

COMMUNICATION

Réanimation des patients d'onco-hématologie : nouvelles thérapeutiques, nouvelles complications, nouveaux contrats d'admission

MOTS-CLÉS : HÉMOPATHIES. SYNDROME DE LYSE TUMORALE. MIGROANGIOPATHIES THROMBOTIQUES. UNITÉS DE SOINS INTENSIFS.

Critical care of Onco-hematology patients: new therapeutic targets, new complications and new admission policies

KEY-WORDS: HEMATOLOGIC DISEASES. TUMOR LYSIS SYNDROME. THROMBOTIC MICROANGIOPATHIES. INTENSIVE CARE UNITS

Étienne LENGLINE *, Michael DARMON **, Élie AZOULAY ***,
Jean-Roger LE GALL ****

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les patients atteints d'hémopathies ou de cancers solides sont exposés à un risque important de complications vitales. La décennie passée a vu se modifier progressivement le paradigme du pronostic de ces patients. Ainsi, de nouvelles approches thérapeutiques ciblées ont transformé les capacités de guérison de certaines hémopathies. À travers l'exemple du développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique et des premières immunothérapies dans les lymphomes B, cette revue montre les progrès réalisés. Par ailleurs, une meilleure compréhension de la physiopathologie des diverses complications à l'origine des détresses vitales tels que le syndrome de lyse tumorale ou les syndromes de microangiopathie thrombotique a largement contribué à améliorer le devenir de ces patients en réanimation. Finalement, ces progrès suggèrent que la réanimation s'est intégrée comme un élément du parcours de soin de ces patients. Ils ont permis d'en évaluer le bien-fondé et de définir de nouveaux contrats d'admission permettant d'en optimiser le bénéfice

* Hématologie, Hôpital Saint Louis, Paris ; e-mail : etienne.lengline@sls.aphp.fr.

** Réanimation, CHU Nord de Saint-Étienne.

*** Réanimation, Hôpital Saint Louis, Paris.

**** Membre de l'Académie nationale de médecine.

Tirés à part : Professeur Étienne LENGLINE, même adresse

Article reçu le 4 janvier 2015

SUMMARY

Overall prognosis of cancer or haematological has dramatically decreased over the last decades. Thus advances regarding cancer or haematological treatment, improved knowledge of usual complications and of their pathophysiology and changes in ICU admission policy and management are among factors which participated to the overall prognostic changes. Tyrosine-Kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia and anti-CD20 antibodies in patients with non-hodgkin's lymphoma were among the first success of targeted therapies. These success stories have been followed by others and no less than 13 targeted therapies were available for cancer patients in December 2013. Additionally, pathophysiology of complication is better understood and prognostic impact of organ failure better apprehended. Standardized diagnostic criteria of tumor lysis syndrome along with improved understanding of short-term and long term influence of acute kidney injury (AKI) in this setting have led to specific management strategies focusing on prevention. In non-malignant haematological diseases, pathophysiological processes leading to thrombotic thrombocytopenic purpura or atypical haemolytic and uremic syndrome are now better understood leading to additional therapeutic options. Last, diversification of ICU admission policies may help in taking into account uncertainties, therapeutic advances and patients' autonomy. This review will give an overview of these recent advances.

INTRODUCTION

En onco-hématologie la menace vitale peut résulter de nombreuses causes le plus souvent intriquées. L'infiltration tumorale d'organes vitaux, leurs conséquences sur l'homéostasie hydro-électrolytique ou immunologique, les épisodes infectieux liés à l'immunodépression ou les effets secondaires graves des médicaments utilisés expliquent la diversité des situations cliniques rencontrées. Les dernières décennies ont vu naître d'importants progrès dans le traitement de ces situations critiques. L'amélioration de survie de ces patients peut être expliquée par trois éléments. En premier lieu, de grandes avancées ont été réalisées dans la prise en charge thérapeutique de certaines hémopathies, permettant d'augmenter significativement la proportion de guérisons. Ensuite, la physiopathologie de certaines complications vitales est mieux comprise et ainsi mieux prise en charge. Enfin, les patients pouvant bénéficier de techniques d'assistance vitale sont mieux identifiés, admis plus tôt avec un bénéfice sur la survie. L'objectif de cette revue est d'illustrer ce changement de paradigme à travers des exemples dans chacun des domaines précédemment cités.

AMÉLIORATION DES THÉRAPEUTIQUES ANTI-CANCÉREUSES : NOUVELLES CIBLES, NOUVELLES ARMES

La première partie de cet exposé montre des exemples de pathologies dont le pronostic a été profondément modifié par le développement de médicaments qui ont été désignés comme les premières thérapies « ciblées ». Ces drogues ont apporté la preuve du bien-fondé de l'inhibition des voies de signalisation oncogéniques à

l'intérieur de la cellule tumorale (inhibiteurs de tyrosines kinases) et de la reconnaissance immunologique spécifique d'un antigène tumoral à la surface de la cellule maligne (anticorps monoclonaux).

Le développement de l'Imatinib dans la leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare touchant environ 600 nouveaux cas par an en France. Atteignant des sujets de tout âge, préférentiellement adultes, il se manifeste par une expansion massive des cellules myéloïdes responsable d'une splénomégalie et d'une hyperleucocytose associée à une myélémie [1]. L'histoire naturelle de la LMC est marquée par une évolution en plusieurs phases caractérisées par des critères sanguins et médullaires bien définis [2]. En l'absence de traitement, la phase chronique de la maladie évolue vers une leucémie aiguë à l'origine d'une insuffisance médullaire, et/ou d'une infiltration tumorale d'organes vitaux conduisant au décès.

La leucémie myéloïde chronique est un modèle en cancérologie car il s'agit de la première maladie cancéreuse pour laquelle a été faite la preuve de la responsabilité d'une anomalie génétique somatique. Ainsi, la découverte de la présence d'un chromosome 22 anormal (chromosome philadelphie) dans tous les cas de cette maladie correspond à la première description au début des années 60 d'une anomalie cytogénétique survenant dans des cellules tumorales malignes [3, 4]. La translocation pathologique conduit à la formation d'un gène de fusion BCR-ABL1 qui est lui-même transcrit en ARN messenger puis traduit en une protéine dite chimérique. Cette onco-protéine anormale conserve le domaine tyrosine kinase de ABL1 mais perd la fonction de certains domaines d'auto-régulation, résultant en une activation constitutive de la kinase BCR-ABL1 [5].

