



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Identification de facteurs pronostiques de retour à domicile de  
patients ayant un cancer du poumon métastatique admis en  
réanimation médicale**

Présentée et soutenue publiquement le 29 mai 2017  
Au Pôle Recherche  
**Par Camille Audousset**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Alexis CORTOT**

**Monsieur le Professeur Saad NSEIR**

**Monsieur le Docteur Anne-Sophie MOREAU**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Xavier DHALLUIN**

---

## **Avertissement**

*« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »*

## Table des abréviations

ALK	Anaplastic lymphoma kinase
Bpm	Battement par minute
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CBPC	Cancer bronchique à petites cellules
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
EABPCO	Exacerbation aigue de BPCO
EGFR	Epidermal Growth Factor receptor
NS	Non significatif
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RAD	Retour à domicile
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
TA	Tension artérielle
TKI	Inhibiteur de tyrosine kinase
TP	Taux de prothrombine
VMI	Ventillation mécanique invasive

<b>RESUME</b>	<b>7</b>
<hr/>	
<b>INTRODUCTION</b>	<b>8</b>
<hr/>	
<b>I. PRONOSTIC ET CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AYANT UN CANCER DU POUMON ADMIS EN REANIMATION</b>	<b>9</b>
A. LES DONNEES HISTORIQUES	9
B. CARACTERISTIQUES ACTUELLES DES PATIENTS AYANT UN CANCER BRONCHIQUE ADMIS EN REANIMATION	9
C. PRONOSTIC ET FACTEURS PRONOSTIQUES DE PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHO-PULMONAIRE EN REANIMATION	10
<b>II. LES CRITERES PRONOSTIQUES DU CANCER DU POUMON DEVRAIENT GUIDER L'ADMISSION EN REANIMATION</b>	<b>10</b>
<b>III. JUSTIFICATIF DE L'ETUDE</b>	<b>11</b>
<b>IV. OBJECTIF DE L'ETUDE</b>	<b>12</b>
<hr/>	
<b>MATERIELS ET METHODE</b>	<b>13</b>
<hr/>	
<b>I. SELECTION DES PATIENTS</b>	<b>13</b>
<b>II. CRITERES D'INCLUSION</b>	<b>14</b>
<b>III. CRITERES D'EXCLUSION</b>	<b>14</b>
<b>IV. DONNEES COLLECTEES</b>	<b>15</b>
A. DEMOGRAPHIQUES	15
B. STATUT CARCINOLOGIQUE	15
C. PARAMETRES VITAUX	16
D. PRISE EN CHARGE EN REANIMATION	16
E. PARAMETRES BIOLOGIQUES	17
F. EVOLUTION	17
G. DEFAILLANCES D'ORGANES	18
1) Calcul du nombre de défaillances d'organes	18
2) Score IGS2	19
3) Score SOFA	19
<b>V. ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>20</b>
<b>VI. DECLARATION A LA COMMISSION NATIONALE DE L'INFORMATIQUE ET DES LIBERTES (CNIL)</b>	<b>21</b>
<hr/>	
<b>RESULTATS</b>	<b>22</b>
<hr/>	
<b>I. DIAGRAMME DE FLUX</b>	<b>22</b>
<b>II. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION</b>	<b>23</b>
<b>III. DESCRIPTIF DES CARACTERISTIQUES LIEES AU CANCER DU POUMON</b>	<b>25</b>
<b>IV. DESCRIPTIF DES CARACTERISTIQUES LIEES AU SEJOUR EN REANIMATION</b>	<b>27</b>
A. MOTIF D'ADMISSION	27
1) Motifs d'admission de l'ensemble de la population	27
2) Motif d'admission respiratoire accessible à un traitement spécifique rapidement efficace ou « curatif »	28
B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES	29
C. CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES	31
<b>V. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</b>	<b>32</b>
A. IDENTIFICATION DE FACTEURS PRONOSTIQUES EN ANALYSE UNI-VARIEE	33
1) Facteurs pronostiques liés à l'état général	33
2) Facteurs pronostiques liés aux caractéristiques du cancer du poumon	33
3) Facteurs pronostiques liés à la gravité clinique initiale	34
B. ANALYSE MULTIVARIEE	34
<b>VI. DESCRIPTIF DE LA POPULATION SURVIVANTE</b>	<b>35</b>

