



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « URGENCES ET RÉANIMATIONS RESPIRATOIRES EN ONCO-HÉMATOLOGIE »
Coordonnée par T. Berghmans

Complications sévères des traitements systémiques du patient cancéreux thoracique (complications hors infections et urgences respiratoires)



Severe complications of systemic treatment in thoracic oncology

T. Berghmans^{a,*}, M. Brandão^a, M. Ilzkovitz^b,
A.-P. Meert^b

^a Clinique d'oncologie thoracique, institut Jules-Bordet, rue Meylemeersch 90, 1070 Bruxelles, Belgique

^b Service de médecine interne, institut Jules-Bordet, hôpital universitaire de Bruxelles, université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

Reçu le 25 octobre 2023 ; accepté le 7 février 2024
Disponible sur Internet le 8 mars 2024

MOTS CLÉS

Oncologie ;
Cancers
bronchiques ;
Urgences ;
Mésothéliome ;
Thymome

Résumé Les pathologies néoplasiques primitives thoraciques représentent un collectif important de patients, principalement suite aux cancers bronchiques et dans une moindre mesure par les mésothéliomes pleuraux et les maladies thymiques. Ces maladies exposent à de multiples complications de par leur fréquence et les comorbidités associées, chez des patients dont la moyenne d'âge est élevée. Cet article, le dernier d'une série consacrée aux urgences chez les patients d'onco-hématologie s'attarde à tracer le tableau des complications sévères liées aux traitements systémiques, hors infections et urgences respiratoires, auquel les praticiens généralistes et spécialistes peuvent être confrontés en se focalisant sur les effets secondaires des traitements systémiques et les syndromes immunomédiés. De nouvelles toxicités sont attendues avec des approches thérapeutiques innovantes comme les *CAR-T cells* (et autres immunomodulateurs apparentés) ou les anticorps conjugués.

© 2024 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : thierry.berghmans@bordet.be (T. Berghmans).

KEYWORDS

Oncology;
Lung cancer;
Emergency;
Mesothelioma;
Thymoma

Summary Primary thoracic cancers affect a large number of patients, mainly those with lung cancer and to a lesser extent those with pleural mesothelioma and thymic tumours. Given their frequency and associated comorbidities, in patients whose mean age is high, these diseases are associated with multiple complications. This article, the last of a series dedicated to emergencies in onco-haematological patients, aims to present a clinical picture of the severe complications (side effects, immune-related adverse events) associated with systemic treatments, excluding infections and respiratory emergencies, with which general practitioners and specialists can be confronted. New toxicities are to be expected with the implementation of innovative therapeutic approaches, such as CAR-T cells, along with immunomodulators and antibody-drug conjugates.

© 2024 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Cet article est le dernier d'une série consacrée aux urgences chez les patients d'onco-hématologie. Il s'attarde à tracer le tableau des complications sévères liées aux traitements systémiques, hors infections et urgences respiratoires, des patients présentant un cancer de la cage thoracique. Le plus gros collectif est représenté par les cancers bronchiques, première cause de mortalité par cancer de par le monde [1] mais aussi pourvoyeur de nombreuses complications favorisées par la présence fréquente de comorbidités liées au tabagisme (bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), maladies cardiovasculaires) ou à l'âge (diabète, insuffisance rénale), ou secondaires à la pathologie néoplasique (phénomènes obstructifs, syndromes paranéoplasiques) et son traitement. Moins fréquents, les mésothéliomes pleuraux ou les maladies thymiques disposent également de traitements systémiques actifs.

La prise en charge thérapeutique des cancers bronchiques s'est significativement modifiée durant les deux dernières décennies. La chirurgie et la radiothérapie restent les pierres angulaires pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) non métastatiques. Les traitements systémiques sont la référence pour les stades IV mais ont vu leur place se confirmer pour les stades II (traitements (néo)adjuvants à la chirurgie) et III (approche multimodale). La nature de ces traitements a cependant changé. D'une situation « *one size fits all* » où le doublet à base de platine était le standard en 1^{re} ligne, une approche plus personnalisée avec les thérapies ciblées a vu le jour. Plus récemment, ce sont les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI) qui ont considérablement modifié les schémas thérapeutiques. De plus, ces innovations thérapeutiques ont vu le champ de leur application s'élargir vers les stades non métastatiques. Si la radio-chimiothérapie ou la chimiothérapie restent les traitements de référence pour les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) limités et étendus, les ICI sont devenus un standard en adjonction à un doublet de platine et d'étoposide dans les maladies étendues. Ces ICI ont aussi récemment montré leur intérêt dans les mésothéliomes pleuraux.

À nouveaux traitements, nouvelles complications auxquelles le praticien, qu'il soit médecin généraliste ou spécialiste, se verra confronté dans sa pratique journalière. Il est important de pouvoir considérer ces effets secondaires afin d'en assumer une prise en charge adéquate et déterminer les personnes qui pourront ou devront bénéficier d'une admission aux soins intensifs. Au travers d'une revue narrative, cet article a pour but de présenter les complications sévères pouvant amener le patient aux soins intensifs, parfois rares comme les myocardites sur ICI, quel que soit l'organe incriminé.

