

Chapitre 3 : Collapsus

Le collapsus correspond à une **chute de la pression artérielle**. Il peut être associé à une altération de l'état de conscience. **On distingue la syncope qui est transitoire et le choc qui est durable.**

Syncope

La syncope est une **interruption brève de la conscience** (moins de trois minutes). Son équivalent mineur est la lipothymie. Il n'y a pas de cause très spécifique de syncope chez le patient d'oncologie. Les principales causes de syncope sont les syncopes vasomotrices (la chute des résistances vasculaires systémiques, notamment par hypotension orthostatique, et les syncopes cérébrales par insuffisance vertébro-basilaire aussi appelées syncopes neurologiques), les syncopes cardiaques (par arythmie, troubles de conduction ou obstruction comme une embolie pulmonaire) et très rarement les syncopes métaboliques. En pratique, ce sont les syncopes vasomotrices par malaise vagal qui prédominent surtout chez le sujet jeune. Chez la personne plus âgée, on peut avoir des syncopes d'origine cardiaque ou par hypotension orthostatique.

Allergie aiguë et choc anaphylactique

Des problèmes d'allergie aiguë sont fréquents avec l'administration des médicaments anticancéreux (1,2). Les principales manifestations cliniques sont **l'œdème de Quincke** avec oppression respiratoire et gonflement de la partie supérieure du cou, l'urticaire géant, le bronchospasme traduisant un **asthme aigu** et le **choc anaphylactique**. Ce dernier choc est un choc de type chaud avec une vasodilatation périphérique et un effondrement du débit cardiaque par vasodilatation massive.

De nombreux agents cytostatiques sont incriminés, les principaux étant **les taxanes et les dérivés du platine**. L'asparaginase, médicament utilisé pour le traitement de certaines leucémies, est le plus allergisant. Son administration requiert la présence d'un médecin avec le matériel adéquat pour réanimer le patient en cas de complication. Les anticorps monoclonaux utilisés à visée thérapeutiques peuvent être associés à de graves réactions anaphylactiques (3,4). Elles peuvent être 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. A noter qu'il existe souvent des réactions à la perfusion dite anaphylactoïdes avec libération de cytokines proinflammatoires, qui réagissent à la prémédication et ne sont pas de type allergique.

Le traitement d'une réaction anaphylactique 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.

Tamponnade péricardique

La tamponnade péricardique résulte d'une **compression du cœur par un épanchement péricardique** (5,6). C'est une cause fréquente de choc en cancérologie. L'étiologie est l'infiltration tumorale du péricarde responsable d'un épanchement qui peut être sanglant. La tamponnade péricardique fait partie des chocs obstructifs, l'autre cause principale étant l'embolie pulmonaire massive. Le diagnostic différentiel doit se faire également avec un infarctus du ventricule droit.

Le tableau clinique associe une **hypotension artérielle avec des signes de choc et une décompensation cardiaque droite** responsable de turgescence des veines jugulaires, d'un foie de stase et d'œdèmes périphériques. Il convient de rechercher un signe pathognomonique le **pouls**

paradoxal. Le diagnostic se posera par la radiographie de thorax qui montre un cœur dilaté, dit en bouteille de chianti ou en carafe et l'échographie cardiaque qui mettra en évidence l'épanchement. Le traitement repose sur la ponction du liquide péricardique et en cas d'affection néoplasique, en la réalisation d'une **fenêtre péricardo-péritonéale** qui représente la solution définitive au problème hémodynamique.

Le choc septique

Le choc septique est la **principale cause de choc en cancérologie**. Il s'agit d'un choc chaud avec vasodilatation. Tous les germes peuvent être responsables d'une inflammation systémique appelée SIRS (7). Si les bactéries sont les principaux germes en cause, d'autres peuvent être responsables d'un sepsis comme les champignons et les parasites. Il existe des causes d'inflammation systémique non liées à une infection, comme la pancréatite, un cancer agressif, des brûlures, etc. Cependant dans le doute, on considérera jusqu'à preuve du contraire que l'inflammation systémique est due à un agent infectieux.

Une nouvelle définition du sepsis et du choc septique a été proposée en 2016 (8). 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 (9,10).

Le traitement du choc septique va reposer d'une part sur la **réanimation** (administration d'expanseurs, de catécholamines et de ventilation mécanique) et le traitement spécifique, l'administration d'**antibiotiques**. La littérature montre que **la survie du patient atteint d'un choc septique dépend notamment de l'expérience en oncologie de l'unité de réanimation** (11). Les résultats se sont améliorés au cours des dernières années (12). L'épuration extrarénale est de plus en plus souvent pratiquée. Des données récentes (13) montrent que l'administration récente de chimiothérapie intraveineuse dans les hémopathies malignes est un facteur de bon pronostic contrairement aux idées reçues. Le fait donc d'être sous chimiothérapie ne contre-indique en rien la réanimation.

Le choc hypovolémique et hémorragique

Le choc hypovolémique, catégorie dont fait partie le choc hémorragique, est la cause la plus fréquente en médecine générale de choc. Il s'agit d'un choc froid avec les signes cliniques classiques, à savoir l'hypotension artérielle, tachycardie, marbrures, froideur, cyanose périphérique, sudation, oligurie, confusion, troubles de la conscience. Le traitement repose sur l'administration d'**expanseurs** et le traitement de la cause.

