



HAL
open science

Défaillance circulatoire au cours des hémopathies malignes

Marlène Cherruault

► **To cite this version:**

Marlène Cherruault. Défaillance circulatoire au cours des hémopathies malignes. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02498336

HAL Id: dumas-02498336

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02498336>

Submitted on 19 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 24

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Défaillance circulatoire au cours des hémopathies malignes

Présentée et soutenue publiquement
le 7 mars 2019

Par

Marlène CHERRUAULT
Née le 27 octobre 1988 à Rennes (35)

Dirigée par M. Le Professeur Frédéric Pène, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Éric Maury, PU-PH Président

M. Le Professeur Marc Beaussier, PU-PH

M. Le Professeur Paul Coppo, PU-PH

Mme Le Docteur Sandrine Valade, PH

Remerciements

A mon Président de Jury, **Monsieur le Professeur Eric MAURY**. Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

A mon directeur de thèse, **Monsieur le Professeur Frédéric PÈNE**. Merci d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de ce travail, avec patience et disponibilité. Vos nombreux conseils nous ont permis de mener à bien ce travail. Recevez mes sincères remerciements pour avoir pris le temps à chaque étape de discuter et corriger ce qui devait l'être. Cette étude n'aurait pas pu se faire sans vous.

A **Monsieur le Professeur Marc BEAUSSIER**. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de m'avoir accepté dans votre équipe à l'IMM. C'est un sincère plaisir de venir vous rejoindre à partir du mois de mai.

A **Monsieur le Professeur Paul COPPO**. Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements.

A **Madame le Docteur Sandrine VALADE**. Merci d'avoir accepté de juger mon travail et de prendre le temps pour siéger dans mon jury de thèse.

A tous les médecins croisés durant mes stages qui ont su prendre le temps de m'expliquer et de me former lors de mes études.

A ma famille :

A **Flora**, les mots ne suffiraient pas pour t'exprimer à quel point ton infaillible soutien à toutes heures du jour ou de la nuit m'a été précieux pendant ces longues années. Et ce, même avant mes études de médecine. Nos délires et nos longues discussions sont essentiels à mon bonheur.

A **Hugues**, les lendemains de garde ne seraient pas les mêmes sans tes douces attentions. Merci d'être là au quotidien quand ta présence suffit à me soutenir dans les étapes difficiles. Nos futures années ensemble et nos projets me ravissent. Merci d'être là.

A **ma mère**, tes conseils et tes encouragements lorsque j'étais enfant ont développé ma curiosité et mon envie d'apprendre. Merci pour tout.

A **mon père**, merci pour ta présence ces nombreuses années.

A mes amis :

A **Rapha**, merci pour ton soutien sans faille et tes conseils toujours justes, sans toi les pingouins seraient mes voisins.

A **Quentin**, merci pour ta présence permanente et tous ces weekends d'intrusion appréciée. A Dwayne.

A toute la petite bande : **Charlo, Florent et Raphaël**, merci pour ces week-ends et semaines endiablés.

A **Bahia**, depuis la fac et les soirées jusqu'à nos thèses, en passant par notre coloc 5 étoiles, nos souvenirs sont précieux, et attendent d'être rejoints par nos futures aventures.

A **Manu**, le seul faux fwew sur qui l'on peut compter. A nos futures expéditions en cochonaille.

A **Julia**, avec qui je n'ai jamais autant oublié la thèse. Vivement nos futures escapades en OBV !

A **Vinchou**, 3 semestres ensemble et ton accent n'a pas pris une ride. A nos futures tyroliennes.

A **Flora**, notre belle amitié fête ses 15 ans. Elle a commencé autour d'un casier fermé, s'est consolidée lors d'un week-end glaciaire et d'une épopée maltaise, et s'est poursuivie malgré l'éloignement pour mieux se retrouver à l'autre bout du monde en Indonésie. Tous ces souvenirs m'ont aidé à passer ces longues années d'étude.

A **Céline** et **Nolwenn**. Merci pour tous ces bons moments les filles. Et à nos futures week-ends toutes ensemble.

A **Marie, Justine, Yaël**. Merci pour ces 19 années de belles soirées où les sucreries et le chocolat se déclinent sous toutes leurs formes, sous l'œil attentif de Jamie.

A **Yên-Lan**, merci d'avoir été une chef attentive et bienveillante. Même si on a manqué de peu d'être collègues, merci d'être à présent une amie.

A **Roman**, merci pour tes enseignements, ta gentillesse et ces moments d'échange autour d'un verre.

A **Migena, Anne-Gaëlle, Stéphane, Mathilde, Hortense, Aurore** merci à vous pour ces moments posés qui font oublier tout le reste le temps d'un dîner ou d'un goûter.

A **Baptou, Le Belge, MJ, Chacha, Fab, Mitch** : la meilleure bande de co-internes de mes années d'internat. Nos soirées restent parmi les meilleurs souvenirs de mon internat et la poésie de notre groupe WhatsApp une source d'inspiration littéraire.

Sommaire

Liste des abréviations	page 5
I- Introduction.....	page 6
1) Situations cliniques.....	page 6
a) Syndrome de lyse.....	page 6
b) Syndromes hémophagocytaires.....	page 8
c) Syndrome d'hyperviscosité.....	page 12
d) Atteintes pulmonaires des LAM.....	page 13
2) Prise en charge des défaillances spécifiques et pronostic	page 14
a) Chimiothérapie en réanimation.....	page 14
b) Pronostic.....	page 15
3) Hypothèses de travail.....	page 19
4) Objectifs.....	page 19
II- Matériel et méthodes.....	page 20
1) Type d'étude.....	page 20
2) Sélection des patients.....	page 20
a) Critères d'inclusion.....	page 20
b) Critères de non-inclusion.....	page 21
3) Analyse des données.....	page 21
a) Recueil des données.....	page 21
b) Critères d'évaluation.....	page 22
c) Analyses statistiques.....	page 23
III- Résultats.....	page 24
1) Caractéristiques des patients.....	page 24
2) Explorations infectieuses.....	page 26
3) Traitement spécifique de l'hémopathie maligne.....	page 28
4) Traitement symptomatique.....	page 29
5) Pronostic.....	page 31
IV- Discussion.....	page 33
1) Physiopathologie de la défaillance circulatoire.....	page 33
2) Implications cliniques.....	page 36
3) Limites de l'étude.....	page 38
V- Conclusion.....	page 39
Bibliographie.....	page 40
Annexes.....	page 43
Annexe 1 : Caractéristiques initiales des 17 patients avec choc primaire.	
Annexe 2 : Caractéristiques initiales des 6 patients avec choc secondaire.	
Annexe 3 : Avancement de la maladie hématologique des 17 patients avec choc primaire.	
Annexe 4 : Avancement de la maladie hématologique des 6 patients en choc secondaire.	
Annexe 5 : Evolution en réanimation des 17 patients avec chocs primaires.	
Annexe 6 : Evolution en réanimation des 6 patients avec chocs secondaires.	
Annexe 7 : Article tiré de cette étude et publié en mai 2018 dans <i>Critical Care Medicine</i> .	
Résumé.....	page 53

Liste des abréviations

ABVD	Chimiothérapie par Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine
ACTH	Adrénocorticotrophine
ADH	<i>Antidiuretic hormone</i> = hormone anti-diurétique
AEG	Altération de l'état général
ATRA	Chimiothérapie par acide tout-trans-rétinoïque
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor</i> – T, lymphocytes T modifiés avec récepteur chimérique
CHOP	Chimiothérapie par Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Oncovin, Prednisone
CIVD	Coagulation intra-vasculaire disséminée
DAMP	<i>Damage-Associated-Molecular-Pattern</i> = motifs moléculaires associés à une lésion
mtDAMP	Motifs moléculaires associés à une lésion, d'origine mitochondriale
EBV	Virus Epstein-Barr
F-MIT	Peptides N-formyl d'origine mitochondriale
FPR	<i>Formyl Peptide Receptor</i> = récepteur des formyl peptides
GM-CSF	Facteur de croissance des granulocytes et macrophages
G-CSF	Facteur de croissance des granulocytes
GVH	<i>Graft versus Host</i> = maladie du greffon contre l'hôte
IFN	Interféron
IL	Interleukine
IQR	<i>Interquartile range</i> = écart inter-quartile
IRNA	Insuffisance rénale aiguë
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LAM 4eo	Leucémie aiguë myéloïde de type 4 (myélomonocytaire) avec éosinophiles anormaux
LATA	Limitation et arrêt des thérapeutiques actives
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LSP	<i>Leaderless secretory protein</i> = protéine sans séquence leader
NO	<i>Nitric oxide</i> = monoxyde d'azote
PAMP	<i>Pathogen-Associated-Molecular-Pattern</i> , motifs moléculaires associés à un pathogène
PRR	<i>Pattern recognition receptor</i> = récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaire
SAM	Syndrome d'activation macrophagique
SAPS	<i>Simplified acute physiology score</i> = score d'évaluation de la gravité d'un patient en réanimation
SOFA	<i>Sepsis-related organ failure assessment</i> = score de défaillance d'organe liée au sepsis
Th1 / Th2	Lymphocyte T auxiliaire de type 1 ou 2
TLR	<i>Toll like receptor</i> = récepteur de type Toll
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> = facteur de nécrose tumorale

I- Introduction

Les hémopathies malignes sont susceptibles d'induire des atteintes d'organes extra-hématologiques par des mécanismes variés, incluant la compression de structures anatomiques et l'infiltration tissulaire par des cellules malignes, ou par des manifestations paranéoplasiques. Ces défaillances d'organes, plus communément respiratoires et rénales nécessitent souvent une prise en charge en réanimation pour des supports d'organes associés à un traitement étiologique spécifique. Dans ce contexte, une défaillance circulatoire spécifique est plus rare, et de fait a été peu abordée dans la littérature. Ce travail se propose d'investiguer cette situation clinique particulière et les particularités de la prise en charge. Dans l'introduction de cette thèse, nous décrivons les principales entités cliniques responsables de défaillances d'organes spécifiques au cours des hémopathies malignes, ainsi que leur pronostic associé à la prise en charge en réanimation. Nous rapporterons ensuite une série originale de patients ayant présenté une défaillance circulatoire rapportée à une hémopathie maligne.

1) Situations cliniques

a. Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse est un ensemble d'anomalies métaboliques et cliniques résultant de la libération rapide et abondante de métabolites intra-cellulaires dans le flux sanguin comme les acides nucléiques, les protéines, le phosphore et le potassium (1)(2).

Un syndrome de lyse biologique est défini par au moins 2 facteurs parmi une augmentation de l'acide urique $\geq 476 \mu\text{mol/L}$, une hyperkaliémie $\geq 6 \text{ mmol/L}$ et une hyperphosphatémie $\geq 2.1 \text{ mmol/L}$. Dans la définition de Cairo & al, une hausse de 25% des valeurs peut également être considérée. Cependant, cette hausse est parfois cliniquement non significative, et donc difficilement utilisable lors d'une étude (2).

Ce processus peut conduire à différentes complications d'organes. La défaillance rénale est au premier plan, par précipitation des cristaux phosphocalciques dans les tubules rénaux associée à la précipitation des cristaux d'acide urique liée au pH acide rénal (3) et à la toxicité directe des cristaux d'acide urique sur le rein (2). Cette hyperuricémie survient par libération d'acides nucléiques puriques contenus en grande quantité dans une cellule tumorale à haute activité cellulaire, puis métabolisés en hypoxanthine puis xanthine puis en acide urique (2). Quant à l'hyperphosphatémie, elle est favorisée par la concentration intra-cellulaire des cellules tumorales jusqu'à 4 fois supérieure à celle d'une cellule saine (3). L'hyperkaliémie peut aboutir à des troubles de conduction et un arrêt cardio-circulatoire.

Une défaillance respiratoire peut être observée, liée à un dommage alvéolaire diffus par une pneumopathie de lyse (4), en particulier chez les patients avec LAM4eo (5). Celle-ci survient rapidement après une chimiothérapie, le plus souvent associée à une hémorragie intra-alvéolaire.

Le syndrome de lyse tumorale peut être spontané (au cours des hémopathies de haut grade comme le lymphome de Burkitt et les leucémies aiguës), ou induit ou exacerbé par l'introduction d'une chimiothérapie ou d'une corticothérapie dans les hémopathies de haut et bas grades à forte masse tumorale, voire même au cours de certaines tumeurs solides à index de prolifération élevé, comme le carcinome bronchique à petites cellules ou certaines tumeurs testiculaires.

Les facteurs de risque de survenue d'un syndrome de lyse sont la présence d'une insuffisance rénale préalable, le type d'hémopathie, l'hyperleucocytose, l'envahissement de la tumeur (stade avancé et LDH sériques élevés >1500 UI/L) et une forte sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie (1)(2). Les chimiothérapies les plus communément associées au développement d'un syndrome de lyse sont incluses dans les protocoles prototypiques de traitement des lymphomes (type CHOP) ou des leucémies aiguës myéloblastiques

(anthracycline + aracytine). Mais des régimes de chimiothérapie moins intensifs peuvent aussi déclencher un syndrome de lyse. Le protocole ABVD administré pour un lymphome de Hodgkin peut provoquer un syndrome de lyse avec fièvre, frissons, hypotension, troubles de la conscience puis convulsions (6). La fludarabine (7), le cyclophosphamide (8) ou la corticothérapie (9) peuvent également en être à l'origine. Le délai de survenue du syndrome de lyse après chimiothérapie est de 1-2 jours (4), pouvant aller jusqu'à 7 jours maximum après la chimiothérapie (2). Un cas plus précoce a également été relaté à 30 minutes après l'introduction de la chimiothérapie (6). En anesthésie, des syndromes de lyse majeurs ont été rapportés après manipulation involontaire per-opératoire des masses lymphomateuses (lymphome de Burkitt, lymphome B à grandes cellules (10) (11)).