Le patient cancéreux thoracique aux soins intensifs

Dans les pays occidentaux, le cancer bronchique (CB) est la cause la plus fréquente de décès par cancer. Il est présent chez 15 à 20 % des patients admis en réanimation dans le contexte d'une affection néoplasique [2]. La plupart des études publiées sur le sujet s'attachent à étudier des populations mixtes de CBNPC et CBPC. On note cependant une prépondérance (70 %) de CBNPC, à un stade avancé ou métastatique ce qui reflète la distribution attendue dans la population générale de CB. La cause d'admission en réanimation de ces patients est le plus souvent d'origine respiratoire (jusque 70 % des cas). Le taux de mortalité en réanimation se situe actuellement entre 13 et 47 % et le taux de mortalité hospitalière varie de 24 à 65 % [2]. Les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière les plus fréquemment rapportés sont les scores de gravité, les dysfonctions d'organes, l'état général (indice de performance), la détresse respiratoire et la nécessité d'une ventilation mécanique ou de vasopresseurs. Lorsqu'on s'intéresse à la mortalité à long terme, c'est le cancer (présence de métastase, progression du cancer) qui redevient un facteur prédictif important [2].

Une étude rétrospective [3] incluant 180 patients atteints d'un CB admis en réanimation a montré que les facteurs prédictifs indépendants de mortalité hospitalière étaient le

score IGS II (*Odds Ratio* [OR] 1,07 ; Intervalle de confiance [IC] 95 % 1,04–1,11), la détresse respiratoire (OR 4,00 ; IC95 % 1,76–9,07) et la présence de limitations thérapeutiques (OR 4,40 ; IC95 % 1,50–12,88). La présence de métastase (*Hazard Ratio* [HR] 2,30 ; IC95 % 1,44–3,65) et de limitations thérapeutiques (HR 5,89 ; IC95 % 3,11–11,14) étaient des facteurs pronostiques indépendants pour la survie après sortie de l'hôpital.

Les facteurs prédictifs indépendants de mortalité hospitalière sont donc liés aux conséquences de la complication ; après récupération de cette dernière, le pronostic est déterminé par les caractéristiques néoplasiques.

Complications sévères de la chimiothérapie

Malgré l'apparition des ICI et des thérapies ciblées, la chimiothérapie reste une des pierres angulaires du traitement des patients avec un cancer de la cage thoracique, tant les CB que mésothéliomes et thymomes avancés. La majorité des patients y seront exposés à un moment donné, que ce soit en situation curative ou palliative. Les principales molécules sont les dérivés du platine (cisplatine et carboplatine) et d'autres agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide), les vincalcaloïdes, le pémétréxed, la gemcitabine, les anthracyclines (doxorubicine et épirubicine) et les taxanes (docétaxel, paclitaxel). La principale toxicité de ces agents est médullaire avec les risques associés de neutropénie fébrile et de saignements favorisés par une thrombopénie sévère. D'autres toxicités sont plus spécifiques comme l'insuffisance rénale (cisplatine), cardiaque (anthracyclines) ou neurologique centrale (ifosfamide).

Les principales causes d'admission du patient avec CB en réanimation restent l'infection associée ou non à une neutropénie et les troubles cardiovasculaires, parfois secondaires ou favorisés par le traitement anticancéreux tandis que l'insuffisance rénale justifiant un séjour en réanimation reste plus rare [2]. La neutropénie fébrile reste une complication à risque léthal, même si les schémas thérapeutiques et l'usage prophylactique de facteurs de croissance de la lignée blanche ont réduit son incidence. La prise en charge reste centrée sur une antibiothérapie empirique comme pour n'importe quelle tumeur. Cependant, il convient de prendre en considération les caractéristiques microbiologiques propres aux CB. Ainsi, dans une série prospective unicentrique réalisée à l'Institut Jules-Bordet, nous avons confirmé que le poumon était le site le plus fréquemment incriminé et que même si les bacilles Gram négatifs restaient prédominants, il fallait prendre en compte les bactéries Gram positives [4], confirmant ainsi des données épidémiologiques obtenues chez des patients avec CB non spécifiquement neutropéniques [5].

L'insuffisance rénale est essentiellement observée avec le cisplatine, surtout à doses élevées même si d'autres molécules comme l'ifosfamide peuvent être responsables. Il s'agit principalement d'une insuffisance chronique et les insuffisances rénales aiguës sévères justifiant d'un support rénal et nécessitant une admission en réanimation sont rares. Il existe donc peu de données spécifiques aux CB dans cette situation. Néanmoins, on peut extrapoler à partir de

données issues de tumeurs tout venant à l'intérêt d'un support rénal en soins intensifs chez des patients présentant une insuffisance rénale aiguë associée à des signes de gravité (acidose métabolique, surcharge sévère, troubles ioniques) [6,7].