À la suite de la découverte de cette anomalie pathogénomique, La physiopathologie moléculaire de la maladie a pu être mieux comprise. Il a été montré notamment dans des modèles animaux que la protéine BCR-ABL1 était capable à elle seule de reproduire la maladie et son risque évolutif [6].

À la fin des années 90 une équipe de biochimistes suisses a cherché à synthétiser des composés pouvant interagir avec la poche ATP de la kinase ABL1 et notamment d'empêcher l'utilisation de l'ATP de façon compétitive afin de réduire la fonction tyrosine kinase de la protéine responsable de la leucémie myéloïde chronique [7]. Cette recherche a été permise grâce à la résolution préalable de la structure tridimensionnelle de la poche ATP et des résidus amino-acides la composant. L'imatinib, premier inhibiteur de tyrosine kinase se fixant dans la poche ATP de BCR-ABL1 a pu ainsi être développé.

Ce médicament a un profil de tolérance acceptable. Un essai clinique randomisé de phase 3 multicentrique international a pu être mené dès le début des années 2000 [8]. Les résultats de l'essai IRIS ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* en 2003 et plusieurs mises à jour ont ensuite été publiées les années

suivantes [8, 9]. La quasi-totalité des patients inclus dans cet essai a pu recevoir de l'imatinib en raison de la possibilité de réaliser un cross-over en cas de réponse ou de tolérance insuffisante. Une réponse hématologique complète correspondant à une normalisation de l'hémogramme est observée chez l'immense majorité des patients. Par ailleurs, une disparition des mitoses comportant le chromosome Philadelphie dans la moelle (réponse cytogénétique complète) est observée après 6 mois de traitement par imatinib. À plus long terme, une diminution importante du nombre de patients évoluant vers une phase accélérée et une leucémie aigüe ainsi que des réponses moléculaires profondes se traduisant par un gain en terme de survie (90 % à 5 ans) ont été observés.

L'équipe du centre anti-cancéreux MD Anderson au Texas, USA, rapporte une survie à 10 ans du diagnostic inférieure à 10 % des patients avant 1983 passant à plus de 80 % après 2001 [10].

Malgré ces progrès, de nouveaux enjeux sont apparus et concernent d'une part la survenue chez une faible proportion de patients sous imatinib d'une perte de réponse, voire la progression vers une accélération ou une leucémie aigüe. Il est apparu que cette résistance était le plus souvent en lien avec la survenue de mutations de l'onco-protéine BCR-ABL1 sur les résidus de la poche ATP en contact avec l'imatinib [11, 12]. Pour résoudre ce problème ainsi que les difficultés liées à une intolérance (toutefois peu fréquente) à l'imatinib, de nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibant la fonction de BCR-ABL1 sur des résidus différents avec une plus forte activité inhibitrice ont été développés. Les résultats cliniques se sont révélés excellents et ont permis l'obtention d'autorisation de mise sur le marché en première intention pour certains d'entre eux [13, 14]. Finalement des toxicités rares mais potentiellement sévères peuvent être rencontrées avec ces différents médicaments dont certaines sont communes comme l'hémato-toxicité qui éventuellement peut poser des problèmes. D'autres toxicités sont spécifiques d'un médicament et sont résumées dans la table 1 [15, 16].

Le développement du Rituximab dans les lymphomes non hodgkiniens de la lignée B

Les lymphomes représentent 4 % de l'ensemble des cancers et naissent à la suite d'altérations oncogéniques de la lymphopoïèse. Il s'agit d'un groupe de pathologie extraordinairement hétérogène comportant au moins 25 sous-types histologiques différents [17]. La présentation clinique est également extrêmement diverse avec une évolution parfois indolente et dans d'autres cas très agressive et responsable de détresses vitales.

Pendant environ 30 ans les efforts thérapeutiques se sont portés sur une optimisation des chimiothérapies classiques. Les schémas de poly-chimiothérapies se sont attachés à cibler différentes étapes importantes du cycle cellulaire afin de bloquer la croissance tumorale dépendante de la multiplication cellulaire. Le schéma CHOP (Endoxan, Adriamycine, Oncovin, Prednisone) administré tous les 21 jours s'est imposé comme standard de traitement pendant de nombreuses années [18].

TABLE 1. — Toxicité des inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib et dérivés)

Toxicités grade 3/4	1 ^o Génération	2 ^o Génération		3 ^o Génération
	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib
Neutropénie	++++	++++	+++	++++
Anémie	+++	++++	++	+++
Pancréatite	+	-	++	+++
Occlusion artérielle	-	-	++	++++
Epanchement pleural	+	++	+	-

Dès le début des années 80 le développement d'une thérapie ciblée par immunothérapie a pu être entrevu grâce à deux avancées majeures survenues de façon concomitante (Figure 1) :

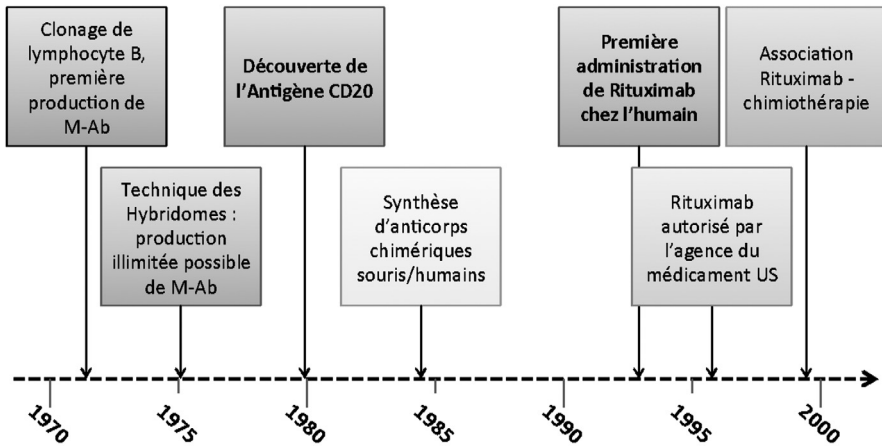


Fig. 1. — Développement progressif d'une thérapie ciblée à partir de 1980 dans les lymphomes non hodgkiniens de la lignée B

