA, Warner A, Cao JQ, Rodrigues GB. Radiotherapy for intubated patients with malignant airway obstruction: futile or facilitating extubation? *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2013 Nov;8(11):1365–70.
  62. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med*. 2014 Aug;40(8):1106–14.
  63. on behalf of the OUTCOMEREA Study Group, Azoulay E, Lemiale V, Mourvillier B, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, et al. Management and outcomes of acute respiratory distress syndrome patients with and without comorbid conditions. *Intensive Care Med*. 2018 Jul;44(7):1050–60.
  64. Kiehl M, Schiele C, Stenzinger W, Kienast J. Volume-controlled versus biphasic positive airway pressure ventilation in leukopenic patients with severe respiratory failure. *Crit Care Med*. 1996 May;24(0090–3493):780–4.
  65. Turnbull AD, Carlon G. Airway management in the thrombocytopenic cancer patient with acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1979 Feb;7(0090–3493):76–7.

66. Blot F, Guiguet M, Antoun S, Leclercq B, Nitenberg G, Escudier B. Early tracheotomy in neutropenic, mechanically ventilated patients: rationale and results of a pilot study. *Support Cancer*. 1995 Sep;3(0941–4355):291–6.
67. Vallot F, Paesmans M, Berghmans T, Sculier JP. Leucopenia is an independent predictor in cancer patients requiring invasive mechanical ventilation: a prognostic factor analysis in a series of 168 patients. *Support Cancer*. 2003 Apr;11(0941–4355):236–41.
68. Schlemmer B, Dhainaut JF, Bons J, Mathiot C, Varet B, Sylvestre R, et al. Pneumopathies aiguës au cours des hémopathies malignes en aplasie. *AnnMedInterne Paris*. 1982;133(0003-410X):174–7.
69. Tognet E, Mercatello A, Polo P, Coronel B, Bret M, Archimbaud E, et al. Treatment of acute respiratory failure with non-invasive intermittent positive pressure ventilation in haematological patients. *ClinIntensive Care*. 1994;5(0956–3075):282–8.
70. Conti G, Marino P, Cogliati A, Dell’Utri D, Lappa A, Rosa G, et al. Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a pilot study. *Intensive Care Med*. 1998 Dec;24(0342–4642):1283–8.
71. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med*. 2001 Mar;29(0090–3493):519–25.
72. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *NEnglJMed*. 2001 Feb 15;344(0028–4793):481–7.
73. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 27;314(16):1711–9.
74. Meert AP, Close L, Hardy M, Berghmans T, Markiewicz E, Sculier JP. Noninvasive ventilation: application to the cancer patient admitted in the intensive care unit. *Support Cancer*. 2003 Jan;11(0941–4355):56–9.
75. Meert AP, Sotiriou M, Berghmans T, Hardy M, Markiewicz M, Paesmans M, et al. Non-invasive ventilation in cancer patients : a historically matched controlled study. *Hospital Chron*. 2006;1(2):93–8.
76. 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.
77. Wang T, Zhang L, Luo K, He J, Ma Y, Li Z, et al. Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2016 Dec;16(1):129.
78. Azoulay E, Thiery G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Med Baltim*. 2004 Nov;83(0025–7974):360–70.

79. Meert AP, Berghmans T, Markiewicz E, Hardy M, Nayer N, Paesmans M, et al. Invasive mechanical ventilation in cancer patients. Prior non invasive ventilation is a poor prognostic factor. *JBUON*. 2011 Jan;16(1107-0625 (Print)):160–5.
80. Azevedo LCP, Caruso P, Silva UVA, Torelly AP, Silva E, Rezende E, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest*. 2014 Aug;146(2):257–66.
81. Neuschwander A, Lemiale V, Darmon M, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Noninvasive ventilation during acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: Trends in use and outcome. *J Crit Care*. 2017 Apr;38:295–9.
82. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, et al. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2099–107.
83. Wohlfarth P, Ullrich R, Staudinger T, Bojic A, Robak O, Hermann A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with hematologic malignancies and severe acute respiratory failure. *Crit Care*. 2014;18(1):R20.
84. Wohlfarth P, Beutel G, Lebiez P, Stemmler H-J, 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 May;45(5):e500–7.
85. Haines IE, Zalberg J, Buchanan JD. Not-for-resuscitation orders in cancer patients--principles of decision-making. *MedJ Aust*. 1990 Aug 20;153(0025-729X):225–9.
86. Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E, Berghmans T. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000 Aug;28(0090–3493):2786–92.
87. Paz HL, Garland A, Weiner M, Crilley P, Brodsky I. Effect of clinical outcomes data on intensive care unit utilization by bone marrow transplant patients. *Crit Care Med*. 1998 Jan;26(0090–3493):66–70.