Complications sévères des immunothérapies

Sous le couvert d'immunothérapie, de multiples actions sur le système immunitaire peuvent être envisagées. À ce jour dans les CB, ce sont les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, anti-PD-1/PD-L1 et anti-CTLA4 qui se sont imposés tant pour les CBNPC que pour les CBPC et plus récemment les mésothéliomes pleuraux. Ces molécules peuvent être utilisées en monothérapie (anti-PD-1/PD-L1), en doublet d'immunothérapie (anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA4) ou en combinaison avec la chimiothérapie. Les résultats à long terme, surtout dans les CBNPC, montrent des survies globales et sans progression pouvant dépasser plusieurs années. Les immunothérapies sont associées à des complications propres qui diffèrent beaucoup des toxicités induites par les chimiothérapies et les thérapies ciblées. La connaissance et la détection précoce des complications est fondamentale car elles peuvent être sévères voire fatales [8].

Les complications des ICI sont généralement estimées comme sévères à partir d'un score CTCAE ≥ 3 [9]. Même si les toxicités des ICI sont moindres, en termes de fréquence et de sévérité en comparaison aux chimiothérapies et autres thérapies ciblées [10], des effets secondaires pouvant mettre la vie du patient en danger sont régulièrement décrits. La mortalité (grade 5) est estimée globalement à 0,64 % [11] avec un risque variant selon le type d'ICI (0,36 % pour anti-PD-1, 0,38 % pour anti-PD-L1, 1,08 % pour anti-CTLA-4 et 1,23 % pour les combinaisons anti-PD-1/PD-L1 plus anti-CTLA-4) [12]. Ce taux de létalité est similaire à celui observé pour les doublets de platine (0,9 %) ou les thérapies ciblées (0–4 %) [12]. De manière générale, les toxicités graves (grades CTCAE 3–5) sont plus fréquentes avec les combinaisons anti-CTLA4 plus anti-PD-1/PD-L1 (55 %) qu'avec les anti-CTLA4 (31 %) ou les anti-PD-1/PD-L1 (10 %) seuls [13]. Guezour et al. rapportent un taux de toxicités sévères (grades 3–4) de 17,9 % dans une série portant sur 201 patients atteints de CBNPC recevant uniquement un traitement par ICI [14], les plus fréquentes concernant le poumon (31 %) et le tube digestif (22 %), et plus rarement le système hépatobiliaire (11 %), la peau (8 %), les articulations (6 %), les systèmes nerveux (5 %) et endocriniens (3 %).

Jusqu'à 20 % des cas de toxicités sévères impliqueront une admission aux soins intensifs [13] qui ne doit pas être remise en question car ces toxicités sévères sont généralement réversibles et semblent corrélées à une meilleure survie globale et sans progression que ce soit pour les CBNPC ou pour d'autres cancers [15]. Une étude multicentrique récente a évalué l'admission aux soins intensifs de 115 patients oncologiques (dont 74 CB) sous immunothérapie, majoritairement traités par anti-PD-1/PD-L1 [16]. La moitié (48 %) des admissions aux soins intensifs faisait suite à une complication liée aux ICI. La mortalité hospitalière

était moindre en cas d'effet secondaire immun lié à l'ICI que pour les autres motifs d'admission non liés au traitement (27 versus 42 %).

Les caractéristiques des toxicités immuno-médiées des ICI peuvent être polymorphes. Ainsi, les pneumopathies peuvent se présenter sous la forme de pneumopathie organisée cryptogénique, d'hypersensibilité, de pneumopathie interstitielle non spécifique ou de bronchiolite [17]. Les atteintes cutanées sévères peuvent être un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), un syndrome de Steven-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique ou une pustulose exanthématique aiguë généralisée. La pemphigoïde bulleuse est plus fréquemment associée aux anti-PD-1/PD-L1 [10,18]. Même rare, la myocardite est la complication à plus haut risque de létalité pouvant aller jusqu'à 50 % [19]. Dans une cohorte de 31 321 patients ayant présenté un effet secondaire immuno-médié en lien avec un ICI, les auteurs rapportent une prévalence de 0,41 %, 0,07 % et 1,33 % en cas d'exposition à un anti-PD-1/PD-L1, un anti-CTLA4 ou une combinaison d'immunothérapie [19].

Complications sévères des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées ne sont pas exemptes d'effets secondaires pouvant impacter négativement la qualité de vie des patients. Certaines complications justifient l'admission en réanimation avec des risques de décès à prendre en compte.

Une revue de littérature [20] a mis en évidence que la pneumopathie interstitielle (ILD ou Interstitial Lung Disease) est le principal effet secondaire pulmonaire grave amenant les patients en réanimation. C'est essentiellement lié au crizotinib mais d'autres molécules comme le géfitinib et l'erlotinib induisent une ILD dans 0,8 % des patients traités, avec une prédominance chez les patients d'origine asiatique. Certains cas ont aussi été rapportés avec les agents de 3^e génération comme l'osimertinib. Les principaux facteurs de risque connus sont la présence de lésions pulmonaires pré-existantes dues au tabagisme, à la chimiothérapie, à l'irradiation, à l'infection, ou à une fibrose pulmonaire. Le bévacizumab peut induire des hémorragies pulmonaires probablement en rapport avec des nécroses tumorales dans le cas de tumeurs centrales, excavées et de ce fait plus souvent d'histologie épidermoïde, avec une incidence allant jusqu'à 2,3 % dans les CBNPC, pouvant atteindre 31 % dans le carcinome épidermoïde et un taux de létalité de 1,6 %.