<b>DISCUSSION</b>	<b>36</b>
<b>I. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DE NOTRE COHORTE PAR RAPPORT A LA POPULATION GLOBALE DES PATIENTS AYANT UN CANCER METASTATIQUE EN REANIMATION</b>	<b>37</b>
<b>II. PRONOSTIC DES PATIENTS AYANT UN CANCER BRONCHIQUE METASTATIQUE ADMIS EN REANIMATION MEDICALE</b>	<b>38</b>
<b>III. IDENTIFICATION DE FACTEURS PRONOSTIQUES DE RETOUR A DOMICILE CHEZ LES PATIENTS AYANT UN CANCER BRONCHIQUE METASTATIQUE EN REANIMATION</b>	<b>40</b>
A. IMPACT DES DEFAILLANCES AIGUËS D'ORGANES SUR LE PRONOSTIQUES DE NOTRE POPULATION	40
1) A l'admission	40
2) A 72 heures	41
B. NOMBRE DE LOCALISATIONS SECONDAIRES ET RETOUR A DOMICILE.	42
C. VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ETAT GENERAL CHEZ LES PATIENTS AYANT UN CANCER DU POUMON ADMIS EN REANIMATION	43
<b>IV. UN MOTIF D'ADMISSION RESPIRATOIRE EN REANIMATION EST UN FACTEUR PRONOSTIQUE DE DECES HOSPITALIER CHEZ LES PATIENTS AYANT UN CANCER DU POUMON METASTATIQUE</b>	<b>45</b>
A. MOTIFS D'ADMISSION RESPIRATOIRE TOUTES CAUSES CONFONDUES	45
B. MOTIFS D'ADMISSION RESPIRATOIRE D'ETIOLOGIE RAPIDEMENT CURATIVE	46
C. MOTIFS RESPIRATOIRES LIES AU CANCER	46
<b>V. PROPOSITION D'UN ALGORITHME DECISIONNEL POUR AIDER A L'ADMISSION DES PATIENTS AYANT UN CANCER BRONCHIQUE ADMIS EN REANIMATION</b>	<b>48</b>
<b>VI. LIMITE DE CETTE ETUDE</b>	<b>49</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>52</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>54</b>

## Résumé

**Contexte** : Les cancers bronchiques représentent entre 15 et 20% des admissions de patients ayant un cancer solide en réanimation. L'accès de cette population en réanimation est souvent controversée compte tenu d'une importante mortalité. Cependant le pronostic de ces patients s'est progressivement amélioré ces dernières années et l'identification de facteurs pronostics est nécessaire pour améliorer la prise en charge de ces patients. L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs pronostiques de retour à domicile chez les patients ayant un cancer bronchique métastatique admis en réanimation médicale.

**Matériels et méthodes** : Nous avons évalué rétrospectivement la mortalité en réanimation, la mortalité hospitalière et le retour à domicile de patients, ayant un cancer bronchique métastatique, admis en réanimation de novembre 2011 à novembre 2016, dans les Centres Hospitaliers de Lille, Douai et Tourcoing.

**Résultats** : 94 patients ont été inclus, dont 88,3% avaient un cancer bronchique non à petites cellules. Le nombre médian de sites métastatiques était de 2 [1;3]. Le retour à domicile avait été possible pour 43,6% des patients (n=41). La mortalité en réanimation médicale et la mortalité hospitalière étaient respectivement de 43,6% (n=41) et de 56,4% (n=53). En analyse univariée, les facteurs influençant le retour à domicile étaient : le score de gravité IGS2 ( $p < 10^{-3}$ ), le nombre de défaillances d'organes à l'admission ( $p=0,009$ ) et à 72 heures ( $p=0,001$ ), la ventilation mécanique invasive ( $p=0,002$ ), le Performance status ( $p=0,029$ ), le nombre de sites métastatiques ( $p=0,049$ ) et l'albuminémie ( $p=0,002$ ). Les facteurs indépendants de retour à domicile étaient le score IGS2 à l'admission, avec un Odds Ratio à 0,88 [0,8;0,95], et le nombre de sites métastatiques avec odds Ratio à 0,35 [0,16;0,76]. Un traitement spécifique du cancer était possible chez 64,8% des patients retournant au domicile.