Le syndrome de lyse tumorale peut être prévenu par une cyto-réduction préalable à la chimiothérapie (12) ou une chimiothérapie à demi-dose pour limiter l'importance du syndrome de lyse tumorale comme cela a été décrit pour les lymphomes B ou de Burkitt avec des doses atténuées de cyclophosphamide, vincristine et prednisone une semaine avant l'initiation de la chimiothérapie intensive (2). Un traitement par dexaméthasone associé à une cytoréduction préalable et à la chimiothérapie pourrait permettre une diminution de la mortalité chez les patients à fort risque de pneumopathie de lyse tumorale (12).

b. Syndromes hémophagocytaires

Une autre complication liée aux hémopathies malignes et pouvant être à l'origine de défaillances multiples est le syndrome d'activation macrophagique. Il s'agit d'une situation pathologique où les macrophages activés phagocytent érythrocytes, leucocytes, plaquettes et leurs précurseurs dans le système réticulo-endothélial (13) à la suite d'une forte activation du système immunitaire, par exemple par une infection, une maladie auto-immune ou dans notre cas une tumeur maligne (on parle alors de MAHS, malignancy-associated hemophagocytic

syndrome) (14). On retrouve particulièrement ce syndrome dans les lymphomes agressifs B et T et la maladie de Hodgkin (15).

La stimulation du système immunitaire par l'hémopathie déclenche une réponse lymphocytaire pathologique de type Th1 (13). La sécrétion de cytokines (IL-2 et IFN- γ) produit une coopération et une prolifération des macrophages activés et des lymphocytes T cytotoxiques CD8 (13). L'activation des lymphocytes T CD8 provoque la prolifération et l'activation des cellules NK, avec production de cytokines. Dans le cadre particulier du SAM, les cellules cytotoxiques de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK, présentent des anomalies fonctionnelles et provoquent une hyperactivation lymphocytaire et une production massive d'IFN- γ . Quant aux macrophages activés, ils phagocytent les éléments figurés du sang et de la moelle osseuse, provoquant cytopénies et sécrétions d'éléments pro-inflammatoires (TNF- α , interleukine-1 β et sFasL), à l'origine de fièvre, activation de la coagulation et défaillances d'organes.

Le diagnostic de SAM repose sur des critères cliniques et biologiques. Mais les symptômes de SAM peuvent être liés à l'hémopathie elle-même, rendant difficile le diagnostic (13).

Les critères de diagnostic de syndrome d'activation macrophagique comprennent 5 critères parmi les 8 suivants (13) :

- Critères cliniques :
 - o fièvre > 7 jours
 - o splénomégalie
- Critères biologiques :
 - o bicytopénie, en dehors de l'hypoplasie médullaire : anémie < 9g/L, plaquettes < 100.000/mm³, neutrophiles < 1000/mm³
 - o hypertriglycémie > 3 mmol/L ou hypofibrinogénémie < 1.5g/L
 - o hyperferritinémie > 500 μ g/L

- baisse ou absence d'activité des cellules NK
- augmentation du niveau de sCD25 > 2400 UI/mL. Le CD25 est la partie du récepteur de l'IL-2 stimulé par les lymphocytes T CD8.

- Critère cytologique/histologique : image d'hémophagocytose sur prélèvement

L'activité des cellules NK et la concentration en sCD25 ne sont habituellement pas réalisées en routine, restreignant en pratique les critères diagnostiques à 6.

Cliniquement, on peut également retrouver une hépatomégalie et des adénopathies dues à la prolifération et l'activation des macrophages et des lymphocytes T dans le système réticulo-endothélial pouvant se compliquer d'ictère et d'œdèmes, une défaillance neurologique (encéphalite, méningite, comitialité), des anomalies cutanées (rash, érythème, purpura) ou une infiltration pulmonaire (16).

Biologiquement, les anomalies s'expliquent par l'activation de l'inflammation. Les cytopénies sont dues à l'hémophagocytose et à la dépression de l'hématopoïèse par certaines cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β). L'interféron en particulier touche les 3 lignées de cellules hématopoïétiques, accentuant les cytopénies (17). L'hyperferritinémie est due à la hausse d'IL-1 β , l'hypertriglycéridémie à l'inhibition de la lipoprotéine-lipase par le TNF- α et la CIVD à la sur-production d'IFN- γ et de TNF- α . Celle-ci est définie par un fibrinogène < 100 mg/dL associé à une thrombopénie < 50.000/ μ L, avec allongement du TP ou du TCA (18). L'insuffisance rénale aiguë est aggravée par la hausse d'IL-6 néphrotoxique.

Histologiquement, une hémophagocytose peut être retrouvée. Mais la présence d'une hémophagocytose histologique n'est pas suffisante à poser un diagnostic et les autres critères sont parfois manquants, le diagnostic restant incertain. Sur les prélèvements anatomo-pathologiques, la présence d'une hémophagocytose n'est pas un élément indispensable au diagnostic. Elle n'est pas non plus spécifique, puisqu'elle peut être retrouvée au cours de sepsis.

Devant la difficulté à diagnostiquer ce syndrome, le H-score a été créé (19). Basé sur 9 variables cliniques (immunosuppression connue, fièvre élevée, organomégalie), biologiques (triglycéridémie, ferritinémie, cytolysé hépatique, fibrinogénémie, cytopénie) et histologique (hémophagocytose), ce score permet de déterminer la probabilité que le patient soit atteint d'un syndrome d'activation macrophagique. Nous résumons le score dans le [tableau 1](#).

Critères	Réponses possibles
Immunosuppression connue (incluant VIH, traitements immunosuppresseurs)	Non - Oui
Fièvre	<38.4°C – 38.4-39.4°C - >39.4°C
Organomégalie	Non – Hépto ou splénomégalie – Les 2
Nombre de cytopénies (anémie si hémoglobine <9.2mg/dL, leucopénie si <5000/mm ³ , thrombopénie si <110.000/mm ³)	0 – 1 lignée – 2 lignées – 3 lignées
Ferritinémie (ng/mL)	<2000 – 2000-6000 - >6000
Triglycéridémie (mmol/L)	<1.5 – 1.5-4 - >4
Fibrinogène (mg/L)	> 2.5 - ≤ 2.5
SGOT (UI/L)	<30 - ≥30
Hémophagocytose dans la moelle osseuse	Non - Oui

Tableau 1 : Composantes du H score (19). Chaque réponse est associée à un nombre de points. Le total de points permet de déterminer la probabilité d'un syndrome hémophagocytaire.

Le traitement du SAM consiste en trois volets : symptomatique, immuno-modulateur et étiologique. Le traitement symptomatique comprend le support des défaillances d'organes, des altérations biologiques et le traitement des infections concomitantes. Plusieurs traitements immuno-modulateurs ont été proposés dont l'étoposide, les corticoïdes, les immunoglobulines

polyvalentes ou des immunosuppresseurs comme la ciclosporine A (20). La précocité d'administration de l'étoposide, médicament cytotoxique inhibiteur de topo-isomérase 2 semble influencer la mortalité (13). Dans le cas des SAM associés aux lymphomes, le traitement étiologique est celui de la maladie sous-jacente, probablement de manière séquentielle après traitement immunomodulateur premier par étoposide.

Le SAM est associé à une mortalité élevée, estimée entre 22% et 59%, surtout en cas de tumeur maligne ou d'infection par l'EBV. L'état de choc à l'admission en réanimation et la thrombopénie <30G/L sont des facteurs de risque de mortalité hospitalière (14). Le décès survient sur un syndrome de défaillance multi-viscérale, un saignement ou un sepsis.

c. Syndromes d'hyperviscosité

Une autre situation clinique à l'origine de défaillance spécifique à l'hémopathie maligne est le syndrome d'hyperviscosité. L'augmentation de la viscosité sanguine par élévation des éléments figurés du sang (hyperviscosité cellulaire) ou des protéides plasmatiques (hyperviscosité plasmatique) conduit à deux complications : la réduction du flux sanguin capillaire entraînant un défaut d'oxygénation tissulaire et la formation de micro-thromboses capillaires (21). Ces deux mécanismes sont à l'origine de symptômes formant le syndrome d'hyperviscosité : atteinte neurologique (vertiges, céphalées, acouphènes, chorées, déficits neurologiques focaux, convulsions, somnolence, coma) qui constitue la principale défaillance de ce syndrome, neuropathie périphérique, troubles visuels, dyspnée, insuffisance cardiaque (hypervolémie et hausse des résistances périphériques), et hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies, muqueuses digestives ou génito-urinaires). Le diagnostic peut se faire sur un fond d'œil (22) avec modifications de l'aspect des veines rétinienne : dilatation, tortuosité, hémorragies. Des valeurs très élevées d'hématocrite ou de protéidémie peuvent aussi permettre d'évoquer le diagnostic.

On distingue les hyperviscosités cellulaires et plasmatiques. L'hyperviscosité cellulaire est liée à une augmentation des éléments figurés du sang, notamment au cours des leucémies aiguës hyperleucocytaires. Les autres étiologies d'hyperviscosité cellulaire sont les polyglobulies et les anomalies érythrocytaires (drépanocytose, sphérocytose héréditaire, thalassémies majeures). L'hyperviscosité plasmatique est liée à une augmentation de la protidémie, que l'on retrouve essentiellement dans les paraprotéïnémies monoclonales du myélome multiple ou de la maladie de Waldenström.

Le traitement comprend deux aspects (23) : le traitement de l'étiologie et le traitement symptomatique de l'hyperviscosité (hydratation, saignées et aspirine si polyglobulie, cytoréduction par hydroxyurée si hyperleucocytose, plasmaphérèse si hyperviscosité plasmatique).

d. Atteintes pulmonaires des LAM

Les complications pulmonaires des patients avec hémopathies sont souvent multifactorielles parmi les causes infectieuses, spécifiques (infiltration parenchymateuse par les blastes, leucostase, hémorragie intra-alvéolaire ou intra-parenchymateuse, pneumopathie de lyse) ou toxiques (chimiothérapie) (5)(24). Plus de la moitié des complications respiratoires des patients leucémiques en réanimation sont en lien avec l'hémopathie (24), mais le diagnostic est parfois difficile car toutes ces complications peuvent mimer un sepsis d'origine pulmonaire (25).

L'atteinte pulmonaire spécifique survient majoritairement lors des leucémies myélomonocytaires (LAM 4) et monocytaires (LAM 5) avec leucostase, infiltration pulmonaire et pneumopathie de lyse. Dans 87% des cas, la chimiothérapie est un facteur d'aggravation de la condition respiratoire qui peut de fait être anticipée (24). L'administration d'une corticothérapie adjuvante pourrait être bénéfique dans ce contexte, mais n'a jusqu'alors pu être rigoureusement évaluée (24).

Une défaillance circulatoire peut parfois s'associer à la défaillance respiratoire, plus fréquente dans les LAM4, LAM5, et surtout les LAM4eo (myélomonocytaires avec éosinophiles anormaux) (4). L'importante libération de TNF- α dans les leucémies monocytaires pourrait être à l'origine de cette multi-défaillance.

Ces différentes situations cliniques à l'origine de défaillances spécifiques sont susceptibles d'amener les patients en réanimation, parfois même avant le diagnostic de la maladie maligne sous-jacente. Dans ces cas, la prise en charge associe un traitement spécifique, souvent la chimiothérapie, en contexte de défaillances d'organes.

2) Prise en charge des défaillances spécifiques et pronostic

a. Chimiothérapie en réanimation

En hématologie, les principaux motifs d'admission en réanimation sont liés aux complications infectieuses ou toxiques des traitements anti-cancéreux. Cependant, une proportion non négligeable de patients est admis en réanimation pour une complication spécifique de la maladie hématologique, inaugurale ou lors d'une rechute (15). Ainsi, un patient sur 6 admis en réanimation avec une hémopathie peut nécessiter une chimiothérapie en urgence (12) soit pour le contrôle de la progression de l'hémopathie (leucostase pulmonaire, syndrome cave supérieur, symptômes neurologiques, compression trachéale, etc), soit pour les conséquences de l'hémopathie (CIVD, syndrome d'activation macrophagique, syndrome de lyse, hypercalcémie, etc).

La prise en charge des patients nécessitant une chimiothérapie en réanimation s'améliore car le lien entre dysfonctions d'organe et néoplasies est mieux connu et les admissions en réanimation plus anticipées (18). Les diagnostics d'hémopathie sont aussi faits plus tôt et les

avancées de biologie moléculaire permettent de diagnostiquer des hémopathies de bas grade (26). Quant aux schémas thérapeutiques, les adaptations de posologies, la diminution de toxicité des chimiothérapies et les thérapies ciblées ont permis d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients (12). La coopération entre réanimateurs et hématologues est essentielle et permet également une prise en charge optimale (27).

L'administration de la chimiothérapie peut avoir plusieurs buts : curatif, palliatif ou contrôle de la maladie au long terme. Ce passage en réanimation est pour certains patients un « *bridge to cure* », permettant la survie à une complication grave avant la guérison (26).

Malgré tout, la chimiothérapie peut être la cause de complications conduisant le patient en réanimation (28), par la toxicité directe liée à la chimiothérapie ou par les conséquences de celle-ci, comme un syndrome de lyse majeur ou les conséquences de l'immuno-suppression iatrogène (26). Ainsi, dans les LAM hyperleucocytaires, une cytoréduction préalable est recommandée avant l'initiation de la chimiothérapie intensive, tout comme pour les tumeurs à haut risque de syndrome de lyse (tumeur de haut grade, masse tumorale élevée, sensibilité élevée au traitement). Dans les thérapies par ATRA des leucémies aiguës promyélocyaires, une corticothérapie préventive est recommandée dès les premiers signes de syndrome de différenciation. La corticothérapie permet également de diminuer la mortalité lors de l'initiation d'une chimiothérapie pour leucémie aigue monocytaire ou myélomonocytaire à fort risque d'atteinte pulmonaire, notamment par leucostase.

b. Pronostic

L'amélioration de la prise en charge a permis d'augmenter la survie des patients admis en réanimation avec un cancer. Depuis vingt ans, la prise en charge des patients d'onco-hématologie en réanimation a radicalement évolué sur trois aspects : la précocité de la prise en charge, la gravité des patients admis et l'évolution des thérapeutiques (29) (30). Si ces données ont essentiellement été dérivées de cohortes générales de patients d'onco-

hématologie, elles sont probablement applicables aux patients qui requièrent une chimiothérapie en réanimation.