Les principaux effets secondaires cardiovasculaires nécessitant une réanimation sont l'insuffisance cardiaque généralement réversible (2 à 4 % avec le bévacizumab), l'hypertension artérielle (entre 5,5 et 22,6 % avec le bévacizumab), les événements thrombotiques et ischémiques (0,1 à 8 % avec le bévacizumab, jusqu'à 2,3 % avec l'erlotinib), et les troubles du rythme entre autres avec l'osimertinib (allongement de l'espace QT).

Les principaux effets secondaires gastro-intestinaux sont l'hépatite fulminante (crizotinib) qui peut être mortelle, la colite (géfitinib, erlotinib) qui peut se compliquer d'hémorragie et de perforation (bévacizumab). Le principal effet secondaire neurologique est le syndrome

d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) essentiellement causé par le bévacizumab.

Traitement systémique aux soins intensifs

Il y a très peu de données dans la littérature concernant l'administration de traitements systémique en réanimation. Dans une étude prospective de Soares et al. [21], sur 449 patients avec un CB admis à l'USI, 21 ont reçu une chimiothérapie en urgence durant le séjour en réanimation, dont la justification était dans la majorité des cas liée à une complication aiguë sévère du cancer. Les auteurs n'ont pas observé d'augmentation de la mortalité hospitalière par rapport aux autres patients (44 % vs 39 %) ni de complications sévères liées au traitement mais son impact sur le pronostic à long terme reste incertain (mortalité à 6 mois 71 %). Le même auteur a évalué le devenir de 100 patients nouvellement diagnostiqués avec un CB et admis aux soins intensifs [22]. Dix-sept patients ont reçu une chimiothérapie urgente à l'USI. En analyse multivariable, l'administration d'une chimiothérapie est associée à un meilleur pronostic (OR 0,23 ; IC 95 % 0,07–0,81 ; $p=0,02$). Une troisième étude incluant 72 patients avec CB nouvellement diagnostiqués et naïfs de tout traitement montre que 1/3 des patients ont reçu de la chimiothérapie, 1/3 une thérapie ciblée visant EGFR et le dernier tiers uniquement des soins de confort. L'administration d'un traitement antitumoral est associé à une moindre mortalité hospitalière ($p=0,034$) [23].

D'autres études se sont attachées aux CBPC. Sur 20 patients admis en USI, 5 ont reçu une chimiothérapie durant une ventilation mécanique invasive [24]. Deux patients ont répondu, ont pu être détubés et restaient en vie, sans récurrence de la néoplasie à 7 mois tandis que les patients n'ayant pas eu de traitement anticancéreux étaient tous décédés endéans 40 jours. Dans une autre étude rétrospective, un traitement par chimiothérapie a été administré durant le séjour aux soins intensifs chez 17 patients admis en réanimation dont 11 avec un CBPC [22]. Le motif était principalement lié à une complication aiguë liée au cancer telle qu'une obstruction néoplasique des voies aériennes ou un syndrome de la veine cave supérieure. Il n'y a pas eu de toxicité aiguë majeure. Au total, 10 patients/17 sont décédés durant le séjour hospitalier. Le nombre de patients est trop faible pour confirmer l'intérêt d'intégrer le traitement anticancéreux par chimiothérapie au soutien des fonctions vitales. Des études avec un plus grand effectif sont nécessaires.

Durant les deux dernières décennies, de nouveaux traitements actifs ont modifié le pronostic et la prise en charge des patients avec un cancer bronchique. Les thérapies ciblées qui visent des anomalies moléculaires ciblées, essentiellement des mutations spécifiques ou des translocations, représentent un premier pas dans la personnalisation des traitements antitumoraux mais ne concernent dans nos régions qu'un nombre limité de patients. Par contre, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, principalement des anticorps monoclonaux dirigés contre PD(L)-1 concernent la majorité des patients avec un cancer bronchique métastatique. L'impact de ces nouveaux médicaments pour les patients admis aux soins intensifs reste débattu. Ainsi, une étude rétrospective états-unienne [25] a évalué le

pronostic des patients avec un CBNPC admis en situation critique à l'USI entre 2016 et 2020. Sur 9898 admissions, seuls 9 patients avec un CBNPC métastatique ont reçu à l'USI une thérapie ciblée ($n=5$) ou un ICI ($n=4$). Seuls les 5 patients recevant une thérapie ciblée sont sortis vivants de l'hôpital, avec une survie médiane de 218 jours (IC 95 % 77-non atteint) et deux patients étaient toujours en vie un an après le séjour à l'USI.