D'une part la production d'anticorps monoclonaux en quantité suffisante a été permise par la technique des hybridomes et a ouvert la voie à une amélioration de cette technologie permettant de fabriquer des anticorps chimériques humanisés. D'autre part, l'antigène CD20 a été décrit en 1980 et comporte les caractéristiques

idéales d'une cible thérapeutique [19, 20]. Le Rituximab a été le premier anticorps monoclonal d'intérêt thérapeutique à être développé. Il s'agit d'une immunoglobuline de type IgG1 chimérique comportant une région variable murine et une partie constante humaine. [21] Le Rituximab se lie d'une part à la cellule effectrice via le récepteur de cette dernière à la région constante de l'immunoglobuline et d'autre part à la cellule de lymphome B via son fragment variable reconnaissant l'antigène CD20. Par ce mécanisme, la cellule immunitaire effectrice est activée et rapprochée de la cellule tumorale qu'elle détruit par la libération de substances cytotoxiques. [22]

Les résultats les plus spectaculaires ont été obtenus dans le traitement du lymphome B diffus à grandes cellules. Dans une étude ayant randomisé 399 patients âgés de 60 à 80 ans atteints de lymphome B à grande cellule en première ligne entre une chimiothérapie par 8 cycles de CHOP tous les 21 jours ou 8 cycles de CHOP en association avec une perfusion de rituximab (R-CHOP) par cycle, Coiffier *et coll.* ont montré une amélioration du taux de rémission complète ainsi qu'un net avantage de survie, passant de 19 % à 34 % à 10 ans [23]. Cette amélioration a été confirmée également chez 823 sujets plus jeunes, entre 18 à 60 ans, randomisés entre les mêmes bras et montrant une survie sans événement à 3 ans passant de 59 % à 79 % dans le groupe R-CHOP, ceci se traduisant par une amélioration de survie globale sans excès d'effets indésirables [24]. Des études rétrospectives de population montrant que les patients traités à l'ère du rituximab en comparaison à ceux traités avant la disponibilité du médicament avaient une survie globale à 2 ans d'environ 80 % versus environ 50 % [25]. Des nouveaux anticorps monoclonaux bispécifiques comportant deux portions de régions variables pouvant lier d'une part un lymphocyte T et d'autre part une cellule tumorale, semblent prometteurs dans le traitement de certaines leucémies aigües. Par ailleurs des stratégies de thérapie cellulaire par transduction d'un récepteur T chimérique dans un lymphocyte T autologue permettent de diriger directement une telle cellule contre théoriquement n'importe quel antigène tumoral. [26]

Des effets secondaires immédiats du rituximab ont été décrits avec notamment des syndromes de relargage cytokinique responsables de fièvre, frissons et exceptionnellement de défaillances organiques ainsi que des syndromes de lyse tumorale, liées à son efficacité anti-cancéreuse importante, et pouvant conduire à une insuffisance rénale aigüe ou une hyperkaliémie menaçante [27-29]. À plus long terme, il a été observé des complications rares mais grave liées à l'immunodépression et la déplétion profonde en cellules B induite par le médicament. Des réactivations virales notamment du virus de l'hépatite B responsables d'hépatite fulminante ainsi que des leucoencephalopathies multifocales progressives, due à la réactivation du virus JC40 dans le système nerveux central ont pu être observés [30, 31].

La typologie des patients atteints d'hémopathie admis en réanimation a changé

Les grandes avancées thérapeutiques dont les exemples donnés ci-dessus ont constitué des modèles pour des champs entiers de développement de traitements ciblés

montrent qu'une partie des patients précédemment atteints de pathologies incurables peuvent maintenant être guéris de leur hémopathie. Ces avancées rendent compte du changement de paradigme de ces maladies et changent les indications du transfert en réanimation. En effet, là où la réanimation était souvent utilisée pour pallier une complication liée à l'hémopathie, les techniques de suppléances vitales peuvent être maintenant envisagées comme une partie du projet thérapeutique et surtout intervenir à différents temps de l'histoire d'une maladie curable.

AMÉLIORATION DES CONNAISSANCES ET DE LA PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS VITALES

Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est la conséquence d'une destruction massive de cellules tumorales, conduisant au relargage dans la circulation de composés intracellulaires, dépassant les capacités d'excrétion rénale (Figure 2) [32]. Ainsi sont libérés les phosphates, les acides nucléiques, le potassium, et le calcium [33, 34]. La purinosynthèse de novo aboutit à la transformation des bases puriques libérées en acide urique [32-34]. Enfin, la dysfonction mitochondriale et l'insuffisance rénale aiguë peuvent entraîner une acidose satellite du syndrome de lyse [32-34].

L'insuffisance rénale est principalement due à la précipitation de cristaux phosphocalciques ou d'acide urique [32-34]. La libération de calcium et de phosphates conduisent d'une part à la précipitation de cristaux phosphocalciques et d'autre part à une hypocalcémie paradoxale [35]. Cette précipitation est favorisée par un pH urinaire alcalin. L'hyperuricémie peut entraîner une précipitation rénale d'acide urique, ce dernier étant peu hydrosoluble [32-34, 36]. Enfin, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) peut être liée au syndrome inflammatoire résultant de la destruction tumorale [37] ou rapportée à l'hyperuricémie elle-même [38]. L'IRA est un tournant évolutif du syndrome de lyse, limitant la clairance des composés relargués, majorant les anomalies métaboliques et exposant au risque de manifestations cliniques.

Trois manifestations cliniques sont classiques au cours du syndrome de lyse :

- a) L'insuffisance rénale aiguë, quasi-constante dans les syndromes de lyse avec manifestation clinique [39, 40] ; (Figure 2)
- b) Des anomalies cardiovasculaires, le plus souvent tardives [39, 40]. Elles sont principalement représentées par des troubles du rythme ou de conduction favorisés par l'hyperkaliémie, l'hyperphosphatémie et l'acidose métabolique ;
- c) Des anomalies neurologiques, principalement à type de convulsions, liées à l'hypocalcémie. Ces dernières sont rares et compliquent principalement les formes pédiatriques [34, 39, 40].