Nous avons résumé dans le **tableau 2** les caractéristiques et le pronostic des patients avec hémopathies malignes recevant une chimiothérapie en réanimation à partir de 7 études majeures dans le domaine (14) (15) (18) (28) (31) (32) (24).

La mortalité en réanimation oscille entre 22 et 40% et est influencée par le nombre de défaillances d'organes (notamment si $\text{SOFA} \geq 10$) lors du séjour en réanimation et au moment de l'initiation de la chimiothérapie. La mortalité intra-hospitalière, entre 37% et 43%, est également influencée par les différentes défaillances en réanimation (ventilation mécanique, épuration extra-rénale, vasopresseurs) ou la présence de choc septique, syndrome de lyse tumorale ou aspergillose invasive, mais également par les caractéristiques du patient (âge, performans status, SAPS II, Charlson). La mortalité à 1 mois est à 40-50%, et n'est pas influencée par la nature de la tumeur, son stade, le délai depuis le diagnostic ni l'objectif curatif ou palliatif de la chimiothérapie (15), suggérant la nécessité d'une prise en charge thérapeutique initiale agressive même dans un contexte de cancer avancé. La mortalité à plus long terme est essentiellement liée à la progression de la maladie hématologique.

Les défaillances rénales et respiratoires sont clairement au premier plan dans ce contexte. En revanche, la défaillance circulatoire est encore très méconnue, et essentiellement abordée par des cas rapportés isolés. Par exemple, Soares et coll. ont décrit deux patients ayant présenté une défaillance multi-viscérale dans un contexte de syndrome de lyse spontané sur lymphome B de haut grade, sans signes d'infections sous-jacente et d'évolution favorable sans antibiothérapie (8).

Etude	Population Type d'étude	Nombre	Motifs d'admission	Maladies sous-jacentes
Darmon, 2005	Patients avec cancer de novo et chimiothérapie en réanimation	100	70% détresse respiratoire	43% LAM
	Prospective		43% IRNA 21% coma	37% lymphome 12% tumeur solide
Benoit, 2006	Patients avec hémopathie maligne et chimiothérapie en réanimation	37	16% complication infectieuse	n.a.
	Rétrospective			
Buyse, 2010	Patients avec SAM en réanimation, dont 80% recevant VP16	56	30% détresse respiratoire 21% troubles neurologiques 18% état de choc	77% tumeur, avec 32% lymphome B et 14% Castleman
	Rétrospective			
Song, 2011	Patients recevant une chimiothérapie en réanimation	62	32% choc septique 24% détresse respiratoire 23% IRNA	78% de novo 58% lymphome 16% leucémie 5% myélome 21% tumeurs solides
	Rétrospective			
Wohlfarth, 2014	Patients recevant une chimiothérapie en réanimation	56	45% détresse respiratoire 16% IRNA 13% état de choc	36% de novo 56% LNH 23% LAM 13% tumeur solide
	Rétrospective			
Algrin, 2014	Patients avec lymphome avant ou pendant la première cure de chimio	190	36% IRNA 28% état de choc 26% détresse respiratoire	93% LNH, dont 29% B à grandes cellules et 24% de Burkitt 7% Hodgkin
	Rétrospective			
Moreau, 2014	Patients avec LAM en réanimation et complication respiratoires	95	40% détresse respiratoire 26% chimio à haut risque	LAM
	Rétrospective		15% IRNA	

Tableau 2 : Principales études concernant l'administration de chimiothérapie en réanimation.

Etude	Vasopresseurs	Supports	Complications spécifiques	Survie court terme	Survie long terme
Darmon, 2005	42%	VM 54% EER 30%	Syndrome de lyse 31% HLH 15%	Réa : 64% 1 mois : 60% Hôpital : 59%	6 mois : 49%
Benoit, 2006	n.a.	VM 62% EER 24%	Infiltration/compression d'organe 54%, dont 35% pneumo CIVD 11%, ATRA syndrome 5% HLH 3%	Réa : 68% Hôpital : 57%	6 mois : 33%
Buyse, 2010	54%	VM 57% EER 34%	n.a.	Réa : 61% Hôpital : 48%	n.a.
Song, 2011	26% au moment de la chimio	VM 61% EER 31% au moment de la chimio	Infiltration/compression d'organe 66%, dont 37% pneumo HLH 5% Syndrome de lyse 2% CIVD 2%	Réa : 60% 1 mois : 50%	6 mois : 23%
Wohlfarth, 2014	61%	VM 61% EER 39% ECMO 11%	Infiltration ou compression d'organe par la tumeur 45% Syndrome de lyse 36%	Réa : 75% Hôpital : 59%	1 an : 41% 2 ans : 38%
Algrin, 2014	30%	VM 45% EER 41%	Syndrome de lyse 31% HLH 24%	Réa : 78% Hôpital : 63%	1 an : 49%
Moreau, 2014	37%	VM 53% EER 43%	Syndrome de lyse 56% Complications pneumo spécifiques 61%	1 mois : 60%	n.a.

Tableau 2 (suite) : Principales études concernant l'administration de chimiothérapie en réanimation.

3) Hypothèse de travail

De nombreuses pathologies sont susceptibles de s'accompagner d'une réponse inflammatoire systémique et de défaillances d'organes, d'allure septique mais induite par des lésions tissulaires stériles de mécanismes variés (immunologiques, traumatiques, nécrotiques...) (4)(25)(33). Les hémopathies malignes sont susceptibles d'aboutir à des défaillances d'organes spécifiques par des mécanismes variés incluant la compression de structures anatomiques, une infiltration tissulaire, une lyse cellulaire massive ou bien encore d'autres mécanismes paranéoplasiques plus rares. Au cours des hémopathies malignes, les défaillances rénales ou respiratoires sont communément observées. A l'inverse les défaillances circulatoires, spontanées ou déclenchées par un traitement antinéoplasique, sont beaucoup plus rares et de fait assez méconnues, et posent des problèmes particuliers de diagnostic différentiel avec un choc septique, et d'initiation ou de poursuite d'un traitement spécifique antinéoplasique dans un contexte de défaillances d'organes et de suspicion d'infection sous-jacente.

4) Objectifs de l'étude

Les défaillances rénales et respiratoires spécifiques sont communes et maintenant bien caractérisées à la phase inaugurale des hémopathies malignes. En revanche, les défaillances circulatoires spécifiques sont beaucoup plus rares, avec des contraintes diagnostiques et thérapeutiques particulières, compte-tenu notamment du diagnostic différentiel avec le choc septique. En l'absence de données pertinentes dans la littérature, l'objectif global de cette étude est de rassembler et de décrire une cohorte de patients présentant une défaillance circulatoire spécifique avant ou après administration de chimiothérapie d'une hémopathie maligne. Les objectifs spécifiques sont les suivants:

- décrire la présentation clinique et le devenir de ces patients,
- évaluer la réponse à la chimiothérapie sur les défaillances d'organes

II- Matériel et méthodes

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective de 2006 à 2016, monocentrique dans le service de Médecine Intensive - Réanimation de l'hôpital Cochin. Le service dispose de 24 lits, au sein d'un hôpital avec un service d'oncologie et hématologie clinique. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de la Société de Réanimation de Langue Française.

2) Sélection des patients

a. Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patients majeurs pris en charge en réanimation pour une défaillance circulatoire spécifique satellite d'une hémopathie maligne, en l'absence d'une étiologie infectieuse patente. Les patients ayant reçu une chimiothérapie en réanimation pour une hémopathie et ayant présenté une défaillance circulatoire liée à l'hémopathie maligne nécessitant des vasopresseurs avant ou après cette chimiothérapie étaient inclus. Les patients ayant reçu de la chimiothérapie au cours d'un séjour en réanimation ont été retrouvés avec l'aide de l'Unité Stérile de Préparations des Cytostatiques du groupe hospitalier.

Les compte-rendus d'hospitalisation ont ensuite été analysés avec recherche des mots-clés « vasopresseur », « catécholamines », « adrénaline » et « noradrénaline », afin de retrouver les patients ayant présenté une défaillance circulatoire suffisamment marquée pour nécessiter un support vasopresseur.

Les dossiers des patients ont alors été étudiés individuellement pour déterminer l'étiologie de la défaillance circulatoire, et notamment une part septique sous-jacente. Les patients ont été analysés en deux groupes selon le moment de survenue de la défaillance hémodynamique avant ou immédiatement après introduction de la chimiothérapie, respectivement chocs primaire et secondaire.

b. Critères de non-inclusion

Seuls les patients porteurs de pathologies hématologiques malignes ont été inclus, à l'exclusion des tumeurs solides. Après analyse individuelle des dossiers, les patients présentant une défaillance circulatoire d'origines manifestes septique, cardiogénique ou hypovolémique n'étaient pas inclus.

3) Analyse des données

a. Recueil de données

Pour chaque patient, nous avons recueilli les données suivantes :

- antécédents : âge, sexe, performans status avant admission en réanimation, comorbidités, score de comorbidités de Charlson,
- caractéristiques de l'admission en réanimation : motif d'admission, score SAPS II
- pathologie maligne sous-jacente: type d'hémopathie, stade, délai depuis la découverte, complications : SAM (compte rendu d'hospitalisation, modifications biologiques, résultats d'anatomo-pathologie de prélèvements), syndrome de lyse (recherche des critères de définition d'un syndrome de lyse biologique, rappelés dans la partie introduction), CIVD (recherchée sur le logiciel de biologie ou mentionnée dans les compte-rendus d'hospitalisation), leucostase pulmonaire, syndrome d'hyperviscosité, antécédent de greffe de cellules souches hématopoïétiques
- traitements étiologiques et symptomatiques reçus en réanimation : chimiothérapie pendant le séjour en réanimation, adaptations de séquences et/ou de posologies, traitements instrumentaux adjuvants (drain, prothèses, etc), suppléances d'organes
- résultats bactériologiques et résultats d'imagerie réalisés pour éliminer une part infectieuse à la défaillance hémodynamique

b. Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal retenu était l'évolution du score SOFA modifié par le retrait de la composante plaquettaire car influencée par la maladie sous-jacente ou la chimiothérapie (mSOFA, total=20 points). Le rappel des composantes du score SOFA est indiqué dans le **tableau 3**. Ce score permet de quantifier le nombre et la gravité des défaillances d'organe en réanimation (34).

L'évolution au cours du séjour en réanimation était également évaluée sur :

- évolution de la composante hémodynamique du SOFA
- évaluation des supports d'organe : ventilation invasive ou non-invasive, épuration extra-rénale, évolution des doses de vasopresseurs
- cause du décès, décisions de limitation des thérapeutiques actives
- mortalité à court terme en réanimation et à moyen terme (6 mois et 1 an)
- rémission ou progression de la maladie maligne

SOFA score	1	2	3	4
Respiration^a				
PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg)	<400	<300	<220	<100
SaO ₂ /FIO ₂	221-301	142-220	67-141	<67
Coagulation				
Platelets ×10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Liver				
Bilirubin (mg/dL)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular^b				
Hypotension	MAP <70	Dopamine ≤5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS				
Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
Renal				
Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

MAP, mean arterial pressure; CNS, central nervous system; SaO₂, peripheral arterial oxygen saturation.

^a PaO₂/FIO₂ ratio was used preferentially. If not available, the SaO₂/FIO₂ ratio was used

^b vasoactive mediations administered for at least 1 hr (dopamine and norepinephrine μmg/kg/min).

Tableau 3 : Score SOFA (34)

c. Analyses statistiques

Les variables continues ont été exprimées en médiane et interquartile, ou en moyenne et écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombres et pourcentages.

III- Résultats

1) Caractéristiques des patients

Pendant la période de l'étude, 284 patients ont reçu de la chimiothérapie en réanimation. Parmi eux, 83 patients ont nécessité un traitement par vasopresseurs. Après avoir exclu les patients porteurs de tumeurs solides ou avec une défaillance hémodynamique d'origine septique, cardiogénique ou hémorragique, nous avons conservé 23 patients, répartis en 17 chocs primaires avant initiation de la chimiothérapie et 6 chocs secondaires au décours de la chimiothérapie (**figure 1**).

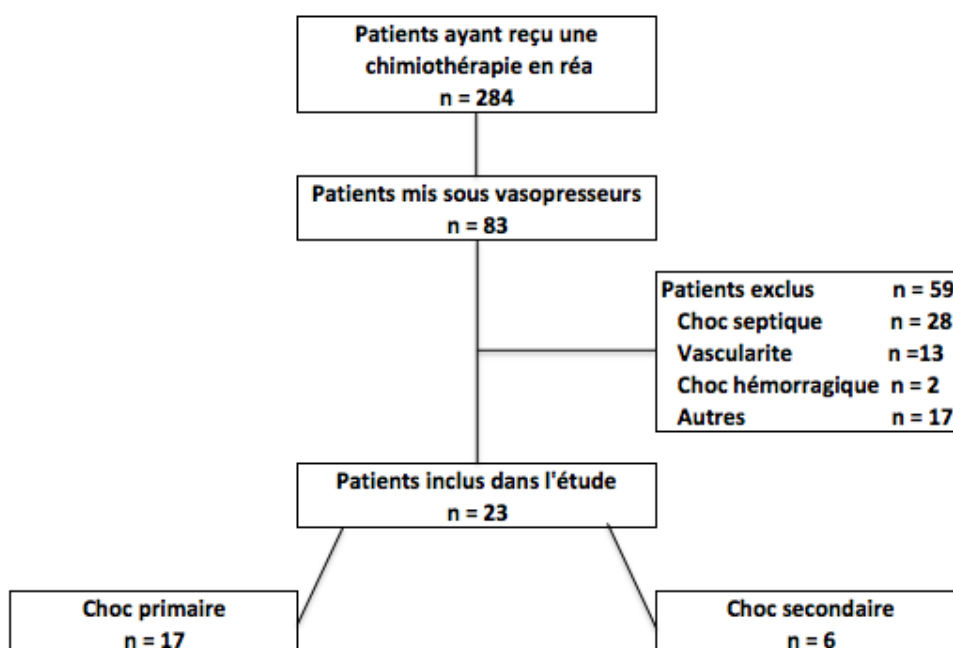


Figure 1 : Diagramme de flux de notre étude. Dans l'item « Autres », on retrouve la présence de tumeurs non hématologiques (n=5) ou l'impossibilité de retrouver le dossier informatique d'un patient (avant l'informatisation du service en 2006).