Les patients, avec un CB présentant certaines anomalies oncogéniques ciblables et bénéficiant de l'administration d'une thérapie ciblée en réanimation, ont été étudiés dans des séries de cas. Une étude réalisée dans 8 hôpitaux français a inclus 14 patients avec un CBNPC et une telle anomalie (5 mutations activatrices d'EGFR, 9 translocations EML4-ALK [$n=8$] et ROS1 [$n=1$]) [26]. Leur mortalité a été comparée à celle d'un groupe de patients avec une tumeur sans mutation/translocation activable. Une thérapie ciblée a été administrée avant l'admission en réanimation pour 4 patients et durant le séjour pour 6 autres. La mortalité à l'USI et hospitalière étaient de 50 % et 57 % respectivement. La survie médiane était de 91 jours (étendue 5–504 jours) comparée à 10 jours dans le groupe contrôle (étendue 4–109 jours). La présence d'anomalies oncogéniques activables avait un impact non significatif sur la mortalité précoce (< à 30 jours) [OR 0,37 ; IC à 95 % 0,12–1,09 ; p 0,07] mais était par contre associée à un meilleur taux de survie à long terme [OR 0,12 ; IC à 95 % 0,03–0,47 ; p 0,02]. D'autres cas cliniques montrent des succès d'extubation après instauration d'une thérapie ciblée.

Néanmoins, ceci n'a pas été confirmé dans une étude rétrospective [27] incluant 85 patients avec un adénocarcinome bronchique de stade IIIb ou IV ayant nécessité une ventilation mécanique pour une détresse respiratoire. Les patients ont été séparés en un groupe ayant reçu un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) en plus des soins administrés en réanimation ($n=25$) et un groupe standard ayant bénéficié uniquement des soins de réanimation sans aucun traitement anticancéreux ($n=60$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de taux de sevrage du respirateur (16 patients (19 %) dont 5 (22 %) dans le premier groupe et 11 (18 %) dans le groupe standard). Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative en termes de mortalité hospitalière (61 % dans le groupe recevant un traitement par ITK et 68 % dans le groupe standard). Cependant, seuls 8 patients sur 23 testés (35 %) présentaient une mutation activatrice d'EGFR. Il est donc difficile de conclure à l'inefficacité d'un traitement ciblé dans cette indication, sachant le peu d'efficacité de ces médicaments pour les tumeurs non « mutées ». Plus récemment [28], 32 patients admis dans 14 services de réanimation pour une détresse respiratoire aiguë liée à la progression d'un CBNPC et pour lesquels un traitement par ITK avait été introduit durant l'hospitalisation en réanimation ont été analysés. Plus de la moitié des patients (53 %) ont nécessité une intubation endotrachéale et autant (53 %) ont reçu des catécholamines vasopressives (noradrénaline ou adrénaline). Vingt patients (63 %) sont sortis vivants de réanimation, et notamment 47 % des patients intubés. Une cible oncologique moléculaire a été identifiée et traitée par ITK chez 24 patients et 14 d'entre eux sont sortis vivants de l'hôpital (58 %). Cette cible était une mutation de EGFR chez 17 patients

dont 9 sont sortis vivants de l'hôpital (53 %). La survie globale à trois mois était de 50 % parmi les 17 patients intubés ($n=17$). Aucun patient n'a eu d'effet indésirable grave lié au traitement par ITK. La fréquence d'altérations moléculaires activables était plus élevée dans le groupe de patients vivants à la sortie des soins intensifs (85 versus 58 %, $p=0,04$).

Ces deux séries [27,28] ont inclus des patients dont seulement une partie avaient une tumeur avec une altération moléculaire ciblable, limitant dès lors la portée des conclusions. Dans une étude rétrospective [29] incluant 35 patients intubés avec une mutation activatrice d'EGFR et recevant un ITK spécifique, dont 94 % un ITK de 1^{ère} génération, le taux de mortalité à 28 jours était de 77 % avec un taux de sevrage du respirateur de 43 %. Le choc était le seul facteur prédictif indépendant en analyse multivariable (OR 0,017, IC95 % 0–0,629, $p=0,027$) pour la mortalité à l'USI tandis que la présence d'une mutation L858R d'EGFR (OR 0,014, IC95 % 0–0,45, $p=0,016$) et la présence d'un diabète (OR 0,032, IC95 % 0–0,416, $p=0,014$) étaient inversement corrélés avec les chances de déubation. Même si la survie globale apparaît décevante (médiane 67 jours), l'étendue des résultats (31–320 jours) montre que certains patients dérivent un bénéfice important de ce type de traitement systémique ciblé même en situation critique.

Globalement, l'administration d'une thérapie ciblée en cas d'anomalie moléculaire ciblable chez des patients en situation critique aux soins intensifs a tout son sens tout en gardant à l'esprit le pronostic péjoratif de ces patients dont certains bénéficieront à long terme de leur ITK.