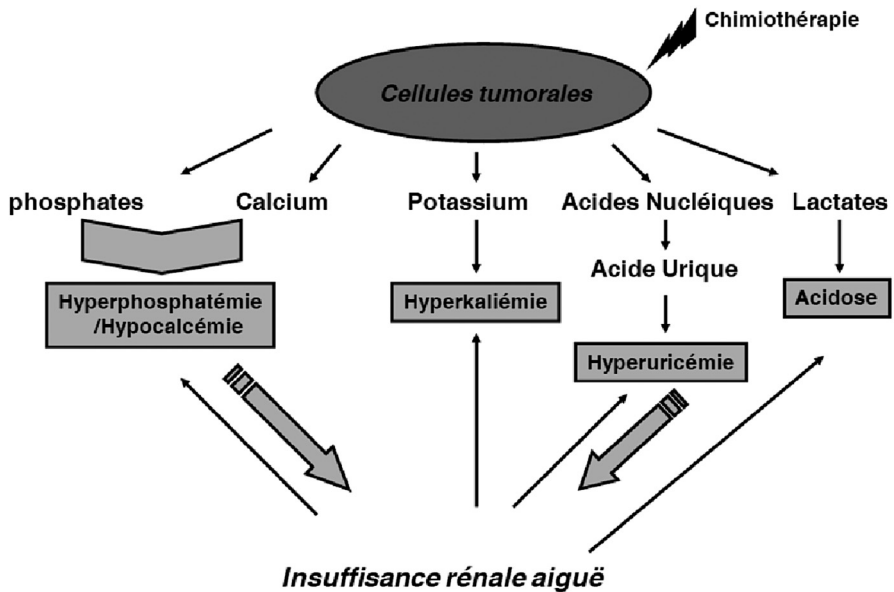


FIG. 2. — Mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë dans les syndromes de lyse tumorale

Plusieurs avancées sont à noter dans la compréhension, la classification, l'évaluation du risque de SLT ainsi qu'en ce qui concerne les objectifs de prise en charge.

1. la définition a été standardisée (Tableau 2) facilitant ainsi l'identification des patients, l'analyse des facteurs de risques et la description nosologique de cette entité [33].

Bien que les facteurs de risque classiques soient connus depuis de nombreuses années (la maladie tumorale sous-jacente, la masse tumorale, le type de chimiothérapie utilisé et le terrain [32, 41]), la standardisation a permis de préciser le risque individuel en distinguant des maladies tumorales à haut risque, à risque intermédiaire ou à faible risque (Figure 3) [42] selon le terrain, la maladie sous-jacente et la masse tumorale. Cette dernière est appréciée par le taux de leucocytes circulants, la masse tumorale clinique ou radiologique ainsi que par le taux de LDH [42].

2. Le délai de survenue de cette complication a été clarifié. La majeure partie des SLT survient dans les suites immédiates de la prise en charge thérapeutique (destruction de cellules tumorales en réponse à la chimiothérapie), ce d'autant plus que la tumeur est chimio-sensible, que les drogues utilisées sont cycle-dépendantes (anthracyclines, méthotrexate, étoposide, etc.) ou rapidement efficaces (c'est le cas notamment des thérapies ciblées au cours de la LLC) [42]. Le SLT survient cependant avant toute chimiothérapie dans près d'un tiers des cas [40, 43].

TABEAU 2. — Critères diagnostiques du syndrome de lyse [33].

Syndrome de Lyse Tumorale Biologique (<i>dans les 3 jours précédant ou 7 jours suivant le traitement</i>)	
<i>Deux manifestations biologiques ou plus</i>	
Calcémie non ionisée	< 1.75 mmol/L ou baisse de 25 %
Potassium	> 6 mmol/L ou augmentation de 25 % ou plus
Acide urique	> 476 µmol/L ou augmentation de 25 % ou plus
Phosphates	> 1.45 mmol/L ou augmentation de 25 % ou plus
Syndrome de Lyse Tumorale Clinique	
<i>Syndrome de lyse biologique plus une manifestation clinique</i>	
Insuffisance rénale aiguë	
Mort subite ou trouble du rythme	
Convulsions	

3. l'objectif principal de la prise en charge a été précisé. Ainsi, la prévention de l'IRA est l'objectif majeur de la prise en charge. Comme précisé plus haut, l'IRA entraîne une diminution de la clairance des composés intracellulaire relargués. De plus, elle est associée à un pronostic péjoratif à court terme [44]. Enfin, au-delà de cette association classique, elle limite le projet thérapeutique chez les patients ayant une hémopathie de haut grade et est associée à un taux accru d'échec thérapeutique [43].
4. Fort de ces avancées, et des données physiopathologiques plus anciennes, la prise en charge a été précisée. Celle-ci comporte quatre volets :
 - a) Évaluer le risque de SLT chez tous les patients présentant une pathologie tumorale ;
 - b) Limiter les interventions délétères :
 - Ne pas corriger une hypocalcémie chez un patient sans trouble neurologique. Elle est en effet la conséquence de la précipitation de cristaux phosphocalciques et l'apport de calcium peut majorer cette précipitation.
 - Supprimer les apports en potassium et en phosphates chez les patients à risque. Cela implique de ne corriger l'hypokaliémie et l'hypophosphatémie que lorsque ces anomalies métaboliques sont menaçantes.