**Conclusion** : L'admission de patients ayant un cancer bronchique en réanimation permet un retour à domicile de 43,6% des patients et la poursuite d'un traitement spécifique dans 2/3 des cas.

## Introduction

Dans les pays occidentaux, les décès provoqués par le cancer sont, le plus fréquemment, liés aux cancers broncho-pulmonaires (1). Ces derniers représentent 15% à 20% de la population ayant une tumeur solide admis en réanimation médicale (2).

L'évolution des cancers bronchiques est souvent marquée par des défaillances viscérales aiguës mettant immédiatement le pronostic vital en jeu. Ces altérations physiologiques peuvent être d'étiologies multiples : directement liées à l'évolution du cancer, liées à la iatrogénie des traitements spécifiques ou secondaires à une exacerbation d'une comorbidité liée au tabagisme.

Les progrès réalisés dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers solides ont permis une amélioration significative du pronostic de ces pathologies. Cette évolution a été suivie d'une augmentation du nombre d'admissions en réanimation de patients ayant un cancer solide. L'oncologie thoracique a fait de nombreux progrès au cours des dernières décennies. Cependant seul 15% à 20% des patients pourront bénéficier d'un traitement curatif (3). La survie médiane des patients ayant un cancer broncho-pulmonaire métastatique non muté varie de 3,5 mois à 11,5 mois (4). Dans sa pratique, le clinicien est confronté à la pertinence de l'admission en réanimation, des patients ayant un cancer du poumon.

## **I. Pronostic et caractéristiques des patients ayant un cancer du poumon admis en réanimation**

### **A. Les données historiques**

L'étude Ever et collègues (5) est la première à évaluer le pronostic de patients ayant un cancer du poumon non opérable, admis en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique invasive.

La mortalité en réanimation et la mortalité intra-hospitalière étaient respectivement de 85% et de 91%. Le sevrage de la ventilation invasive avait été possible chez 14% des patients (n=7/49). Une durée de ventilation supérieure à 7 jours était systématiquement associée à un décès. Cette mortalité extrêmement élevée a contribué à limiter l'admission en réanimation de cette population.

### **B. Caractéristiques actuelles des patients ayant un cancer bronchique admis en réanimation**

Les études postérieures ont permis d'établir la prévalence des différents types histologiques retrouvés dans cette population. Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent 64% (6) à 83% (7) des types histologiques. Cette répartition est similaire à celle observée dans la population générale des cancers bronchiques. Le stade TNM est hétérogène selon les études. Cependant on note une prédominance des stades localement avancés entre 59% (8) et 64% (9), et métastatiques entre 46% (10) et 69% (11). L'âge moyen des patients admis augmente progressivement passant de 58 ans en 1986 (5) à 67 ans en 2015 (11). Le sexe ratio reste stable avec une prédominance masculine.



### **C. Pronostic et facteurs pronostiques de patients atteints d'un cancer broncho-pulmonaire en réanimation**

La mortalité de cette population en soins intensifs a chuté de 85% à 43% en réanimation entre 1986 (5,11). La mortalité hospitalière a également diminué, passant de 91% (5,11) durant la même période.

Les facteurs prédictifs de mortalité en réanimation dépendent de la gravité des défaillances physiologiques initiales mesurées par le score IGS2 (7,12–14), et de l'état général du patient (13,15). Les facteurs prédictifs de mortalité intra-hospitalière sont l'état général du patient (7,13,16) et l'admission pour un motif respiratoire (7,13). La mortalité à long terme est associée à l'évolution de la pathologie pulmonaire : nombre de métastases (16) et stade TNM (13).