Depuis moins d'une dizaine d'années, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire se sont imposés comme une thérapie de référence dans les CBNPC, et plus récemment dans les CBPC et les mésothéliomes. Il existe peu de données quant à l'intérêt de les administrer lors du séjour aux soins intensifs. Un groupe de 33 patients dont 28 avec un CBNPC a été admis pour une détérioration clinique majeure et ont reçu une immunothérapie dont 5 ont débuté le traitement en réanimation [30]. Ces patients avaient fréquemment des facteurs de mauvais pronostic dont un état général altéré (indice de performance ECOG 2 ou plus) dans 60 % des cas ou une insuffisance respiratoire chez 15 % des patients. Globalement, le résultat chez ces patients avec des complications sévères liées au cancer est plutôt décevant avec une survie médiane de 4,3 mois et des taux de survie à 6 mois et un an de 41,5 % et 32,6 %. Néanmoins, même si 4 patients admis à l'USI sont morts endéans les deux mois, le 5^e était toujours en vie 18 mois après son admission aux soins intensifs.

L'administration d'un traitement anti-cancéreux en réanimation est faisable mais reste à discuter au cas par cas. En particulier, la possibilité de réponse rapide en 7 à 10 jours du cancer broncho-pulmonaire aux nouvelles thérapies ciblées en cas d'addiction oncogénique ciblable doit être prise en compte dans la décision d'admission du patient. La place de la chimiothérapie reste discutable et celle des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire devra être évaluée à l'avenir.

Au-delà de l'administration de ces traitements aux soins intensifs, compte tenu du pronostic péjoratif de ces patients, il convient de poser rapidement les limites de la réanimation et de l'introduction de soins de support

d'organe. Pour plus d'informations, nous nous référons à un article spécifique éthique traitant de l'admission et des soins intensifs repris dans cette série [31].

Perspectives : nouveaux traitements

Deux nouvelles classes de médicaments commencent à s'implanter dans le traitement des tumeurs en général et des tumeurs thoraciques en particulier : d'un côté, les conjugués anticorps-médicaments (« *antibody-drug conjugates* » ou ADC), qui combinent la thérapie ciblée à la chimiothérapie classique [32] et de l'autre, les cellules CAR-T (*Chimeric Antigenic Receptor-T*), qui sont une stratégie d'immunothérapie cellulaire formidable, qui vise à combattre le cancer en s'appuyant sur le propre système immunitaire du patient.

Les ADC sont des anticorps conçus pour utiliser la capacité des anticorps monoclonaux en les combinant à des agents cytotoxiques. Un ADC idéal possède un anticorps monoclonal qui cible un antigène spécifique du cancer sans nuire aux cellules saines. Ils ont l'avantage d'apporter la chimiothérapie directement au lit tumoral et, donc, en théorie, sont moins toxiques que la chimiothérapie classique [32]. Néanmoins, certains effets indésirables prévisibles nécessitent une surveillance attentive et une prise en charge rapide, car ils peuvent devenir rapidement sévères : neutropénie, diarrhée, dysfonctionnement ventriculaire gauche et ILD/pneumopathie [33]. Le trastuzumab-deruxtecan (T-Dxd) est l'ADC le plus développé dans le traitement des CBNPC : 12,9 % des patients développe une pneumopathie

(tous grades) et environ 2,0 % présentent une pneumopathie de grade ≥ 3 [34].

Les principales toxicités consécutives à l'administration de cellules CAR-T sont le syndrome de libération des cytokines (CRS) et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) [35]. Le CRS est associé à de la fièvre et peut également inclure une hypotension, une hypoxie et/ou une toxicité multiviscérale ; il survient généralement dans les 14 premiers jours suivant la réinjection de cellules CAR-T [36]. L'ICANS se manifeste généralement par une encéphalopathie toxique et commence par des difficultés à trouver les mots, de la confusion, une dysphasie, une aphasie, une altération de la motricité fine et une somnolence. Dans les cas plus graves, des convulsions, une faiblesse motrice, un œdème cérébral et un coma ont été notés. La majorité des patients qui développent des caractéristiques cliniques d'ICANS auront déjà eu un CRS [36]. Ces thérapies ne sont pas encore approuvées pour le traitement des tumeurs thoraciques, mais plusieurs études cliniques sont en cours et on peut espérer qu'elles arrivent dans notre pratique clinique dans les années prochaines.

Impact des toxicités sur l'arrêt des traitements et réversibilité des toxicités

La majorité des toxicités aiguës rapportées dans la littérature sont réversibles, essentiellement quand elles portent sur une atteinte hématologique, digestive ou cutanée. Néanmoins, certaines localisations peuvent être irréversibles comme l'insuffisance cardiaque sur anthracyclines ou les

Tableau 1 Résumé des principales complications sévères des anticancéreux pouvant amener le patient aux soins intensifs.