Risque de syndrome de lyse selon la pathologie

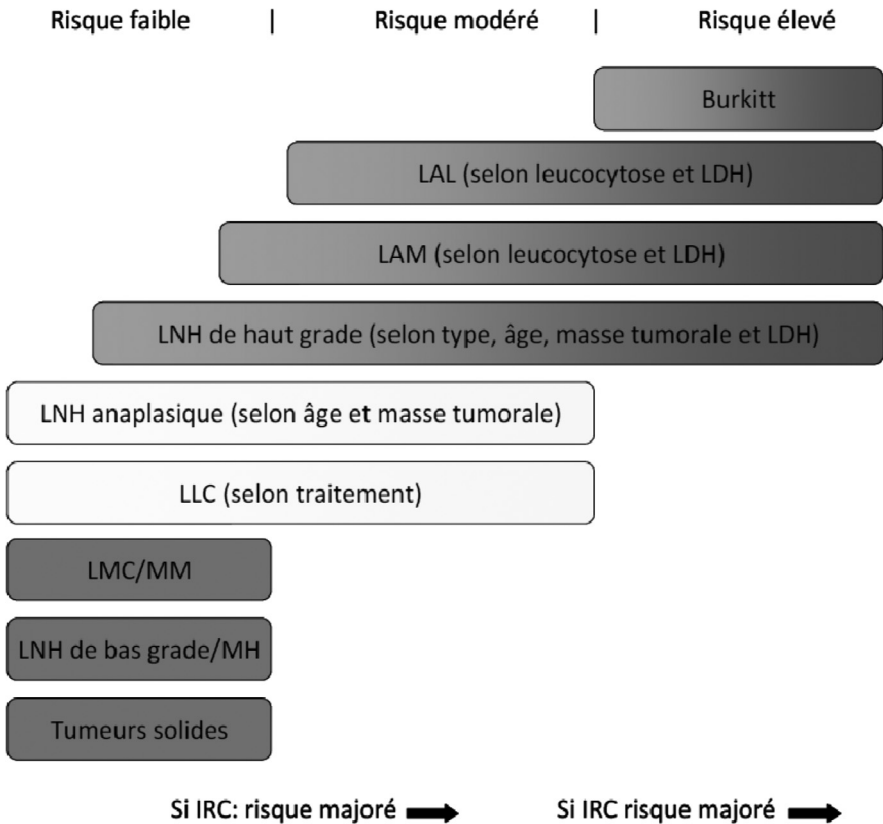


FIG. 3. — Risque de syndrome de lyse selon la pathologie

— Proscrire l'alcalinisation urinaire. Elle était proposée pour limiter le risque de précipitation de cristaux d'acide urique. Cependant d'une part son efficacité est extrêmement limitée dans ce contexte [36] et l'alcalinisation des urines augmente le risque de précipitation de cristaux phosphocalciques [33]. D'autre part, l'urate oxydase recombinante permet un contrôle plus rapide et constant de l'hyperuricémie [33].

c) Prévenir le syndrome de lyse :

- Maintenir une diurèse satisfaisante grâce à un remplissage par cristaalloïdes (classiquement 1.5 à 3 L/m²/j) ;
- Prévenir ou traiter l'hyperuricémie : chez les patients à haut risque, l'urate oxydase recombinante (Rasburicase[®]), commercialisée au début du siècle,

est rapidement devenue la molécule de référence. Elle permet de transformer l'acide urique en allantoiné beaucoup plus hydrosoluble que l'acide urique [33]. L'hyperuricémie est ainsi contrôlée en 4 heures chez la quasi-totalité des patients [45]. La posologie recommandée est de 0,2 mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours. Cette dernière est cependant probablement excessive et des injections uniques (0,1 à 0,2 mg/kg à J1 avec réinjection seulement en cas d'hyperuricémie) sont efficaces chez la majeure partie des patients, avec comme bénéfique une réduction de coût notable [46].

d) Enfin, prendre en charge un syndrome de lyse avéré:

- Au-delà des moyens décrits plus haut, l'épuration extra-rénale est utilisée afin de traiter les complications mais aussi de contrôler l'hyperphosphatémie. Le délai optimal avant l'initiation d'une épuration extra-rénale reste cependant incertain. Il est habituel de proposer une épuration extra-rénale prophylactique lorsque le taux de phosphates, malgré des mesures de prévention adaptées, reste supérieur à 2 mmol/L pendant 6 à 12 heures [33].

Microangiopathie Thrombotique (MAT)

Il convient de rappeler que la MAT recouvre deux pathologies distinctes, à savoir :

- le purpura thrombotique thrombocytopénique, défini dès les années 1920 par Moschowitz et associant une anémie microangiopathique, une thrombopénie périphérique de consommation et un cortège d'atteintes neurologiques de gravité variable.
- D'autre part le syndrome hémolytique et urémique défini dès les années 1950 par Gasser et qui associe des anomalies hématologiques identiques ainsi qu'une insuffisance rénale.

Regroupé brièvement sous le terme de MAT en raison de la proximité de ces deux pathologies les avancées physiopathologiques ont complété la description du tableau nosologique et la validité de cette distinction initiale.

Ainsi, il est actuellement accepté que le terme de MAT recouvre un syndrome comportant :

- une atteinte histopathologique et biologique commune ;
- Trois grands cadres nosologiques distincts d'un point de vue physiopathologique ;

Une myriade de pathologies satellites incluant les SHU atypiques, des situations spécifiques (allogreffe de moelle), les MAT de la grossesse, les causes secondaires au cancer ou à l'HTA maligne.

MAT : un syndrome défini par des atteintes histopathologiques et biologiques communes

Le tableau commun associe une anémie hémolytique microangiopathique (mécanique, non auto-immune, se traduisant par la présence de schizocytes sur le frottis sanguin), une thrombopénie périphérique de consommation, et des défaillances d'organe de sévérité variable [47].

Le syndrome de MAT se définit, d'un point de vue histopathologique, par la présence de thrombi micro-vasculaires obstruant la lumière des capillaires et des artérioles. La génération de ces microthromboses explique la thrombopénie de consommation, entraîne la destruction mécanique des érythrocytes — expliquant par là même l'anémie microangiopathique- ainsi que les défaillances viscérales associées [47].

Trois grands cadres nosologiques distincts méritent cependant que l'on s'y attarde tant les avancées physiopathologiques dans ce domaine ont été marquantes :

i) *Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT)*

Premier pour lequel les avancées physiopathologiques sont venues confirmer la pertinence du cadre nosologique, le PTT résulte en grande partie d'une anomalie touchant le facteur de Willebrand (FvW) et son processus de génération [47]. Ainsi, le FvW est une glycoprotéine participant à l'adhésion plaquettaire et à l'hémostase primaire. Synthétisé par l'endothélium vasculaire sous forme de multimères ayant une forte affinité pour les plaquettes, le FvW est habituellement clivé par l'ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 repeats 13) [47].

Des les années 80, la présence de multimères de FvW a été détectée chez les patients présentant une forme récurrente de MAT, [47]. Les études ultérieures ont confirmé le rôle de ces multimères dans la physiopathologie du PTT avec :

- La détection d'un déficit en ADAMTS13 dans 60 à 85 % des cas de PTT idiopathiques, la présence d'anticorps anti-ADAMTS13 suggérant que ce déficit est le plus souvent acquis [48, 49] ;
- La validation du rôle de ce déficit dans des modèles expérimentaux. Ainsi, l'injection d'un anticorps anti-ADAMTS13 dans un modèle expérimental de primates (babouins) permet de reproduire un tableau de MAT [50].