Les caractéristiques des patients avec chocs primaires et secondaires sont résumées dans le **tableau 4**, et présentées individuellement dans les annexes 1 et 2.

La plupart des patients (15/23) présentaient des hémopathies de haut grade (lymphomes non-Hodgkiniens ou leucémies aiguës myéloblastiques). Les caractéristiques individuelles des hémopathies sont présentées dans les annexes 3 et 4.

La maladie était diagnostiquée de novo chez 71% des patients et était en progression ou en rechute chez 29% dans les états de choc primaire, et 33% et 66% respectivement dans les chocs secondaires. Les maladies lymphomateuses étaient diagnostiquées à un stade avancé avec envahissement viscéral (stade IV) chez la plupart des patients.

L'insuffisance respiratoire aiguë représentait la principale cause primaire d'admission en réanimation (respectivement 44% et 50% pour les chocs primaires et secondaires), devant l'insuffisance rénale aiguë et les troubles neurologiques.

Caractéristiques des patients		
	No. (%)	
	Primaire (n = 17)	Secondaire (n = 6)
Homme	8 (47)	4 (67)
Age, moyenne \pm DS, années	63.5 \pm 7.6	64.3 \pm 13.8
Performans status avant admission		
0	15 (88)	6 (100)
2	2 (12)	0
Hémopathie maligne		
Lymphome non-hodgkinien	13 (76)	3 (50)
Lymphome B à grandes cellules	6	2
Lymphome B de bas grade (folliculaire, lymphocytaire, LLC)	3	0
Lymphome T	3	1
Indéterminé*	1	0
Maladie de Castleman multicentrique	2 (12)	0
Leucémie aiguë myéloïde	2 (12)	2 (33)
Maladie de Hodgkin scléro-nodulaire	0	1 (17)
Stade de l'hémopathie		
Nouvellement diagnostiquée	12 (71)	2 (33)
Progression ou rechute	5 (29)	4 (66)
SAPS II à l'admission, moyenne \pm DS	55.5 \pm 8.0	47.5 \pm 12.0
Motif d'admission en réanimation		
Détresse respiratoire aiguë	8 (47)	3 (50)
Etat de choc	3 (18)	1 (17)
Coma ou troubles neurologiques	4 (24)	1 (17)
Insuffisance rénale aiguë	5 (29)	3 (50)
Syndrome de lyse tumorale	2 (12)	0
AEG majeur	1 (6)	0
Chimiothérapie à haut risque	0	1 (17)
Support des défaillances d'organe		
Vasopresseurs	17 (100)	6 (100)
Ventilation mécanique invasive	16 (94)	6 (100)
Epuration extra-rénale	15 (88)	6 (100)
Mortalité en Réanimation	13 (76)	5 (83)

Tableau 4 : Caractéristiques des patients avec chocs primaire ou secondaire.

2) Explorations infectieuses

Tous les patients ont été soumis à des investigations infectieuses à la recherche d'une participation septique à l'état de choc, et ont été traités par une antibiothérapie à large spectre (**tableau 5**). Quelques patients présentaient des prélèvements microbiologiques positifs au cours de la semaine précédant l'administration de chimiothérapie. Ainsi, cinq patients avaient des prélèvements respiratoires positifs sans critère clinique de pneumopathie, deux patients avaient des infections urinaires considérées comme contrôlées sous un traitement antibiotique adapté et deux patients étaient traités depuis plusieurs jours pour une aspergillose invasive probable. Dans toutes ces circonstances, l'infection sous-jacente prise en charge par un traitement antimicrobien adapté a été jugée peu susceptible d'expliquer la détérioration de l'état clinique.

Explorations microbiologiques et traitements anti-infectieux		
	No. (%)	
	Primaire (n=17)	Secondaire (n = 6)
Positivité des prélèvements à l'admission	6 (35)	3 (50)
Respiratoire	3 (17)	2 (33)
<i>SASM, P. mirabilis, E. cloacae</i>	1	0
<i>SARM, Candida albicans</i>	1	0
<i>HHV8</i>	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1
Urinaire	2 (12)	0
<i>Escherichia coli</i>	2	0
Aspergillus PCR	1 (6)	1 (17)
Antibiothérapie probabiliste à l'admission	17 (100)	6 (100)
Pipéracilline, tazobactam	11 (64)	5 (83)
Carbapénèmes	5 (29)	0
Amikacine	7 (41)	1 (17)
Vancomycine	3 (17)	0
Triméthoprim, Sulfaméthoxazole	3 (17)	0
Spiramycine	3 (17)	2 (33)
Caspofungine	1 (6)	0
Gentamycine	2 (12)	1 (17)
Teicoplanine	1 (6)	0
Ciprofloxacine	1 (6)	0
Ceftriaxone	1 (6)	1 (17)
Métronidazole	0	1 (17)
Infections acquises après chimiothérapie	5 (28)	3 (50)
Respiratoire	3 (16)	1 (17)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0
Infection de cathéter	1 (6)	0
<i>K. pneumoniae, S. haemolyticus</i>	1	0
Aspergillus PCR	1 (6)	0
Urinaire	1 (6)	0
<i>Escherichia coli</i>	1	0
Bactériémie	3 (17)	2 (33)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0
<i>ERV</i>	1	0
<i>Candida albicans</i>	1	1
<i>Geotrichum</i>	0	1
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	1 (6)	0

Tableau 5 : Explorations microbiologiques et traitements anti-infectieux.

3) Traitement spécifique de l'hémopathie maligne

L'indication de chimiothérapie en urgence a été portée sur la présence de manifestations cliniques rapportées à l'hémopathie maligne sous-jacente : syndrome de lyse, syndrome hémophagocytaire, compression tumorale, atteinte pulmonaire spécifique ou CIVD ([tableau 6](#)).

La chimiothérapie a été initiée précocement, souvent dans les 24 premières heures de prise en charge en réanimation. Tous les patients ont par ailleurs reçu une corticothérapie systémique à fortes doses ($\geq 1\text{mg/kg}$ de prednisone ou méthylprednisolone). Les régimes de chimiothérapie utilisés étaient essentiellement basés sur la classique combinaison du CHOP (cyclophosphamide – adriamycine- vincristine-prednisone) pour les lymphomes ou la maladie de Castleman, et sur l'association anthracycline-aracytine pour les leucémies aiguës myéloblastiques. Cependant, la plupart des patients ont reçu dans un premier temps une chimiothérapie modifiée d'intensité progressive ou réduite, afin de limiter la lyse cellulaire et d'éviter ainsi une exacerbation incontrôlée des défaillances d'organes : protocoles CHOP atténué sous forme de COP ou de mini-CHOP, introduction première d'étoposide en cas de syndrome hémophagocytaire, cytoréduction par hydroxyurée en cas de leucémie aiguë myéloblastique hyperleucocytaire.

En outre, quelques patients ont nécessité un traitement instrumental adjuvant pour prendre en charge un envahissement local (trois drainages pleuraux, un drainage péricardique, une pose de prothèse oesophagienne).

Prise en charge spécifique de l'hémopathie		
	No. (%)	
	Primaire (n = 17)	Secondaire (n = 6)
Indications de la chimiothérapie		
Syndrome de lyse tumorale	10 (59)	3 (50)
Hémophagocytose histiocytaire	3 (18)	1 (17)
Tumeur compressive ou volumineuse	3 (18)	0
Atteinte pulmonaire tumorale	3 (18)	1 (17)
CIVD	1 (6)	1 (17)
Délai entre admission en réa et chimiothérapie, médiane (IQR), jours	1 (1-4)	2.5 (1-4)
Protocole de chimiothérapie		
CHOP	10 (59)	3 (50)
dont cytoréduction par VP-16 préalable	2 (12)	1 (17)
dont adjonction de rituximab	3 (18)	2 (33)
Anthracycline + cytarabine	2 (12)	2 (33)
Traitements adjuvants		
Drainage pleural	2 (12)	1 (17)
Drainage péricardique	0	1 (17)
Prothèse oesophagienne	1 (6)	0

Tableau 6 : Prise en charge spécifique de l'hémopathie maligne.

4) Traitements symptomatiques

La plupart des patients ont présenté un syndrome de défaillance multiviscérale. Alors que tous les patients ont par définition reçu un support vasopresseur, l'immense majorité d'entre eux a également nécessité la mise en place d'une ventilation invasive (95%) et d'une épuration extra-rénale (91%).

L'évolution individuelle des patients en réanimation est détaillée dans les annexes 5 et 6.

L'évolution des défaillances d'organes et plus spécifiquement de la défaillance circulatoire au décours de l'introduction de chimiothérapie a été évaluée par l'évolution du score mSOFA et de sa composante hémodynamique. Les résultats sont montrés dans les **figures 2 et 3**.

Pour les patients présentant un choc primaire précédant l'introduction de chimiothérapie, sept sont décédés rapidement (avant J10) de défaillance multi-viscérale non contrôlée. Pour les autres, l'administration de la chimiothérapie a été suivie d'une amélioration rapide des défaillances manifestée par une diminution du score mSOFA global, et notamment une

amélioration circulatoire permettant un sevrage des catécholamines à 72h pour 41% des patients.

Alors que 10 patients présentaient un syndrome de lyse spontané, quatre patients ont développé un syndrome de lyse induit par la chimiothérapie.

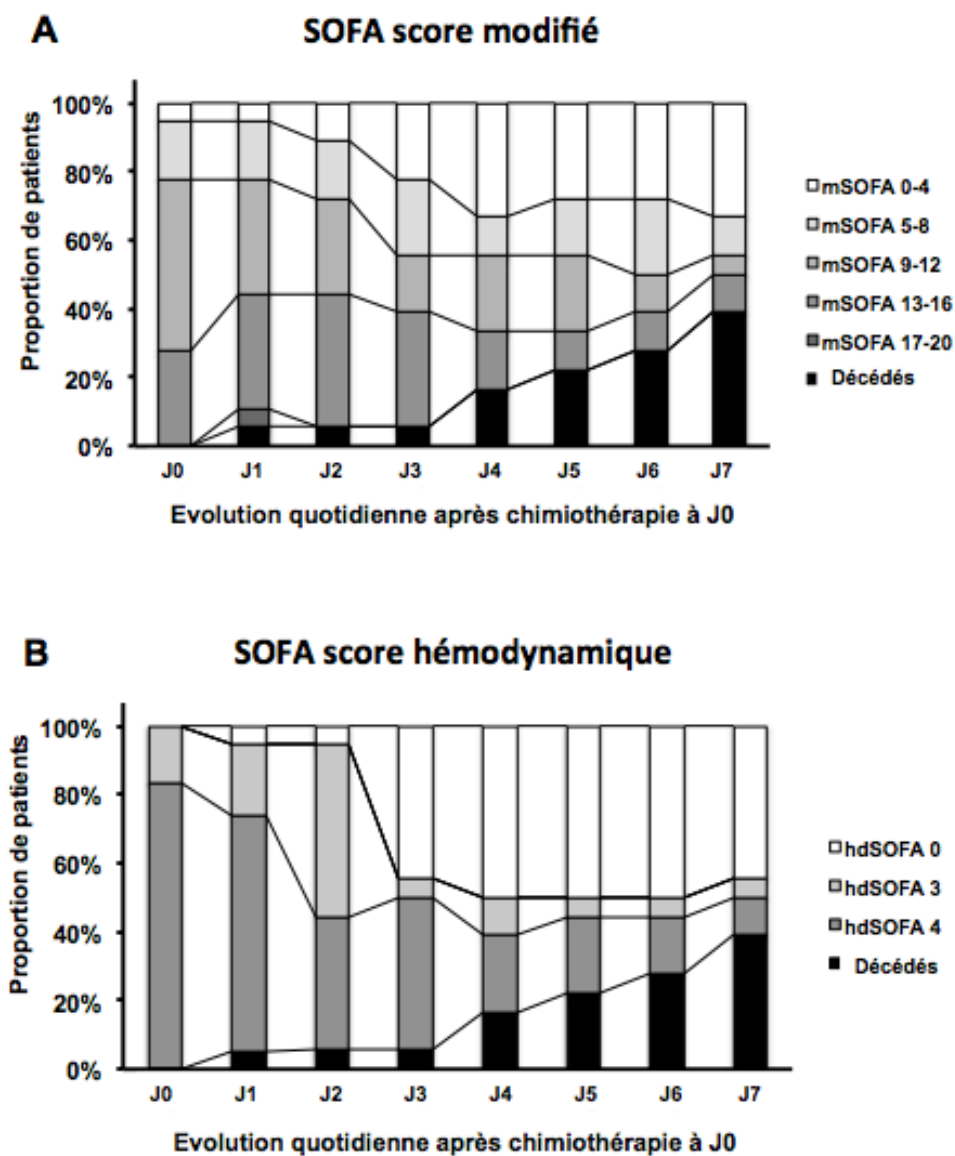
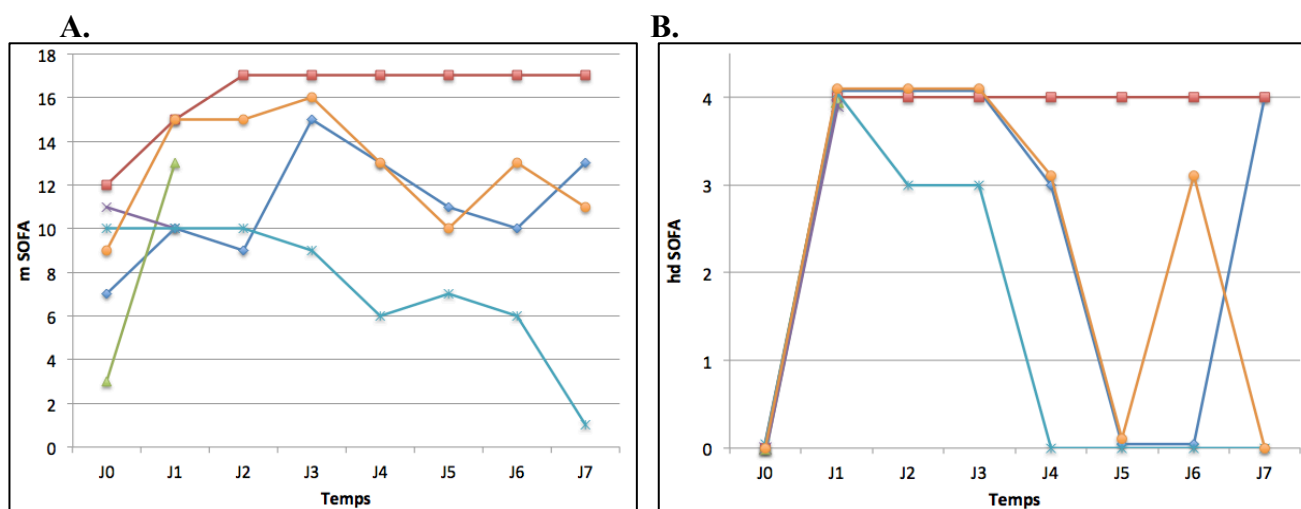


Figure 2 : Evolution des défaillances d'organes des patients avec choc primaire.