Classes médicamenteuses	Effets secondaires graves documentés
Chimiothérapies Cisplatine	Insuffisance rénale Troubles ioniques
Carboplatine Anthracyclines	Toxicité hématologique (saignements, infections) Toxicité hématologique (saignements, infections) Insuffisance cardiaque
Agents alkylants	Toxicité hématologique (saignements, infections) Encéphalopathie (Ifosfamide) Insuffisance rénale et syndrome de Fanconi-like (Ifosfamide)
Taxanes Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire Anti-PD1-PDL1 Anti-CTLA4	Toxicité hématologique (saignements, infections) Pneumopathies (pneumopathie organisée cryptogénique, d'hypersensibilité, pneumopathie interstitielle non spécifique, bronchiolite) Atteintes cutanées sévères (DRESS, Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, pemphigoïde bulleuse [plus fréquemment associée aux anti-PD-1]) Myocardite et autres myotoxicités (myosite, myasthénie-like) Digestif (colite, plus rarement touchant l'estomac et le grêle) Système hépatobiliaire Système nerveux (encéphalite, Guillain-Barré) Système endocrinien (diabète type I, insuffisance hypothalamo-hypophysaire)

Tableau 1 (Continued)

Classes médicamenteuses	Effets secondaires graves documentés
Les toxicités graves (grades CTCAE 3–5) sont plus fréquentes avec les combinaisons anti-CTLA4 plus anti-PD-1/PD-L1 (55 %) qu’avec les anti-CTLA4 (31 %) ou les anti-PD-1/PD-L1 (10 %) seuls [13]	
Thérapies ciblées	
Anti-EGFR	Pneumopathie interstitielle Évènements thrombotiques et ischémiques (erlotinib) Troubles du rythme (allongement de l’espace QT)(osimertinib) Colite (géfinitib, erlotinib)
Anti-ALK	Pneumopathie interstitielle Hépatite fulminante (crizotinib)
Anti-VEGF (bevacizumab)	Hémorragies pulmonaires (tumeurs centrales excavées) Insuffisance cardiaque Hypertension artérielle Évènements thrombotiques et ischémiques Colite avec risque d’hémorragie et de perforation Encéphalopathie postérieure réversible (PRES)
Nouvelles molécules	
Antibody-drug conjugates (ADC)	Neutropénie Diarrhée Dysfonctionnement ventriculaire gauche Pneumopathie interstitielle
CAR-T	Syndrome de libération des cytokines (CRS) Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS)

endocrinopathies sur ICI tandis que d’autres ont des évolutions imprévisibles (récupération partielle des insuffisances rénales sur cisplatine, pneumopathie interstitielle...). Au-delà des adaptations de dosage qui peuvent se concevoir dans des situations comme des hépatites sur chimiothérapie ou des thérapies ciblées, l’arrêt des traitements est parfois la seule solution. Ceci s’avère problématique pour ces deux classes médicamenteuses alors que pour les ICI, la persistance du contrôle de la maladie parfois sur de longues périodes, est rapporté en cas de toxicité immuno-médiée. Une revue récente de la littérature rapporte un arrêt définitif des ICI pour toxicité dans 4 à 36,4 % [37]. Les recommandations internationales préconisent un arrêt définitif des ICI dans ces situations peu importe l’organe atteint (ASCO, ESMO,...). Les études s’intéressant à la reprise des ICI après une toxicité sévère rapportent des résultats assez discordants avec des taux de récurrence de toxicités allant de 34–55 % (grade > 3 dans 18–52 %) et nécessitant un arrêt des ICI dans 12–45 % des cas [37].

Conclusions

Les patients cancéreux thoraciques, principalement ceux avec un cancer bronchique représentent un collectif important parmi les patients admis aux soins intensifs avec une affection oncologique. Les causes d’admission sont principalement d’origine pulmonaire mais l’introduction de nouveaux traitements extrêmement actifs, immunothérapies et thérapies ciblées, vont probablement modifier les étiologies

des complications sévères (résumées dans le [Tableau 1](#)) ainsi que leur pronostic. Tant les (pneumo)oncologues que les réanimateurs doivent apprendre à reconnaître ces nouvelles complications et envisager les thérapeutiques spécifiques nécessaires à leur prise en charge optimale.

Déclaration de liens d’intérêts

Thierry Berghmans: Consultance: InhaTarget, Advisory board pour Bayer, Janssen, Merck, BMS, Daiichi-Sankyo, Roche ; (Co)investigateur Pfizer, Merck, Astra Zeneca, Novartis, Peregine, Amgen, Novocure ; Voyage: Takeda Mariana Brandao: advisory board pour Janssen, Sanofi et Amgen; speaker fee pour BMS, Janssen, Takeda, Pfizer; (co)investigateur pour AstraZeneca, Boeringher, Merus, iTeos, Amgen, Roche/GNE; Voyage Takeda, Sanofi, AstraZeneca; consultance pour AstraZeneca.

Références

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7–33.
- [2] Meert AP, Berghmans T, Sculier JP. Le patient cancéreux thoracique aux soins intensifs. *Rev Mal Respir* 2014;31:961–74.
- [3] Gorham J, Ameye L, Paesmans M, et al. Cancer bronchique : le pronostic aux soins intensifs dépend principalement de la complication aiguë. *Rev Mal Respir* 2019;36:333–41.