Si un déficit congénital est possible, il reste rare chez l'adulte. Chez ce dernier, on note le plus souvent la présence d'anticorps anti-ADAMTS13, exprimant une activité inhibitrice à l'encontre de cette métalloprotéine, et expliquant le taux de rechute important en cas de PTT dit 'idiopathique' [51].

ii) *Le syndrome hémolytique et urémique avec diarrhée (SHU-D+)*

Il survient classiquement après infection digestive par entérobactérie sécrétrice de Shiga-toxine. Ce tableau survient le plus souvent dans un contexte d'infection digestive avec diarrhées séro-sanglantes [52]. La Shiga-toxine a la capacité à se fixer

avec un récepteur glycolipidique, le glycosphingolipide globotriaosylceramide, principalement sur les cellules endothéliales, mésangiales et épithéliales rénales [53-55]. L'expression accrue de ce glycolipide dans le rein pourrait expliquer la prédominance des atteintes rénales dans cette pathologie [56].

Deux actions concomitantes de la Shigatoxine peuvent expliquer le développement du SHU-D+ :

- La fixation sur les cellules endothéliales favoriserait à la fois la synthèse de FvW du fait du stress endothélial mais aussi l'activation de la coagulation par la voie intrinsèque [47, 52, 57].
- À cette activation de l'hémostase primaire et de la coagulation, s'ajouteraient une activation plaquettaire et leucocytaire directe. La première pourrait amplifier le phénomène hémostatique engendré par le stress endothélial [58] et l'activation leucocytaire pourrait à la fois favoriser le processus inflammatoire et favoriser la coagulation [59].

iii) *Le syndrome hémolytique et urémique atypique*

Contrairement au SHU-D+, le SHU atypique survient en l'absence de tout contexte diarrhéique. Des études publiées à la fin des années 1990 ont souligné la présence, dans les formes familiales de SHU atypique, d'anomalie génétique touchant le facteur H [60]. Confirmé par d'autres rapports, une étude récente a souligné l'importance de ces anomalies du complément dans cette pathologie [61]. Ainsi, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, deux-tiers des patients avec SHU atypique présentent une anomalie du complément, touchant principalement le facteur H, mais aussi le facteur I ou le CD46 (membrane Cofactor Protein — MCP) [61]. (Figure 4) Des anticorps dirigés contre ces facteurs, notamment le facteur H, ont été retrouvés dans une minorité de patients [61]. Ainsi, la plupart des formes de SHU atypique seraient liées à des anomalies congénitales. Le variant polymorphique impliqué dans les mutations détectées expliquerait en partie la susceptibilité à cette pathologie [62, 63]. De plus, cette pathologie reste multifactorielle, nécessitant pour se démasquer non seulement une des anomalies génétiques précédemment décrites mais aussi un facteur déclenchant : grossesse, infection ou médicament.

La découverte du rôle des anomalies du complément dans le SHU atypique permet d'expliquer le dommage tissulaire en cause dans le SHU atypique mais aussi dans de nombreuses autres pathologies rénales [64, 65]. Ainsi, l'activation du complément favorise la production d'anaphylatoxine C5a, de complexe d'attaque membranaire, favorisant à la fois inflammation, thromboses et lésions endothéliales [65]. L'absence d'inhibition de la cascade du complément favorise de plus l'apparition d'un cercle vicieux, les lésions endothéliales activant à leur tour le complément. En effet, les anomalies génétiques observées chez les patients présentant un SHU atypique touchent les voies de rétrocontrôle du complément (Figure 4). Chez ces patients, la mutation préexistante favoriserait ainsi une réaction en chaîne expliquant le développement de la maladie [61, 64].

Le complément dans le mécanisme de l'attaque rénale dans le SHU atypique

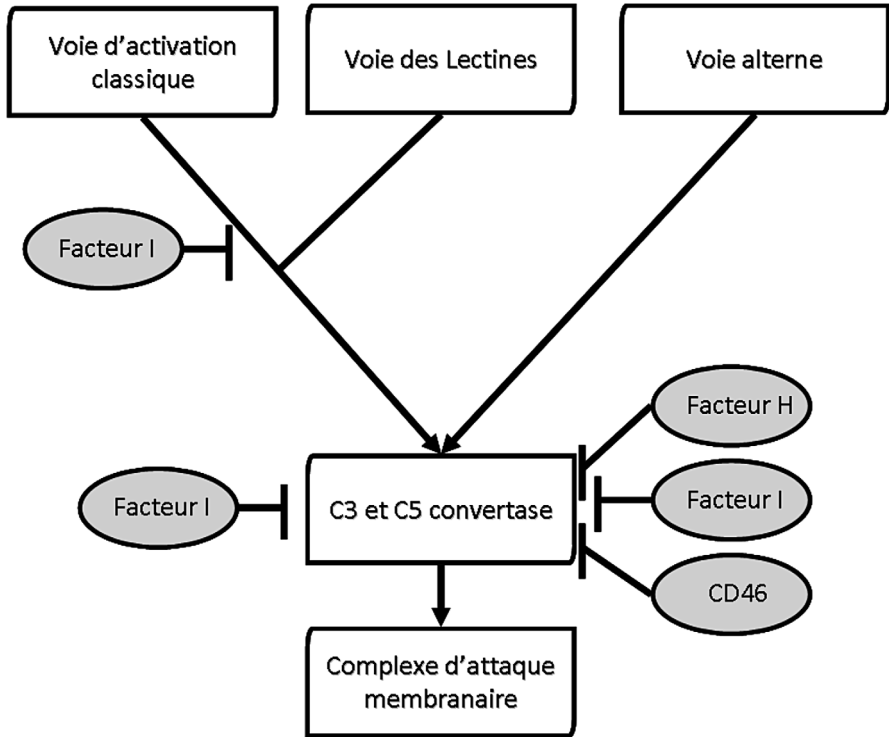


FIG. 4. — (Adaptée de Brown *et al.* Nat Clin Pract Nephrol 2007 [64]).

Ces avancées ouvrent la voie à des traitements spécifiques. En effet, la disponibilité d'un anticorps dirigé contre le C5 (Eculizumab), fraction impliquée dans les étapes terminales de l'action du complément (C5a et formation du complexe d'attaque membranaire) permet d'arrêter la cascade décrite ci-dessus. Ce composé a été utilisé avec succès au cours des SHU atypiques de l'enfant et de l'adulte [66].