Evolution du SOFA score modifié (A) et de sa composante hémodynamique (B) dans les 7 jours après administration de la chimiothérapie (J0).

Chez les patients présentant un état de choc secondaire, il existe par définition une exacerbation des défaillances d'organes dans les 48 à 72 premières heures au décours de la chimiothérapie, qui a abouti au décès de deux patients. En revanche, l'évolution a été par la suite favorable chez trois patients avec une amélioration progressive des défaillances et sevrage des catécholamines à J5 chez deux patients. Deux patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale spontané ou chimio-induit.



Figures 3 : Evolution des défaillances d'organes des patients avec choc secondaire.

Evolution du SOFA score modifié (A) et de sa composante hémodynamique (B) dans les 7 jours après administration de la chimiothérapie (J0).

5) Pronostic des patients

Seuls quatre patients avec choc primaire et un patient avec choc secondaire sont sortis vivants de réanimation. Le décès faisait suite à une décision de limitations des thérapeutiques actives pour 29% des patients avec un choc primaire et 67% des patients avec choc secondaire.

Les courbes de survie, lors du séjour en réanimation, sont reportées dans la **figure 4**.

Pour les chocs primaires, les décès survenant avant le dixième jour sont uniquement dus à des complications de l'hémopathie (syndrome de lyse, atteintes pulmonaires, décharge

cytokinique) qui se compliquent de défaillance multi-viscérale. Par la suite, la moitié des décès survient sur une complication infectieuse, et l'autre moitié des décès est en lien avec l'hémopathie : syndrome de lyse, SAM ou séquelles neurologiques.

Pour les états de choc secondaires, les deux décès précoces sont dus aux complications de la chimiothérapie : état de choc cytokinique et syndrome de lyse compliqué de syndrome de défaillance multiviscérale. Pour les trois décès tardifs, la cause est septique pour deux des trois patients.

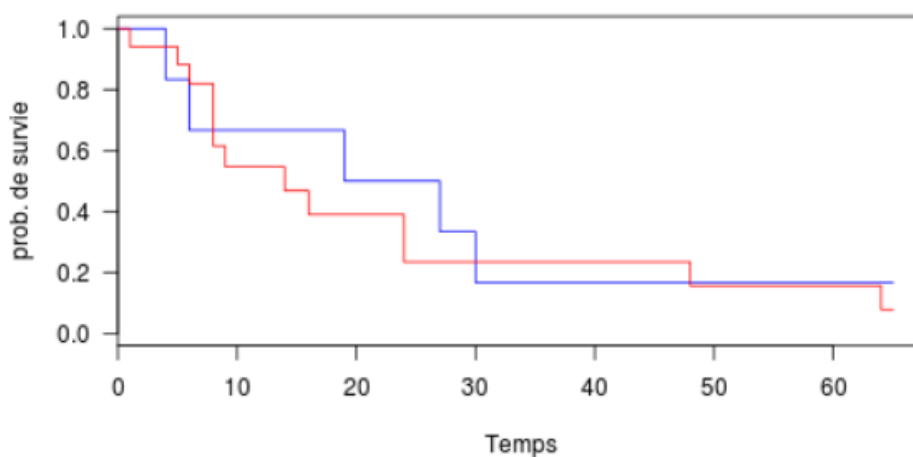


Figure 4 : Courbes de survie des états de choc primaires (en rouge) et secondaires (en bleu).

Quatre patients sont sortis vivants de l'hôpital dont trois étaient vivants à deux ans. Deux d'entre eux (un dans chaque groupe) étaient toujours en rémission complète à deux ans.

IV- Discussion

Nous rapportons ici une série monocentrique originale de patients ayant présenté une défaillance circulatoire considérée comme spécifique dans le cadre d'hémopathies malignes au diagnostic ou en rechute. Il s'agit d'une complication inhabituelle, grevée d'un pronostic sombre qui pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques particuliers, notamment liés au diagnostic différentiel délicat avec un choc septique.

1) Physiopathologie de la défaillance circulatoire spécifique

Plusieurs mécanismes pourraient conduire à une défaillance circulatoire dans le cadre d'une hémopathie maligne.

Tout d'abord, la sécrétion tumorale de molécules d'adhésion provoque une migration transendothéliale des leucocytes circulants avec un réarrangement transitoire de la barrière endothéliale, engendrant un syndrome de perméabilité vasculaire avec passage de protéines et de molécules osmotiques à l'origine d'hypotension, œdème et anasarque.

Par ailleurs, le relargage tumoral d'éléments pro-inflammatoires peut contribuer à cette défaillance circulatoire. On retrouve parmi eux les métabolites inflammatoires de l'acide arachidonique comme les leucotriènes (8) ou les cytokines sécrétées par la tumeur elle-même. Ainsi, la sécrétion d'IL-6 par les cellules tumorales de maladie de Castleman multicentrique a déjà été démontrée (35), ainsi que pour les cellules de Reed-Sternberg et les différentes cellules du lymphome de Hodgkin (36)(37). Quant aux blastes des leucémies aiguës myéloblastiques, ils produisent de l'IL-1 β pro-inflammatoire stimulant la sécrétion de GM-CSF et G-CSF par l'endothélium, permettant une régulation autocrine positive de la sécrétion des facteurs de croissance (38)(39).

Les DAMPs (*damage-associated molecular patterns*) sont également des molécules pro-inflammatoires relarguées en continu lors des nécroses des cellules tumorales et en forte quantité lors des syndromes de lyse. Ces DAMPs, par similitude aux PAMPs (*pathogene-associated molecular patterns*) d'origine bactérienne (40)(41) sont reconnus par des

récepteurs communs aux PAMPs, les PRR (*pattern-recognition receptors*), incluant les Toll-like récepteurs. Ils induisent une activation du système immunitaire inné (42), par le biais de protéines ancrées dans la membrane des cellules immunitaires et de cascades de phosphorylation, activant des facteurs de transcription nucléaires à l'origine de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (42). Ils sont donc à l'origine d'une réponse inflammatoire stérile (43)(44). Du fait de l'utilisation des mêmes récepteurs (TLR4 sur la membrane ou TLR9 en intra-cellulaire) qu'une lésion bactérienne, la présentation clinique de ces chocs « sepsis-like » est similaire (45). On retrouve plusieurs types de DAMPs. A partir de la matrice extra-cellulaire, on retrouve de l'acide hyaluronique ou de l'héparane sulfate. Quant aux DAMPs intra-cellulaires, ils peuvent être cytosoliques (ATP, acide urique (46), protéines diverses nucléaires ou cytosoliques) ou mitochondriaux. Par exemple, l'injection de DAMPs mitochondriaux à des rats provoque rapidement une atteinte inflammatoire pulmonaire avec infiltration de neutrophiles et sécrétions de cytokines inflammatoires (40).

Parmi les DAMPs mitochondriaux, on retrouve les N-formyl peptides. Les 13 protéines synthétisées à partir de l'ADN mitochondrial comportent toutes un groupe N-formyl au début de leur séquence d'acides aminés, tout comme les protéines bactériennes (40)(47). Ce groupe a un fort pouvoir chimioattractant et une haute affinité pour le récepteur Formyl Peptide Receptor-1 (FPR-1), exprimé à la surface des neutrophiles, des monocytes et des cellules musculaires lisses vasculaires, induisant un chimiotactisme cellulaire, la production de dérivés actifs de l'oxygène, l'induction de la NO-synthase et l'augmentation de calcium à l'origine d'une vasodilatation, d'une inflammation locale et systémique avec hypotension et état de choc (47). D'un point de vue expérimental, l'injection de F-MIT chez les rats est à l'origine d'une défaillance cardiovasculaire dose-dépendante avec libération de NO et histamine, ainsi qu'une hyperthermie, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une coagulopathie (47).

Parmi les DAMPs mitochondriaux, on retrouve également l'ADN mitochondrial (40)(44) reconnu par le récepteur Toll-like 9. Celui-ci reconnaît l'ADN bactérien et, par ses

similitudes, l'ADN mitochondrial par sa forme circulaire et sa composition avec des segments d'ADN CpG (cytosine-phosphate-guanine) non méthylés. La stimulation de ce récepteur entraîne la synthèse de cytokines pro-inflammatoires au niveau des polynucléaires neutrophiles. Ce récepteur est aussi exprimé dans les cellules immunitaires, endothéliales et musculaires lisses vasculaires. L'action entre F-MIT et ADN mitochondrial est synergique dans la stimulation de la sécrétion des interleukines pro-inflammatoires (40). Une autre molécule active est l'ATP mitochondrial. Sa liaison aux récepteurs P2X et P2Y des cellules endothéliales permet le clivage de la procaspase-1 et la maturation de l'IL-1 β . Cet ATP mitochondrial conduit aussi à la libération d'IL-6 et IL-8. Les cytochromes C libérés de la mitochondrie sont également reconnus par ces récepteurs.

D'autres protéines participent à la défaillance circulatoire en contexte d'hémopathie maligne. Les protéines destinées à être sécrétées à l'extérieur de la cellule et présentant une séquence N-terminale, nommée séquence leader, passent lors de leur synthèse par le réticulum endoplasmique, afin de les rendre plus stables dans le milieu extra-cellulaire, qui est plus oxydant que le milieu intra-cellulaire. Cette stabilité est assurée par la transformation du groupe sulfhydryle en groupe disulphydryle, évitant une oxydation (et donc une inactivation) trop rapide dans le milieu extra-cellulaire (45). Mais, certaines protéines biologiquement actives dans le milieu extra-cellulaire évitent le passage par le réticulum endoplasmique par manque de la séquence leader. Elles sont nommées LSP, *leaderless secretory proteins*. Il s'agit par exemple de l'interleukine-1 β , de l'IL-16 ou de l'IL-18. Ces LSP sont essentiellement des médiateurs de l'inflammation ou de la réponse immunitaire. L'oxydation rapide de ces LSP en milieu extra-cellulaire limite la propagation de l'inflammation dans le temps et l'espace. Dans le cas d'une tumeur, les morts cellulaires par nécrose relarguent des éléments réducteurs du cytoplasme en grande quantité dans l'environnement extra-cellulaire, le rendant plus réducteur. Cela est associé à une sur-sécrétion fréquente des LSP par les cellules tumorales. Ainsi, l'abondance de LSP relarguées dans un milieu extra-cellulaire devenu réducteur peut pérenniser l'inflammation.

2) Implications cliniques

La difficulté majeure de cette défaillance circulatoire spécifique réside dans le diagnostic différentiel avec un état de choc de cause alternative, notamment avec le choc septique dans le contexte de patients présentant des infections documentées ou suspectées. L'expérience clinique est certainement un élément décisionnel majeur en l'absence de tests diagnostiques formels, mais il est important de souligner qu'une infection sous-jacente ne doit pas contre-indiquer ou retarder la chimiothérapie si l'état de choc n'est manifestement pas expliqué par celle-ci. La prise en charge de ces patients d'hématologie doit donc être effectuée au mieux dans des centres experts.

Les patients de réanimation présentent des IMC variables, parfois extrêmes, des défaillances rénale, cardiaque ou hépatique, parfois des circulations extra-corporelles (épuración extra-rénale voire ECMO) et des variations d'albuminémie qui induisent des modifications des volumes de distribution. Ils sont donc particulièrement vulnérables aux toxicités des chimiothérapies, posant la question de l'adaptation des posologies des chimiothérapies dans cette population (12). L'absence d'étude pharmacocinétique sur les chimiothérapies en réanimation ne permet pas d'adaptation réellement raisonnée, et demeure encore très empirique. Néanmoins, les travaux du groupe ICAR sur la pharmacocinétique et la dialysance des chimiothérapies au cours de l'insuffisance rénale chronique peuvent fournir des informations utiles, mais dont la pertinence dans l'insuffisance rénale aiguë en réanimation pose néanmoins question en l'absence d'évaluation formelle (48)(49).

L'importante mortalité retrouvée dans notre étude, notamment si la maladie hématologique est en progression ou en rechute, est en accord avec les résultats de précédentes études retrouvant comme facteurs de mauvais pronostic : ventilation mécanique, vasopresseur, épuración extra-rénale, et défaillance multi-viscérale (30). La sévérité du pronostic pose la

question de la pertinence de thérapeutiques invasives de réanimation pour ces patients. Malgré tout, une telle prise en charge permet la survie prolongée en rémission de quelques patients. Il semble donc licite d'admettre ces patients en réanimation où pourront être réalisées les explorations diagnostiques appropriées et la mise en route d'un traitement spécifique, puis de rediscuter de la pertinence de poursuivre les thérapeutiques actives si l'évolution est défavorable. Il faut probablement se baser sur les critères de choix habituellement utilisés pour admettre un patient d'hématologie en réanimation, en s'intéressant à l'état général du patient avec par exemple l'état fonctionnel préalable à la complication aiguë (performans status) et les options thérapeutiques de la maladie sous-jacente, qu'elle soit inaugurale ou en rechute.