- [4] Berghmans T, Meert AP, Sculier JP. A prospective study of febrile neutropenia in lung cancer patients. *Hospital Chronicles* 2007;2:38–43.
- [5] Berghmans T, Sculier JP, Klastersky J. A prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital. *Chest* 2003;124:114–20.
- [6] Fischler R, Meert AP, Sculier JP, et al. Continuous renal replacement therapy for acute renal failure in patients with cancer: a well-tolerated adjunct treatment. *Front Med* 2016;3:33.
- [7] Meert AP, Wittnebel S, Holbrechts S, et al. Critically ill cancer patient's resuscitation: a Belgian/French societies' consensus conference. *Intensive Care Med* 2021;47:1063–77.
- [8] Delaunay M, Caron P, Sibaud V, et al. Toxicité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. *Rev Mal Respir* 2018;35:1028–38.
- [9] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. [cited 2023 Oct 8]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE.v5_Quick_Reference.8.5x11.pdf.
- [10] Campedel L, Assoun S, Bécourt S, et al. Toxicités sévères des immunothérapies du cancer. *Med Intensive Rea* 2018;27:522–536.
- [11] De Velasco G, Je Y, Bossé D, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res* 2017;5:312–8.
- [12] Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1721–8.
- [13] Lemiale V, Meert AP, Vincent F, et al. Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: what intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care* 2019;9:25.
- [14] Guezour N, Soussi G, Brosseau S, et al. Grade 3-4 immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients are correlated with better outcome: a real-life observational study. *Cancers* 2022;14:3878.
- [15] Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2021;92:102134.
- [16] Toffart AC, Meert AP, Wallet F, et al. ICU admission for solid cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Ann Intensive Care* 2023;13:29.
- [17] Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* 2017;50:1700050.
- [18] Apalla Z, Papageorgiou C, Lallas A, et al. Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitors: a literature review. *Dermatol Pract Concept* 2021;11:e2021155.
- [19] Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579–89.
- [20] Pistone A, Durieux V, Grigoriu B, et al. Management of acute complications of targeted therapy in patients with cancer: a review of cases managed in ICU. *J Intensive Care Med* 2019;34:435–48.
- [21] Soares M, Toffart AC, Timsit JF, et al. Intensive care in patients with lung cancer: a multinational study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25:1829–35.
- [22] Barth C, Soares M, Toffart AC, et al. Characteristics and outcome of patients with newly diagnosed advanced or metastatic lung cancer admitted to intensive care units (ICUs). *Ann Intensive Care* 2018;8:80.
- [23] Chen YF, Lin JW, Ho CC, et al. Outcomes of cancer therapy administered to treatment-naïve lung cancer patients in the intensive care unit. *J Cancer* 2017;8:1995–2003.
- [24] Jennens RR, Rosenthal MA, Mitchell P, et al. Outcome of patients admitted to the intensive care unit with newly diagnosed small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth* 2002;38:291–6.
- [25] Lazar Neto F, Sousa LG, Lewis WE, et al. Outcomes of critically ill lung cancer patients initiating targeted therapy or immunotherapy in the intensive care unit: a single-center report. *J Intensive Care Med* 2022;37:1055–9.
- [26] Toffart AC, Dhalluin X, Girard N, et al. Patients with advanced lung cancer harboring oncogenic mutations should be admitted to intensive care units. *Intensive Care Med* 2015;41:164–5.
- [27] Hsia TC, Tu CY, Chen HJ. The impact of rescue or maintenance therapy with EGFR TKIs for stage IIIb–IV non-squamous non-small-cell lung cancer patients requiring mechanical ventilation. *BMC Anesthesiol* 2014;14:55.
- [28] Tandjaoui-Lambiotte Y, Akrou Y, Gibelin A, et al. Tyrosine kinase inhibitors for acute respiratory failure because of non-small-cell lung cancer involvement in the ICU. *Chest* 2022;161:284–7.
- [29] Lee IH, Yang CY, Shih JY, et al. Tyrosine kinase inhibitors improved survival of critically ill EGFR-mutant lung cancer patients undergoing mechanical ventilation. *Biomedicines* 2021;9:1416.
- [30] Roborel de Climens F, Chouaid C, Poulet C, et al. Salvage immunotherapy with pembrolizumab in patients hospitalized for life-threatening complications of NSCLC. *JTO Clin Res Rep* 2021;2:100147.
- [31] Toffart AC, Gonzalez F, Hamidfar-Roy R, et al. ICU admission for cancer patients with respiratory failure: an ethical dilemma. *Rev Mal Respir* 2023;40:692–9.
- [32] Fu Z, Li S, Han S, et al. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy". *Signal Transduct Target Ther* 2022;7:93.
- [33] D'Arienzo A, Verrazzo A, Pagliuca M, et al. Toxicity profile of antibody-drug conjugates in breast cancer: practical considerations. *ClinicalMedicine* 2023;62:102113.
- [34] Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial. *J Clin Oncol* 2023;41:4852–63.
- [35] Siegler EL, Kenderian SS. Neurotoxicity and cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-Cell therapy: insights into mechanisms and novel therapies. *Front Immunol* 2020;11:1973.
- [36] Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2022;22:85–96.
- [37] Haanen J, Ernstoff M, Wang Y, et al. Rechallenge patients with immune checkpoint inhibitors following severe immune-related adverse events: review of the literature and suggested prophylactic strategy. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000604.