NOUVEAUX CONTRATS D'ADMISSIONS ET PISTES POUR LE FUTUR

Les progrès des traitements ont amélioré la survie des patients atteints d'hémopathies, malignes ou non, ou ayant une tumeur solide [67]. Les avancées en termes de soin de support, ont également amélioré le pronostic des patients d'onco-hématologie en réanimation [68, 69]. Ainsi, dans une cohorte multicentrique, la mortalité hospitalière de ces patients est maintenant de 38 %, avec une mortalité de

61 % lorsque la ventilation mécanique conventionnelle est nécessaire [70]. L'admission précoce de ces patients, la sécurisation des procédures, les progrès réalisés en termes de diagnostic étiologique expliquent cette amélioration pronostique [69, 71]. En parallèle, le type de contrat d'admission en réanimation a été progressivement diversifié. L'offre initialement dépendant d'une dichotomie binaire (admission/non admission) [72], a progressivement été modifiée.

On définit maintenant neuf types d'admission, schématisés de bas en haut sur la figure 5.

Traitement intensif sans restriction (Full code ICU management) :

C'est le type d'admission habituel .Les patients sont adressés et acceptés pour une ou plusieurs défaillances viscérales, ou la menace de l'une d'entre elles.

Réanimation d'attente (ICU Trial) :

Dans les cas où aucun fait ne permet de prédire le devenir à 30 jours, on propose alors aux patients une admission temporaire avec réévaluation du pronostic après 3 à 5 jours. [73].

Admission exceptionnelle (Exceptional ICU admission) :

Pour certains malades, on a appris qu'il existe un nouveau médicament non encore essayé mais prometteur. On décide alors d'admettre pour tenter ce nouveau traitement et comme précédemment on réévalue l'état du patient après quelques jours.

Admission « héroïque » (Heroic ICU admission) :

Il arrive qu'il y ait une discussion difficile entre le médecin réanimateur et le médecin oncologue ou hématologue qui propose l'admission du malade dont il est responsable. On peut alors, quand la décision ne peut être tranchée d'admettre le patient provisoirement .

Admission précoce (Early ICU admission) :

Des complications sont attendues qu'il convient de prévenir si possible, comme la lyse tumorale avant ou après traitement.

Admission pour soins « difficiles » non « réanimatoires » (Non ICU care in ICU) :

Il s'agit de patients de spécialité pour lesquels l'oncologue ou l'hématologue souhaite l'aide du réanimateur pour une surveillance intensive. C'est ce qu'on appelle familièrement une « spécialité à 4 mains ».

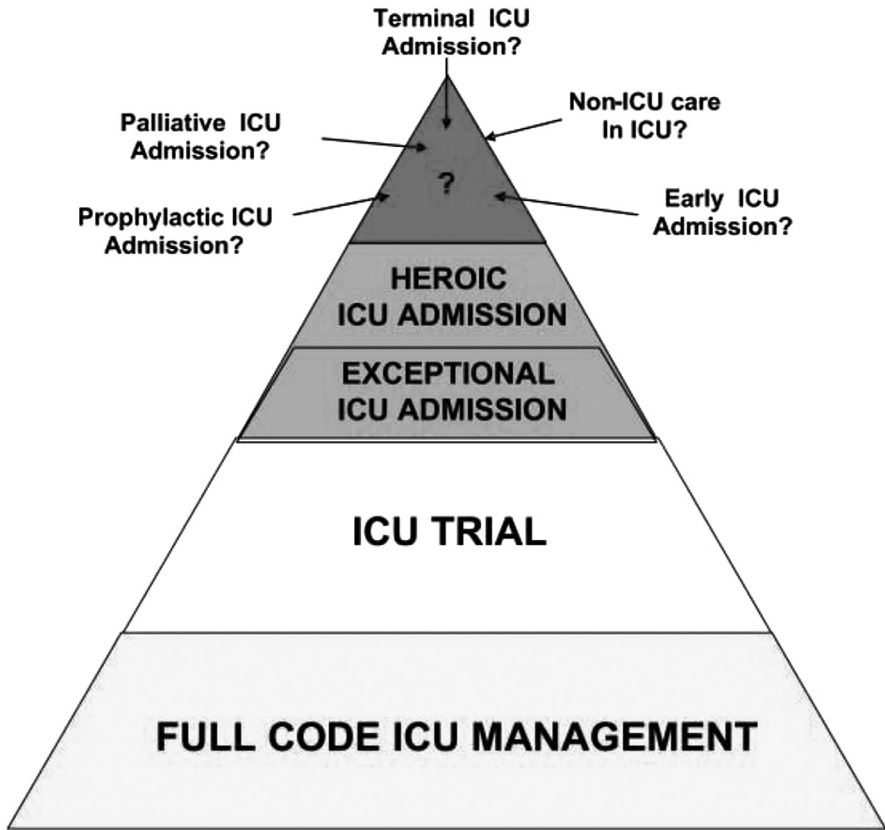


FIG. 5. — Reproduit d'Azoulay *et al.* Annals of intensive care med 2011 [74]

Admission prophylactique (Prophylactic ICU admission) :

Situation menaçante, comme une compression tumorale trachéale. La vie n'est pas immédiatement en danger, mais pourrait l'être d'un moment à l'autre.

Admission palliative (Palliative ICU admission) :

Les soins prodigués ne seront pas à proprement parler des techniques de réanimation, mais demandant un attention permanente, comme la ventilation non invasive (VNI) ou la perfusion d'amines pressives.

Admission terminale (Terminal ICU admission) :

Le malade est admis pour des soins de fin de vie en l'absence de structures adéquates ou de manque de lits dans le reste de l'hôpital.

Tous ces cadres permettent d'avoir une vision moins manichéenne de la place de la réanimation, de prendre en compte le système de soin dans lequel le patient est pris en charge tout en informant familles, patients et soignants du projet thérapeutique [74]. Si ces nouveaux contrats d'admission ne changent pas la problématique sous-jacente, à savoir éviter toute obstination déraisonnable, ils permettent de prendre en compte non seulement les notions d'autonomie ou de justice distributive mais aussi les incertitudes.