Une urgence classique en oncologie est **Purgence carotide** qui provient de la rupture brutale de l'artère carotide par infiltration par une tumeur cervico-faciale. Le traitement consiste en la compression de la carotide en attendant la ligature chirurgicale. Le pronostic est réservé avec décès dans 1/3 des cas, séquelles neurologiques dans 1/3 des cas et récupération complète dans 1/3 des cas.

Les 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 (14), les toxicités endothéliales des traitements aux cytokines (IL2, GM-CSF à hautes doses) (15,16), de certains agents chimiothérapeutiques (docétaxel, gemcitabine), des anticorps monoclonaux notamment dans l'immunothérapie (17) et des CAR-T cells. Ces syndromes de fuite capillaire peuvent engendrer un syndrome de défaillance multiviscérale.

Les **CAR-T (chimeric antigen receptor) cells** (18) 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 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 (19) peuvent entraîner un **syndrome de libération de cytokines** (cytokine release syndrome ou CRS), lié à une libération massive de cytokines (20) (21) 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 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.

L'arrêt cardiorespiratoire

Des études réalisées il y a une vingtaine d'années ont établi que **la réanimation cardiorespiratoire du patient avec une affection néoplasique donnait les mêmes résultats que chez le patient de réanimation générale avec des taux de succès de l'ordre de 10%** (22). **L'existence d'une maladie métastatique n'est pas un facteur de mauvais pronostic.** Lorsque l'arrêt cardiaque est dû à une cause inattendue, comme une réaction médicamenteuse, le taux de succès est élevé, supérieur à 50%. Par contre, s'il s'agit de la complication ultime d'une série de complications, comme cela survient dans une réanimation, les chances de succès sont quasi nulles. Tout ceci a été démontré par plusieurs études publiées dans la littérature. Une méta-analyse confirme toutes ces données (23).

Un patient qui a un statut DNR (décision de non-réanimation), ne doit pas faire l'objet d'une réanimation cardiorespiratoire avec un massage cardiaque externe. Dans la littérature, aux Etats-Unis, la décision d'être DNR dépend du patient et de sa famille et non de l'équipe médicale (24) (9). Il y a donc beaucoup de réanimations qui sont ordonnées par la famille contre l'avis des médecins, ce qui grève la mortalité déjà fort élevée.

Les points importants de ce chapitre sont :

- Des problèmes d'allergie aiguë sont fréquents avec l'administration des médicaments anticancéreux, avec œdème de Quincke, crise d'asthme et choc anaphylactique
- La tamponnade péricardique par épanchement péricardique malin est une cause fréquente de choc obstructif
- Le choc septique est la principale cause de choc en cancérologie, son pronostic s'est amélioré
- Le syndrome de libération de cytokines que l'on voit avec certaines immunothérapies entraîne une fuite capillaire et des troubles neurologiques
- La réanimation cardiorespiratoire du patient avec une affection néoplasique donne les mêmes résultats que chez le patient de réanimation générale avec des taux de succès de l'ordre de 10%

Références

1. O'Brien ME, Souberbielle BE. Allergic reactions to cytotoxic drugs--an update. *Ann Oncol*. 1992 Sep;3(0923-7534):605-10.
2. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28(suppl_4):iv100-18.
3. 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.
4. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):159-170.e2.
5. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *EurHeart J*. 2004 Apr;25(0195-668X (Print)):587-610.
6. Guérin L, Aubry A, Vieillard-Baron A. Épanchement péricardique en réanimation — critères cliniques et échographiques diagnostiques de tamponnade — indications de drainage en urgence. *Réanimation [Internet]*. 2016 Mar 11 [cited 2018 Feb 19]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-015-1169-9>
7. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients [see comments]. *Crit Care Med*. 1997 Nov;25(0090-3493):1789-95.
8. 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.
9. 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.
10. Nathan N, Sculier JP, Ameye L, Paesmans M, Bogdan-Drăgos G, Meert AP. Sepsis and Septic Shock Definitions in Patients With Cancer Admitted in ICU. *J Intensive Care Med*. 2019 Dec 23;885066619894933.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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* [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Mar 19];14(6):e131–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086419301078>
18. Catros V. Les *CAR-T cells*, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux: De nouvelles générations pour le traitement des tumeurs solides. *médecine/sciences* [Internet]. 2019 Apr [cited 2020 Mar 23];35(4):316–26. Available from: <https://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2019067>
19. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2019 Mar 1];379(1):64–73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1706169>
20. Gödel P, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M. Understanding cytokine release syndrome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Mar 1];44(3):371–3. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-017-4943-5>
21. Valade S, Zafrani L. CAR-T cells : ce que le réanimateur doit savoir. *Médecine Intensive Réanimation* [Internet]. 2021 Aug 23 [cited 2023 Apr 27];30(3):247–56. Available from: <https://revue-mir.srlf.org/index.php/mir/article/view/55>
22. Sculier JP, Markiewicz E. Cardiopulmonary resuscitation in medical cancer patients: the experience of a medical intensive-care unit of a cancer centre. *Support Cancer*. 1993 May;1(0941–4355):135–8.
23. Reisfield GM, Wallace SK, Munsell MF, Webb FJ, Alvarez ER, Wilson GR. Survival in cancer patients undergoing in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a meta-analysis. *Resuscitation*. 2006 Nov;71(0300-9572 (Print)):152–60.

24. Parsons HA, de la Cruz MJ, Zhukovsky DS, Hui D, gado-Guay MO, Akitoye AE, et al. Characteristics of patients who refuse do-not-resuscitate orders upon admission to an acute palliative care unit in a comprehensive cancer center. *Cancer*. 2010 Jun 15;116(0008-543X (Print)):3061–70.