On peut noter l'absence d'analyse concernant la qualité de vie des patients survivants. Dans une précédente étude concernant la prise en charge des hémopathies malignes en réanimation, la qualité de vie des survivants avait été étudiée à J90 (30). Elle retrouvait 20% de patients estimant leur santé mentale ou physique comme altérée depuis leur passage en réanimation. Ici, la faible proportion de survivants n'aurait pas permis de conclure ni de généraliser. Nous avons décidé de prendre l'évolution du score SOFA comme critère de jugement principal qui reflète la réponse au traitement à court terme. Celui-ci ne reflète pas le devenir des patients ni l'évolution de la néoplasie. Mais le nombre limité de patient ne nous aurait pas permis d'utiliser la mortalité, le pronostic à long terme ou la qualité de vie comme critère.

Enfin, même si cela sort du cadre strict de cette étude, il convient de rappeler que diverses thérapeutiques utilisées en hématologie sont susceptibles de se compliquer de syndromes sepsis-like, sous la forme de réactions anaphylactoïdes lors de la perfusion d'anticorps monoclonaux, de syndrome de différenciation au cours des LAM3 traitées par ATRA ou trioxyde d'arsenic, ou de diverses complications des greffes de cellules souches hématopoïétiques (syndrome d'obstruction sinusoidale, syndrome de prise de greffe, GVH).

Des thérapies cellulaires innovantes telles que les cellules CAR-T sont responsables de nouveaux spectres de toxicité. Ces thérapeutiques à vocation immunostimulantes aboutissent fréquemment à des réponses inflammatoires majeures sous la forme de syndrome de relargage cytokinique responsables de défaillances d'organes, notamment circulatoires et neurologiques (17). La prise en charge en réanimation s'inscrit alors comme un élément essentiel dans la prise en charge de ces patients, et sur le plan collectif pour décrire les risques de ces nouvelles thérapeutiques.

3) Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, réalisée dans un centre à gros volume d'onco-hématologie. Nous n'avons inclus que des patients identifiés par la pharmacie de l'hôpital après avoir reçu de la chimiothérapie en réanimation. Mais il est très probable que des patients ayant reçu la chimiothérapie avant l'admission en réanimation aient été manqués par cette stratégie.

En outre, nous avons restreint le critère hémodynamique aux patients ayant nécessité un traitement par vasopresseurs, sans pouvoir identifier des patients ayant présenté une défaillance circulatoire moins sévère répondant à une expansion volémique simple.

Enfin, la petite taille de notre population ne permet pas de faire des statistiques autres que descriptives, et ne permet pas une étude analytique fiable.

V- Conclusion

Notre étude est la première à s'intéresser particulièrement à la défaillance circulatoire spécifique des hémopathies malignes, complication peu fréquente mais grave, et à l'impact de la chimiothérapie sur celle-ci. Nous avons souligné l'importance d'évoquer l'origine néoplasique dans les tableaux d'allure septique pour pouvoir débiter rapidement un traitement spécifique par chimiothérapie en plus du traitement antibiotique, et ce, même chez des patients infectés ou colonisés. En tout état de cause, le pronostic est conditionné par une coopération étroite entre hématologue et réanimateur, essentielle pour définir rapidement les investigations diagnostiques pertinentes et initier les thérapeutiques appropriées. Le pronostic globalement sombre de cette entité nécessite certainement une réévaluation régulière des bénéfices escomptés de la réanimation.

Bibliographie

1. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* mai 2010;149(4):578-86.
2. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 12 mai 2011;364(19):1844-54.
3. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med.* 15 avr 2004;116(8):546-54.
4. Hijiya N, Metzger ML, Pounds S, Schmidt JE, Razzouk BI, Rubnitz JE, et al. Severe cardiopulmonary complications consistent with systemic inflammatory response syndrome caused by leukemia cell lysis in childhood acute myelomonocytic or monocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* janv 2005;44(1):63-9.
5. Dombret H, Hunault M, Faucher C, Dombret MC, Degos L. Acute lysis pneumopathy after chemotherapy for acute myelomonocytic leukemia with abnormal marrow eosinophils. *Cancer.* 15 mars 1992;69(6):1356-61.
6. Suzuki T, Takeuchi M, Saeki H, Yamazaki S, Koga H, Abe D, et al. Super-acute onset of tumor lysis syndrome accompanied by hypercytokinemia during treatment of Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy. *Clin Ther.* mars 2010;32(3):527-31.
7. Montalban C, Liaño F, Aguilera A. Tumour lysis syndrome after treatment of chronic lymphocytic leukaemia with fludarabine. *Postgrad Med J.* sept 1994;70(827):651-2.
8. Soares M, Feres GA, Salluh JIF. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* mai 2009;64(5):479-81.
9. Coutinho AK, de O Santos M, Pinczowski H, Feher O, del Giglio A. Tumor lysis syndrome in a case of chronic lymphocytic leukemia induced by high-dose corticosteroids. *Am J Hematol.* janv 1997;54(1):85-6.
10. Chubb EA, Maloney D, Farley-Hills E. Tumour lysis syndrome: an unusual presentation. *Anaesthesia.* oct 2010;65(10):1031-3.
11. Zhang G-F, Duan M-L, Zhou Z-Q, Yang J-J, Peng YG. Intraoperative tumor lysis-induced fatal hyperkalemia. *J Anesth.* déc 2012;26(6):945-6.
12. Moors I, Pène F, Lengline É, Benoit D. Urgent chemotherapy in hematological patients in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* déc 2015;21(6):559-68.
13. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* juill 2008;34(7):1177-87.
14. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* oct 2010;36(10):1695-702.
15. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, de Miranda S, Galicier L, Raffoux E, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med.* nov 2005;33(11):2488-93.
16. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2007;48(2):124-31.
17. Gribble EJ, Sivakumar PV, Ponce RA, Hughes SD. Toxicity as a result of immunostimulation by biologics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* avr 2007;3(2):209-34.

18. Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, Offner FC, Boterberg T, De Cock CA, et al. Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* janv 2006;32(1):93-9.
19. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).* sept 2014;66(9):2613-20.
20. Ramachandran S, Zaidi F, Aggarwal A, Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis.* mai 2017;64:53-7.
21. Dumas G, Merceron S, Zafrani L, Canet E, Lemiale V, Kouatchet A, et al. [Hyperviscosity syndrome]. *Rev Med Interne.* sept 2015;36(9):588-95.
22. Dumas G, Gabarre P, Bigé N, Maury E. Hyperviscosity syndrome. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1151-2.
23. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood.* 8 mars 2012;119(10):2205-8.
24. Moreau A-S, Lengline E, Seguin A, Lemiale V, Canet E, Raffoux E, et al. Respiratory events at the earliest phase of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* nov 2014;55(11):2556-63.
25. Staudinger T, Pène F. Current insights into severe sepsis in cancer patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* déc 2014;26(4):335-8.
26. Azoulay E, Pène F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M, et al. Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev.* nov 2015;29(6):359-67.
27. Azoulay E, Soares M, Darmon M, Benoit D, Pastores S, Afessa B. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care.* 23 mars 2011;1(1):5.
28. Song J-U, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Jung CW, et al. Risk factors to predict outcome in critically ill cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Support Care Cancer.* avr 2011;19(4):491-5.
29. Zerbib Y, Rabbat A, Fartoukh M, Bigé N, Andréjak C, Mayaux J, et al. Urgent Chemotherapy for Life-Threatening Complications Related to Solid Neoplasms. *Crit Care Med.* juill 2017;45(7):e640-8.
30. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol.* 1 août 2013;31(22):2810-8.
31. Algrin C, Faguer S, Lemiale V, Lengliné E, Boutboul D, Amorim S, et al. Outcomes after intensive care unit admission of patients with newly diagnosed lymphoma. *Leuk Lymphoma.* mai 2015;56(5):1240-5.
32. Wohlfarth P, Staudinger T, Sperr WR, Bojic A, Robak O, Hermann A, et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Ann Hematol.* oct 2014;93(10):1629-36.
33. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury.* déc 2007;38(12):1336-45.
34. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.* mai 2009;37(5):1649-54.
35. Jücker M, Abts H, Li W, Schindler R, Merz H, Günther A, et al. Expression of interleukin-6 and interleukin-6 receptor in Hodgkin's disease. *Blood.* 1 juin

1991;77(11):2413-8.

36. Hsu SM, Xie SS, Hsu PL, Waldron JA. Interleukin-6, but not interleukin-4, is expressed by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease with or without histologic features of Castleman's disease. *Am J Pathol.* juill 1992;141(1):129-38.
37. Cattaruzza L, Gloghini A, Olivo K, Di Francia R, Lorenzon D, De Filippi R, et al. Functional coexpression of Interleukin (IL)-7 and its receptor (IL-7R) on Hodgkin and Reed-Sternberg cells: Involvement of IL-7 in tumor cell growth and microenvironmental interactions of Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer.* 1 sept 2009;125(5):1092-101.
38. Rodriguez-Cimadevilla JC, Beauchemin V, Villeneuve L, Letendre F, Shaw A, Hoang T. Coordinate secretion of interleukin-1 beta and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by the blast cells of acute myeloblastic leukemia: role of interleukin-1 as an endogenous inducer. *Blood.* 15 oct 1990;76(8):1481-9.
39. Griffin JD, Rambaldi A, Vellenga E, Young DC, Ostapovicz D, Cannistra SA. Secretion of interleukin-1 by acute myeloblastic leukemia cells in vitro induces endothelial cells to secrete colony stimulating factors. *Blood.* oct 1987;70(4):1218-21.
40. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 4 mars 2010;464(7285):104-7.
41. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet.* 1 janv 2005;365(9453):63-78.
42. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol.* 1 oct 2004;500(1-3):399-411.
43. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:991-1045.
44. Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, Spitler K, Goulopoulou S, Webb RC, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function. *Eur Heart J.* mai 2014;35(18):1172-7.
45. Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol.* oct 2007;28(10):429-36.
46. Sánchez-Lozada LG, Nakagawa T, Kang D-H, Feig DI, Franco M, Johnson RJ, et al. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* janv 2006;15(1):30-3.
47. Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, Goulopoulou S, Webb RC. Mitochondrial N-formyl peptides induce cardiovascular collapse and sepsis-like syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1 avr 2015;308(7):H768-777.
48. Janus N, Launay-Vacher V, Deray G, Thyss A, Thariat J. [Management of chemotherapy in hemodialysis patients]. *Bull Cancer.* 1 mars 2012;99(3):371-80.
49. Janus N, Launay-Vacher V. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for cancer patients undergoing hemodialysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* juin 2017;13(6):617-23.

Annexes

Annexe 1 : Caractéristiques initiales des 17 patients avec choc primaire.

Annexe 2 : Caractéristiques initiales des 6 patients avec choc secondaire.

Annexe 3 : Avancement de la maladie hématologique des 17 patients avec choc primaire.

Annexe 4 : Avancement de la maladie hématologique des 6 patients en choc secondaire.

Annexe 5 : Evolution en réanimation des 17 patients avec chocs primaires.

Annexe 6 : Evolution en réanimation des 6 patients avec chocs secondaires.

Annexe 7 : Article tiré de cette étude et publié en mai 2018 dans *Critical Care Medicine*.

Annexe 1 : Caractéristiques initiales des 17 patients avec choc primaire.

Caractéristiques du patient				Caractéristiques à l'admission															
N°	Age	Sexe	Charl-son*	Hémapathie	De novo	SAPS II	SOFA	Motif réa	Antibiotiques débrutés ou poursuivis	Fièvre	Anémie	g/dL	Hyper-GB	Hypo-GB	G/L	Thrombo-pénie	G/L	Créatinine μmol/L	LDH (xN)
1	79	F	0	LLC		47	8	DRA	Tiénam, Rova, Amiklin, Bactrim Neutrophiles, G/L 4,2	◆	◆	8,2	◆	◆	420	◆	43	125	14,7
2	53	M	1	LB grandes cellules	◆	69	17	Etat de choc	Tazo, Rova, Amiklin 5,57	◆	◆	9,2	◆	◆	16	◆	85	288	30
3	78	F	0	LT angio-immunoblastique	◆	47	6	Neuro	Tazo, Vanco 42	◆	◆	10,6	◆	◆	54,8	◆	82	91	5,1
4	76	M	0	LB grandes cellules	◆	68	6	Neuro	Tazo 2,76	◆	◆	10,7	◆	◆	5,6	◆	95	124	15,1
5	58	F	1	LB endo-vasculaire	◆	41	10	DRA	Tazo 6,91	◆	◆	10,6	◆	◆	7,7	◆	43	34	9,8
6	79	M	6	LLC-> Richter : LB grandes cellules		62	11	DRA	Tazo, Rova 19,54	◆	◆	6,5	◆	◆	359	◆	181	223	2,7
7	57	F	0	LT à grands lymphocytes		40	5	Etat de choc	Tazo, Amiklin, Bactrim 5,97	◆	◆	7,2	◆	◆	33,1	◆	71	40	77,1
8	64	M	1	LAM monocyttaire	◆	50	11	DRA	Tazo, Teicoplanine 2,28	◆	◆	7,8	◆	◆	56	◆	71	214	8,5
9	70	M	3	Castleman		71	11	Etat de choc	Tazo 3,5	◆	◆	8,7	◆	◆	1,4	◆	4	330	5,9
10	62	F	0	LAM myélo-monocyttaire	◆	45	9	DRA	Tiénam, Ciflox, Bactrim 1,43	◆	◆	7,3	◆	◆	17,6	◆	16	40	n.a.
11	82	F	0	LB grandes cellules	◆	45	8	Etat de choc	Tazo, Vanco, Amiklin 5,55	◆	◆	12,4	◆	◆	4,7	◆	81	98	1,6
12	68	F	1	LB grandes cellules	◆	36	8	Etat de choc	Tazo, Amiklin Urinaire (E.Coli) 1,13	◆	◆	7,4	◆	◆	1,7	◆	29	58	10,4
13	56	M	2	LB folliculaire	◆	37	2	Syndrome de lyse majeur	Tazo, Vanco, Genta 15,65	◆	◆	11,2	◆	◆	18,2	◆	65	64	7
14	19	F	0	anaplasique à grandes cellules	◆	56	8	IRNA AEG	Claforan, Genta Urinaire (E.Coli) 1,07	◆	◆	10,6	◆	◆	16,1	◆	21	160	n.a.
15	55	F	3	lymphocytaire		65	12	IRNA	Méropénème Aspergille pulm. invasive, traitée Non calculable, neutropénie Tiénam, Amiklin	◆	◆	6,7	◆	◆	0,2	◆	38	257	1,7
16	55	M	7	Castleman	◆	70	8	DRA	0,67	◆	◆	7,5	◆	◆	10,2	◆	12	80	1,7
17	68	M	2	L indéterminé**	◆	95	14	IRNA Neuro	Tiénam, Amiklin 3,5	◆	◆	9,4	◆	◆	8,7	◆	93	614	49

* score de Charlson modifié, avec retrait des items « leucémie » et « lymphome »

** Patient décédé à 24h donc explorations concernant le lymphome non réalisées

Légende : LB = lymphome B ; LT = lymphome T ; xN = nombre de fois la valeur normale

Annexe 2 : Caractéristiques initiales des 6 patients avec choc secondaire.