RÉFÉRENCES

- [1] Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015;385:1447-1459.
- [2] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122:872-84.
- [3] Tough IM, Court Brown WM, Baikie AG, et al. Cytogenetic studies in chronic myeloid leukaemia and acute leukaemia associated with monogolism. *Lancet*. 1961;1:411-7.
- [4] Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243:290-3.
- [5] Ren R. The molecular mechanism of chronic myelogenous leukemia and its therapeutic implications: studies in a murine model. *Oncogene*. 2002;21:8629-42.
- [6] Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990;247:824-30.
- [7] Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 1996; 2:561-6.
- [8] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348:994-1004.
- [9] Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23:1054-61.
- [10] Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012; 119:1981-7.
- [11] Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2007;8:1018-29.
- [12] Apperley JF. Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2007;8:1116-28.
- [13] Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119:1123-9.
- [14] Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*. 2005;7:129-41.
- [15] Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3908-14.

- [16] Mirault T, Rea D, Azarine A, Messas E. Rapid onset of peripheral artery disease in a chronic myeloid leukemia patient without prior arterial disorder: direct relationship with nilotinib exposure and clinical outcome. *Eur J Haematol.* 2015;94:363-7.
- [17] Lenz G, Staudt LM (2010) Aggressive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;362:1417-29.
- [18] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;328:1002-6.
- [19] Nadler LM, Stashenko P, Hardy R, Schlossman SF. A monoclonal antibody defining a lymphoma-associated antigen in man. *J Immunol.* 1980;125:570-7.
- [20] Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol.* 1980;125:1678-85.
- [21] Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells *in vivo* by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994;83:435-45.
- [22] Maloney DG. Anti-CD20 antibody therapy for B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2012; 366:2008-16.
- [23] Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235-42.
- [24] Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7:379-91.
- [25] Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol.* 2005;23:5027-33.
- [26] Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368:1509-18.
- [27] Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood.* 1999;94:2217-24.
- [28] Coiffier B, Altman A, Pui C-H, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26:2767-78.
- [29] Darmon M, Guichard I, Vincent F, et al. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:221-7.
- [30] Yeo W, Chan TC, Leung NWY, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol.* 2009;27:605-11.
- [31] Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 2009;113:4834-40.
- [32] Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention, and management. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:S1-13;quiz S14-19.
- [33] Coiffier B, Altman A, Pui C-H, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26:2767-78.
- [34] Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med.* 2004;116:546-54.
- [35] Hebert LA, Lemann J, Petersen JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers serum calcium concentration. *J Clin Invest.* 1966;45:1886-94.

- [36] Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest.* 1977;59:786-93.
- [37] Soares M, Feres GA, Salluh JIF. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:479-81.
- [38] Shimada M, Johnson RJ, May WS, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 24:2960-4.
- [39] Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica.* 2008;93:67-74.
- [40] Darmon M, Vincent F, Camous L, et al. Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique. *Br J Haematol.* 2013;162:489-97.
- [41] Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36:164-76.
- [42] Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. 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.* 2010;149:578-86.
- [43] Darmon M, Guichard I, Vincent F, et al. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:221-7.
- [44] Canet E, Zafrani L, Lambert J, et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS ONE.* 2013; 8:e55870.
- [45] Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001;97:2998-3003.
- [46] Feng X, Dong K, Pham D, et al. Efficacy and cost of single-dose rasburicase in prevention and treatment of adult tumour lysis syndrome: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2013;doi: 10.1111/jcpt.12061
- [47] Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002;347:589-600.
- [48] Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339:1585-94.
- [49] Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 339:1578-84.
- [50] Feys HB, Roodt J, Vandeputte N, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura directly linked with ADAMTS13 inhibition in the baboon (*Papio ursinus*). *Blood.* 2010 ; 116:2005—10.
- [51] Ferrari S, Scheiflinger F, Rieger M, et al. Prognostic value of anti-ADAMTS 13 antibody features (Ig isotype, titer, and inhibitory effect) in a cohort of 35 adult French patients undergoing a first episode of thrombotic microangiopathy with undetectable ADAMTS 13 activity. *Blood.* 2007;109:2815-22.
- [52] Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1073-86.
- [53] Lingwood CA. Verotoxin-binding in human renal sections. *Nephron.* 1994;66:21-8.
- [54] Lingwood CA. Shiga toxin receptor glycolipid binding. Pathology and utility. *Methods Mol Med.* 2003;73:165-86.

- [55] Uchida H, Kiyokawa N, Horie H, et al. The detection of Shiga toxins in the kidney of a patient with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res.* 1999;45:133-37.
- [56] Hughes AK, Ergonul Z, Stricklett PK, et al. Molecular basis for high renal cell sensitivity to the cytotoxic effects of shigatoxin-1: upregulation of globotriaosylceramide expression. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2239-45.
- [57] Van de Kar NC, van Hinsbergh VW, Brommer EJ, Monnens LA. The fibrinolytic system in the hemolytic uremic syndrome: *in vivo* and *in vitro* studies. *Pediatr Res.* 1994;36:257-64.
- [58] Karpman D, Papadopoulou D, Nilsson K, et al. Platelet activation by Shiga toxin and circulatory factors as a pathogenetic mechanism in the hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2001;97:3100-8.
- [59] Te Loo DM, van Hinsbergh VW, van den Heuvel LP, Monnens LA. Detection of verocytotoxin bound to circulating polymorphonuclear leukocytes of patients with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:800-6.
- [60] Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1998;53:836-44.
- [61] Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:554-62.
- [62] Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2150-5.
- [63] Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S, et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet.* 2003;12:3385-95.
- [64] Brown KM, Sacks SH, Sheerin NS. Mechanisms of disease: the complement system in renal injury-new ways of looking at an old foe. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:277-86.
- [65] Ricklin D, Cines DB. TMA: beware of complements. *Blood.* 2013;122:1997-9.
- [66] Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2169-81.
- [67] Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet.* 2002;360:1131-5.
- [68] Mokart D, Pastores SM, Darmon M. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes. *Intensive Care Med.* 2014;40:1570-2.
- [69] Azoulay E, Pène F, Darmon M, et al. Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev.* 2015;doi:10.1016/j.blre.2015.04.002
- [70] Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from france and belgium-a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2810-18.
- [71] Benoit DD, Soares M, Azoulay E. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? We are not sure. *Intensive Care Med.* 2014;40:1576-9.
- [72] Thiéry G, Azoulay E, Darmon M, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol.* 2005;23:4406-13.
- [73] Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, et al. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2007;35:808-14.
- [74] Azoulay E, Soares M, Darmon M, et al. Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care.* 2011;1:5.