Caractéristiques du patient		Caractéristiques à l'admission																			
N°	Age	Sexe	Charl-son*	Hémapathie	De novo	SAPS II	SOFA	Motif réa	Antibiotiques débutés ou poursuivis	Infection concomitante	Neutrophiles, G/L	Fièvre	Anémie	g/dL	Hyper-GB	Hypo-GB	G/L	Thrombo-pénie	G/L	Créati-nine μmol/L	LDH (xN)
1	63	F	0	LAM avec caryotype complexe		60	8	DRA	Tazo, Genta	Antigénémie asperg. positive	0,76	◆	◆	7.1	◆	◆	1.9	◆	55	75	1,6
2	72	M	0	LB grandes cellules	◆	65	11	Etat de choc DRA	Tazo, Amiklin		3,74	◆		13.7			7.8	◆	52	160	7,1
3	38	F	0	LT anaplasique	◆	35	4	Suspicion de SAM	Claforan, Flagyl		6.7	◆	◆	8.6			7.7	◆	63	66	8
4	76	M	0	Hodgkin séro-nodulaire		41	7	IRNA CIVD	Tazo		4.63	◆	◆	10.2			6.4	◆	49	175	2,4
5	72	M	0	LB grandes cellules		41	7	Neuro Hyper-calcémie	Tazo		4.99	◆		14.3			7.8	◆	103	154	1,2
6	65	M	1	LAM monocytaire sur LMIMC		43	12	DRA	Tazo, Rova		4.96	◆	◆	9.6	◆	◆	84	◆	20	346	16

* score de Charlson modifié, avec retrait des items « leucémie » et « lymphome »

Légende : LB = lymphome B ; LT = lymphome T ; xN = nombre de fois la valeur normale

Annexe 3 : Stade de la maladie hématologique des 17 patients avec choc primaire.

N°	Hémopathie	Stade	Envahissement d'organes									
			Moelle	Os	Poumons Plèvre	Foie	Rate	Cerveau	GG sus- diaph	GG sous- diaph	Abdo	
1	LLC	Binet C			◆							◆
2	LB grandes cellules	Stade IV	◆							◆	◆	
3	LT angio- immunoblastiq	Stade III						◆		◆	◆	
4	LB grandes cellules	Stade IV	◆			◆	◆		◆			
5	LB endo-vasculaire	Stade IV	◆									
6	LLC	Richter						◆		◆	◆	
7	LT à grands lymphocytes	Stade IV	◆			◆	◆					
8	LAM monocytaire	n.a.										
9	Castleman	Stade IV	◆		◆	◆	◆			◆		
10	LAM myélo- monocytaire	n.a.					◆					
11	LB grandes cellules	Stade IV	◆		◆		◆			◆	◆	
12	LB grandes cellules	Stade IV	◆						◆	◆	◆	
13	LB Burkitt	Stade IV	◆		◆		◆					◆
14	LT anaplasique	Stade IV	◆		◆	◆				◆	◆	◆
15	LB lymphocytaire	Richter	◆			◆				◆	◆	
16	Castleman	Stade IV	◆							◆		
17	L indéterminé	Stade IV	◆		◆	◆				◆	◆	

Annexe 4 : Stade de la maladie hématologique des 6 patients avec choc secondaire.

N°	Hémopathie	Stade	Envahissement d'organes									
			Moelle	Os	Poumons Plèvre	Foie	Rate	Cerveau	GG sus- diaph	GG sous- diaph	Abdo	
1	LAM avec caryotype complexe	n.a.			◆							
2	LB grandes cellules	Stade IV				◆						
3	LT anaplasique	Stade IV	◆		◆					◆	◆	
4	Hodgkin sléro- nodulaire	Stade IV		◆		◆						
5	LB grandes cellules	Stade IV	◆	◆	◆	◆						
6	LAM monocytaire sur LMMC	n.a.			◆							

Annexe 5 : Evolution en réanimation des 17 patients avec chocs primaires.

N°	Evolution				HLH				Syndrome de lyse				Traitements entrepris				Survie				
	VM	EER	Pic LDH (xN)	Histo HLH	Ferritine $\mu\text{mol/L}$	Triglycérides (g/L)	Spléno-méga-ile	Lyse	Spontané	Post-chimio	Chimiothérapie	Adaptation	Début chimio (jours)	Traitements adjuvants	Durée réa (jours)	Réa	Hôpital	6 mois	1 an	Cause du décès	LATA
1	◆	◆	23,1	n.a.	n.a.	n.a.	◆	◆	◆	◆	CHOP	3	Lymphophrèse	6	◆	◆	◆	◆	◆	Pneumopathie de lyse SDMV	◆
2	◆	◆	30,2	◆	984	4,7	◆	◆	◆	◆	COP	1		8	◆	◆	◆	◆	Pneumopathie de lyse SDMV	◆	
3	◆	◆	17,9	◆	607	2	◆	◆	◆	◆	CHOP	3	mini-CHOP	24	◆	◆	◆	◆	SDMV en contexte de SAM	◆	
4	◆	◆	44,7	◆	2716	n.a.	◆	◆	◆	◆	R-CHOP	2		48	◆	◆	◆	◆	Neuro	◆	
5	◆	◆	23	◆	327000	2,04	◆	◆	◆	◆	VP16 puis R-CHOP	1		4	◆	◆	◆	◆	SDMV sur syndrome de lyse	◆	
6	◆	◆	9,8	◆	n.a.	n.a.	◆	◆	◆	◆	R + Bendamustine puis R-CHOP	1		8	◆	◆	◆	◆	SDMV cytotinique + cardiogénique	◆	
7	◆	◆	77,1	n.a.	n.a.	n.a.	◆	◆	◆	◆	Carmustine + Cytarabine + VP16 + Melphalan	1		9	◆	◆	◆	◆	Neuro + DRA + nouvel état de choc 15 jours après sortie réa	◆	
8	◆	◆	89,7	◆	n.a.	n.a.	◆	◆	◆	◆	Cytarabine + Idarubicine + Lomustine	1	Cytarabine seule	5	◆	◆	◆	◆	SDMV sur syndrome de lyse	◆	
9	◆	◆	26,9	◆	n.a.	n.a.	◆	◆	◆	◆	Bortezomib + Cyclophosphamide + VP16	4		4	◆	◆	◆	◆	SDMV sur ischémie mésentérique + cytotinique	◆	
10	◆	◆	2,5	◆	774	1,09	◆	◆	◆	◆	Daunorubicine + Cytarabine	5		16	◆	◆	◆	◆	SDMV en contexte de SAM	◆	
11	◆	◆	5	◆	330	2,75	◆	◆	◆	◆	CHOP	1	mini-CHOP	22	◆	◆	◆	◆	n.a.	◆	
12	◆	◆	9,5	◆	10907	3,68	◆	◆	◆	◆	VP16	1		5	◆	◆	◆	◆	Vivante, rémission	◆	
13	◆	◆	12,9	◆	1766	2,81	◆	◆	◆	◆	COP	1	Drain pleural	7	◆	◆	◆	◆	Décès 2 ans après réa, sur progression Burkitt	◆	
14	◆	◆	4,4	◆	766	n.a.	◆	◆	◆	◆	CHOP	6	Chirurgie, drain pleural, prothèse oesophagienne	64	◆	◆	◆	◆	Lésions trachéales non réparables + sepsis non contrôlé à Pyo toto-R	◆	
15	◆	◆	1,8	◆	3087	0,81	◆	◆	◆	◆	VP16 puis CHOP	4		9	◆	◆	◆	◆	Saignement intra- crânien (CIVD)	◆	
16	◆	◆	7,3	◆	7009	2,07	◆	◆	◆	◆	VP16 + R puis... (décès)	1		24	◆	◆	◆	◆	Choc septique SDRA SDMV	◆	
17	◆	◆	n.a.	◆	n.a.	n.a.	◆	◆	◆	◆	COP	1		1	◆	◆	◆	◆	SDMV	◆	

Annexe 6 : Evolution en réanimation des 6 patients avec chocs secondaires.

N°	Evolution				HLH				Syndrome de lyse				Traitements entrepris				Survie					
	VM	EER	Pic LDH (xN)	HLH	Histo	Ferritine $\mu\text{mol/L}$	Triglycérides (g/L)	Spléno-méga-lie	Lyse	Spontané	Post-chimio	Chimiothérapie	Adaptation	Début chimio (jours)	Traitements adjuvants	Durée réa (jours)	Réa	Hôpital	6 mois	1 an	Cause du décès	LATA
1	◆	◆	4,5	◆	◆	n.a.	n.a.	n.a.				Daunorubicine + Cytarabine		7	Drain pleural	30	◆	◆	◆	◆	Choc septique	◆
2	◆	◆	7,1	◆	◆	n.a.	n.a.	◆	n.a.			R-CHOP		1		17	◆	◆	◆	◆	SDMV sur syndrome de lyse	◆
3	◆	◆	42,3	◆	◆	67283	1,02	◆				R-CHOP + VP-16		4	Drain péricardique	4	◆	◆	◆	◆	SDMV sur syndrome de lyse	
4	◆	◆	7	◆	◆	37282	3,93	◆				VP-16		4		6	◆	◆	◆	◆	SDMV	◆
5	◆	◆	1,2	◆	◆	770	n.a.	◆	◆	◆	◆	COP	COP avant R-CHOP	1		13	◆	◆	◆	◆	Vivant, rémission	
6	◆	◆	16	◆	◆	n.a.	n.a.	◆	◆	◆	◆	Daunorubicine + Cytarabine		1		19	◆	◆	◆	◆	Choc septique	◆

Urgent Chemotherapy in Sepsis-Like Shock Related to Hematologic Malignancies

Marlène Cherruault, MD¹; Marielle Le Goff, MD^{2,3}; Jérôme Tamburini, MD, PhD^{2,3}; Frédéric Pène, MD, PhD^{1,3}

Objectives: Hematologic malignancies may result in multiple organ involvement including pulmonary and renal dysfunctions, and the less common acute circulatory failure. We herein addressed the outcome of patients with sepsis-like shock related to aggressive hematologic malignancies.

Design: A 10-year (2007–2016) monocenter retrospective study.

Settings: A medical ICU in a tertiary care center.

Patients: Patients with circulatory shock requiring vasopressors and who subsequently received chemotherapy. Shock was presumably related to the underlying malignancy after ruling out an ongoing or new-onset infectious process. The extent and time course of organ failures was assessed by a modified Sequential Organ Failure Assessment score devoid of the platelet component.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: Seventeen patients were included, including 13 with non-Hodgkin lymphoma, two with hyperleukocytic acute myeloid leukemia, and two with "Human Herpes virus 8"-associated multicentric Castleman's disease. The following associated conditions prompted urgent administration of chemotherapy: tumor lysis syndrome ($n = 10$), hemo-

phagocytic lymphohistiocytosis ($n = 3$), compressive bulky tumor ($n = 3$), pulmonary involvement ($n = 3$), and disseminated intravascular coagulation ($n = 1$). Following the initiation of chemotherapy, a number of patients died rapidly from untractable multiple organ failure. In contrast, chemotherapy led to a fast and dramatic improvement in organ failures in early survivors, as shown by the decrease in the modified Sequential Organ Failure Assessment score. However, the overall outcome was poor since only four and three patients could be discharged alive from the ICU and the hospital, and three and two patients remained alive at 6 months and 1 year.

Conclusions: Multiple organ dysfunction syndrome related to hematologic malignancies is associated with a dismal outcome. A chemotherapy trial may provide a fast prognostic assessment of the reversibility of organ failure. (*Crit Care Med* 2018; XX:00–00)

Key Words: chemotherapy; hematologic malignancy; multiple organ dysfunction syndrome; shock

¹Medical intensive care unit, Cochin hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

²Department of Hematology, Cochin hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

³University Paris Descartes, Paris, France.

Dr. Pène is the guarantor of the content of the article, including the data and analysis. Drs. Cherruault and Pène designed the study, collected the data, performed the analysis, and drafted the article. Drs. Goff and Tamburini collected the data, contributed to data interpretation and analysis, and revised the article for important intellectual content.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (<http://journals.lww.com/ccmjournal>).

Presented, in part, at the Congress "Réanimation 2017" of the French Intensive Care Society, Paris, France, January 11–13, 2017.

The authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: frederic.pene@aphp.fr

Copyright © 2018 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000002990

Hematologic malignancies may be responsible for various specific complications and organ failure related to direct or indirect organ involvement, including pulmonary and renal dysfunctions and the less common acute circulatory failure (1–3). An appropriate management of the disorder relies on a comprehensive diagnostic workup for the underlying malignancy as well as for possible associated infections, and eventually the prompt initiation of chemotherapy (4). We herein report a case series of patients with hematologic malignancies who presented with nonseptic shock.

PATIENTS AND METHODS

Patients who received chemotherapy in the ICU were identified through the pharmacy database, and medical charts were individually reviewed to identify patients with circulatory shock requiring vasopressors (norepinephrine or epinephrine) prior to chemotherapy. Shock was presumably related to the underlying malignancy after ruling out an ongoing or new-onset infectious process. Patients with hemorrhagic, cardiogenic, and anaphylactic shock were excluded as well. The extent and time course of organ failures were assessed by a modified

TABLE 1. Baseline Characteristics and Management in the ICU

Characteristics	17 Patients
Male gender, <i>n</i> (%)	8 (47)
Age, yr, mean \pm SD	63.5 \pm 7.6
Performance status before admission, <i>n</i> (%)	
0	15 (88)
2	2 (12)
Hematologic malignancy, <i>n</i> (%)	
Non-Hodgkin lymphoma	13 (76)
Large B-cell lymphoma	6
Low-grade B-cell lymphoma (follicular/lymphocytic/chronic lymphocytic leukemia)	3
T-cell lymphoma	3
Undetermined ^a	1
Multicentric Castleman's disease ^b	2 (12)
Acute myeloid leukemia	2 (12)
Stage, <i>n</i> (%)	
Newly diagnosed	12 (70)
Progression/relapse	5 (30)
Admission Simplified Acute Physiology Score 2 score, points, mean \pm SD	55.5 \pm 8.0
Indications of chemotherapy, <i>n</i> (%)	
Tumor lysis syndrome	10 (59)
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	3 (17)
Compressive bulky tumor	3 (18)
Lung involvement	3 (18)
Disseminated intravascular coagulation	1 (6)
Time from ICU admission to chemotherapy, d, median (interquartile range)	1 (1–4)
Chemotherapy regimens, <i>n</i> (%)	
CHOP based	10 (59)
First-line cyclophosphamide + vincristine + prednisone or low-dose CHOP	6 (35)
First-line etoposide	2 (12)
Adjunctive rituximab (anti-CD20)	2 (12)
Anthracycline + cytarabine based	2 (12)
Miscellaneous	5 (30)
Adjuvant instrumental treatments, <i>n</i> (%)	
Pleural draining	2 (12)
Esophageal prosthesis	1 (6)
General management in the ICU, <i>n</i> (%)	
Vasopressors	17 (100)
Invasive mechanical ventilation	16 (94)
Renal replacement therapy	14 (82)

CHOP = cyclophosphamide + adriamycin + vincristine + prednisone.

^aDiagnosed on the presence of large lymphomatous cells on a cytologic smear from pleural effusion fluid. The diagnosis could not be further histologically confirmed.

^bExamination of ascites fluid and bone marrow aspirates retrieved a low amount of large immunoblastic B cells suggestive of transformation into B-cell lymphoma.

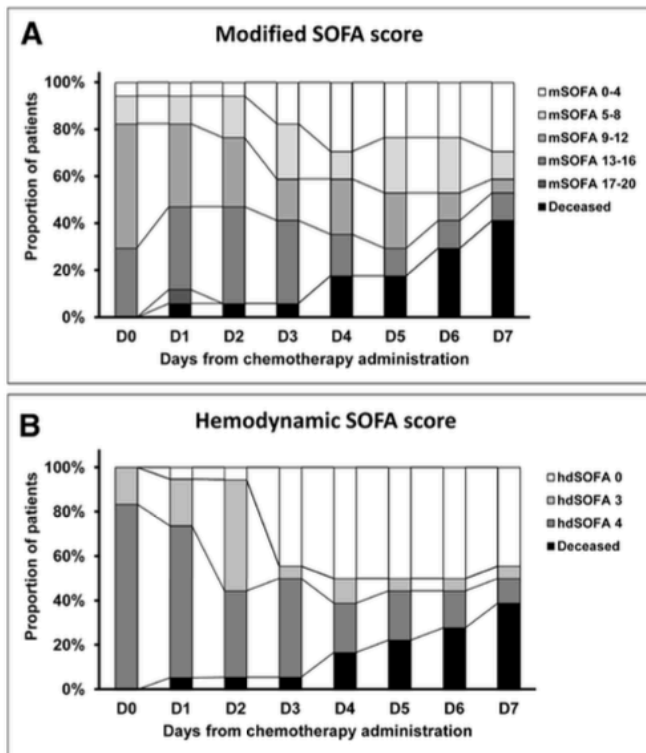


Figure 1. Vital status and time course of the modified SOFA score (mSOFA devoid of the platelet component) (A) and the hemodynamic SOFA component (hdSOFA) (B) in the 17 patients over the first 7 d following chemotherapy administration. D0 accounts for baseline status prior to chemotherapy administration. SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score devoid of the platelet component (5). The diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) relied on the HLH-2004 criteria (6). Outcomes were the in-ICU, in-hospital, 6-month, and 1-year vital status. The study was approved by the ethics committee of the French Intensive Care Society.

RESULTS

Between 2007 and 2016, 17 patients fulfilled the inclusion criteria, including 13 patients with non-Hodgkin lymphoma, two patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia (AML), and two patients with “Human Herpes virus 8”-associated multicentric Castleman’s disease. Of note, cytologic examination of ascites fluid and bone marrow aspirates suggested a transformation of Castleman’s disease into B-cell immunoblastic lymphoma in one patient (Table 1; and Supplementary Table 1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/D279>). The underlying malignancy was newly diagnosed in 12 patients and was progressing or relapsing in five patients. Most patients had extramedullary organ infiltration (liver, $n = 4$; lung, $n = 4$; and pleura, $n = 3$). Shock was generally complicated by a multiple organ dysfunction syndrome with frequent requirements for invasive mechanical ventilation and renal replacement therapy. Fever was present in 10 patients. All patients underwent a diagnostic workup for infections and received broad-spectrum antibiotics. A few patients exhibited

positive microbiological samples in the week prior to chemotherapy, including three patients with positive respiratory samples for whom the diagnosis of pneumonia could not be retained in the absence of pulmonary infiltrates, two patients with urinary tract infections under adapted antibiotic treatment, and one patient with probable invasive aspergillosis who had been treated for 10 days prior to chemotherapy. However, infections under adapted antimicrobials were deemed unlikely to account for sustained clinical deterioration.

The following associated conditions prompted urgent administration of chemotherapy: tumor lysis syndrome ($n = 10$), HLH ($n = 3$), compressive bulky tumor ($n = 3$), pulmonary involvement ($n = 3$), and disseminated intravascular coagulation ($n = 1$). Chemotherapy regimens were most often based on the classical cyclophosphamide + adriamycin + vincristine + prednisone (CHOP) combination in lymphoma and Castleman’s disease, and the anthracycline-cytosine arabinoside combination in AML. However, modified progressive and/or lower intensity chemotherapy regimens were given as initial therapy for most patients, to attempt a controlled reduction in tumor burden while preventing massive cell lysis and further deterioration of organ dysfunction: cyclophosphamide + vincristine + prednisone or low-dose CHOP combinations in lymphoma, etoposide in HLH, and hydroxyurea in hyperleukocytic AML. All patients also received high-dose corticosteroids (≥ 1 mg/kg/d). More intensive full-dose chemotherapy regimens were applied subsequently.

Whereas some patients died early from untractable multiple organ failure, chemotherapy led to a fast and dramatic improvement in organ failure in early survivors, as shown by the decrease in the modified SOFA score (Fig. 1A) including its hemodynamic component (Fig. 1B). However, the overall outcome was poor since only four patients could be discharged alive from the ICU, and only three from the hospital. Three and two patients remained alive at 6 months and 1 year, respectively.

DISCUSSION

Aggressive hematologic malignancies are among the noninfectious conditions that can mimic sepsis in critically ill patients. The distinction between severe sepsis and noninfectious systemic inflammatory response syndrome (SIRS) with or without associated mild infections is of paramount importance in this setting. Critical care physicians taking care of patients with suspected sepsis should keep in mind the possibility of noninfectious SIRS. The main point is probably not to avoid the prescription of antimicrobials, but rather to initiate an appropriate diagnostic workup for noninfectious conditions in this setting. Furthermore, provided an underlying infection is appropriately treated, it should not contraindicate chemotherapy in the presence of an aggressive malignancy responsible for organ failure.

The mechanisms leading to shock may involve an overwhelming production of cytokines by malignant cells and/or activated macrophages, and the massive release of danger signals or cytokines following cell lysis (7–10). Such conditions require

collaborative management by intensivists and hematologists to carry out an appropriate diagnostic workup and initiate urgent treatment and eventually consider referral to an expert center with relevant technical resources. The low rate of treatment success in this setting raises the question of the relevance of chemotherapy in combination with advanced life support and points to the appropriate selection of patients likely to benefit from such salvage treatment. Whereas the patients who received urgent chemotherapy in the ICU could be reliably captured through pharmacy records, we could not identify those, presumably older with impaired functional status and more advanced diseases, who were then declined for ICU admission and/or chemotherapy administration. Patients with newly diagnosed diseases and good functional status prior to the acute complication are likely to be the best candidates for such therapeutic attempts, using short-term time-limited trials of intensive care with early reassessment of organ failure. A chemotherapy trial, often initiated early when all prognostic factors of the malignancy are not yet available, may thus rapidly allow refining the short-term prognostic assessment by identifying the responders with chemotherapy susceptible diseases. Most importantly, dosing and sequence of chemotherapy should take into account the potential for severe tumor lysis syndrome and further exacerbation of organ failure, as well as the risks of enhanced drug toxicity.

REFERENCES

1. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, et al: Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 2005; 33:2488–2493
2. Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, et al: Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2006; 32:93–99
3. Wohlfarth P, Staudinger T, Sperr WR, et al; Arbeitsgruppe für hämato-onkologische Intensivmedizin der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN): Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Ann Hematol* 2014; 93:1629–1636
4. Moors I, Pène F, Lengline É, et al: Urgent chemotherapy in hematological patients in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21:559–568
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–710
6. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al: HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124–131
7. Soares M, Feres GA, Salluh JI: Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64:479–481
8. Créput C, Galicier L, Buyse S, et al: Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1177–1187
9. Nakamura M, Oda S, Sadahiro T, et al: The role of hypercytokinemia in the pathophysiology of tumor lysis syndrome (TLS) and the treatment with continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter (PMMA-CHDF). *Transfus Apher Sci* 2009; 40:41–47
10. Suzuki T, Takeuchi M, Saeki H, et al: Super-acute onset of tumor lysis syndrome accompanied by hypercytokinemia during treatment of Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy. *Clin Ther* 2010; 32:527–531

RÉSUMÉ :

Introduction : Les hémopathies malignes peuvent se compliquer d'une défaillance circulatoire, peu rapportée dans la littérature.

Objectifs : Décrire la présentation clinique, la prise en charge et le pronostic de patients présentant une défaillance circulatoire rapportée à une hémopathie maligne.

Méthodes : Etude rétrospective (2006-2016) monocentrique. Ont été inclus les patients porteurs d'une hémopathie maligne ayant reçu une chimiothérapie en réanimation. La défaillance circulatoire sous vasopresseurs, dont l'étiologie a été rapportée à l'hémopathie après exclusion d'un choc septique, était qualifiée de choc primaire ou secondaire si elle survenait respectivement avant ou après chimiothérapie. Les critères d'évaluation étaient l'évolution des défaillances après chimiothérapie via le score SOFA modifié sans la composante plaquettaire et la survie.

Résultats : 17 patients avec choc primaire et 6 avec choc secondaire ont été inclus, dont la majorité a présenté une défaillance multiviscérale. Dans le choc primaire, la chimiothérapie a été suivie du décès rapide de six patients, mais a permis une amélioration rapide des défaillances d'organes notamment circulatoire chez les autres. Dans le choc secondaire, la chimiothérapie aggravait initialement les défaillances d'organes aboutissant au décès précoce de deux patients. La mortalité en réanimation était élevée à 76% et 83%. Seuls quatre patients sont sortis vivants de l'hôpital, dont deux patients en rémission complète à deux ans.

Conclusion : La défaillance circulatoire spécifique est associée à un pronostic sombre. La chimiothérapie peut permettre une réversibilité rapide des défaillances d'organes.

Title : Circulatory failure due to hematological malignancies

Introduction : Hematological malignancies may induce specific organ failures, including an uncommon acute circulatory failure.

Objectives : To describe the clinical presentation, treatment and prognosis of patients with acute circulatory failure due to hematological malignancies.

Methods : A retrospective (2006-2016) single-center study. Patients with hematological malignancies receiving chemotherapy during their ICU stay were included. Acute circulatory failure was related to hematological malignancies after excluding other etiologies, particularly septic shock. The occurrence of acute circulatory failure before or after chemotherapy defined primary and secondary shocks, respectively. Endpoints were the time course of organ failures following chemotherapy and survival.

Results : Seventeen patients with primary shock and six with secondary shock were included. Almost all of them had multiple organ failure requiring both invasive mechanical ventilation and renal replacement therapy. Following the initiation of chemotherapy, a number of patients with primary shock died rapidly from untractable multiple organ failure. In contrast, chemotherapy led to a fast and dramatic improvement in organ failures in early survivors. In secondary shock, chemotherapy worsened organ failures and resulted in early death of two patients. ICU mortality rates were 76% and 83% respectively. Only four patients were discharged alive from the hospital, two of them remaining in complete remission at two years.

Conclusion : Acute circulatory failure due to hematological malignancies is associated with a dismal prognosis. However, chemotherapy may allow early improvement in organ failures.

MOTS-CLÉS : hémopathie maligne, réanimation, chimiothérapie, état de choc, défaillance multi-viscérale

KEY-WORDS : hematological malignancies, ICU, chemotherapy, shock, multiple organ failures

**Thèse réalisée dans le service de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital Cochin :
27, Rue du Faubourg Saint Jacques – 75014 Paris.**