### **II. Les critères pronostiques du cancer du poumon devraient guider l'admission en réanimation**

La décision d'admission en réanimation repose sur la volonté du patient et l'évaluation du clinicien. Les antécédents médicaux jouent un rôle important dans ce choix. La présence d'un cancer solide est souvent associée, dans l'esprit du clinicien, à un moins bon pronostic. Cette affirmation n'est pas toujours justifiée. Une étude rétrospective menée par E.Auclin et collègue (17) a évalué le pronostic et la survie à court terme, de patients âgés de plus de 65 ans, et ayant ou non une tumeur solide. Les deux populations étaient comparables. Les cancers broncho-pulmonaires représentaient 26% des néoplasies. La mortalité en réanimation, dans la population avec et sans tumeur solide, était respectivement de 33,6% et 32,6% ( $p=0,75$ ). Cette étude, malgré ces limites, montre que la décision d'admission en réanimation doit reposer sur des critères pronostiques établis.

L'admission en réanimation de certaines populations de patients est controversée compte tenu de leurs pronostics. Les cancers bronchiques, les hémopathies malignes et les cirrhoses appartiennent à ces catégories de pathologies.

La mortalité hospitalière des patients ayant une cirrhose en soins intensifs a chuté de 71% (18) à 50,2%(19). Cette amélioration est liée à une prise en charge spécifique plus adaptée et à une meilleure sélection des situations cliniques relevant de soins invasifs. La Société Européenne pour l'étude du foie recommande de discuter l'admission en réanimation des patients selon les critères suivants : un score MELD supérieur à 30 ou plus de trois défaillances d'organes. Les hémopathies malignes ont également bénéficié de progrès thérapeutiques et des réflexions ont été menées sur les modalités d'admission en réanimation (20).

En prenant exemple sur les deux pathologies citées ci-dessus, l'admission en réanimation des patients ayant un cancer bronchique, devrait reposer sur des facteurs pronostiques établis. L'identification de profils cliniques permettrait de ne pas refuser l'admission à des patients qui pourraient bénéficier d'un séjour en réanimation, tout en évitant un acharnement thérapeutique dans certain cas.

### **III. Justificatif de l'étude**

Le pronostic global des patients ayant une tumeur solide en réanimation s'est amélioré. Toutefois ces avancées varient selon le type de cancer considéré.

Pour les cancers broncho-pulmonaires, les données de la littérature fournissent quelques éléments de réponse. Mais le résultat des études les plus anciennes ne correspond plus aux réalités actuelles. De nombreuses cohortes sont composées de populations hétérogènes dont le pronostic est extrêmement variable. Les articles consacrés exclusivement à une population de patients ayant un cancer du poumon

métastatique sont rares. De plus, le critère de jugement régulièrement utilisé est la mortalité en réanimation. Or environ 20% à 30% des patients décèderont à l'hôpital, dans les suites de leur séjour en réanimation. Dans ces cas, le bénéfice de la réanimation est discutable.

L'enjeu est d'identifier des profils cliniques de patients pouvant tirer un bénéfice d'une réanimation invasive au sein de la population dont l'admission en réanimation est la plus discutable : les cancers bronchiques métastatiques.

#### **IV. Objectif de l'étude**

Le but de cette étude est d'identifier les facteurs pronostiques de retour à domicile de patients ayant un cancer du poumon métastatique admis en réanimation médicale.

## **Matériels et méthode**

Cette étude était rétrospective, observationnelle et multicentrique. Elle a été réalisée dans les services de réanimation et de pneumologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille, du Centre Hospitalier de Tourcoing et du Centre Hospitalier de Douai entre novembre 2011 et novembre 2016.

### **I. Sélection des patients**

La sélection des dossiers a été réalisée à l'aide du logiciel de codage PMSI. Les patients hospitalisés en réanimation, entre novembre 2011 et novembre 2016, ont été retenus si le diagnostic de cancer du poumon (C34) était associé à leur séjour. La liste des dossiers a été fournie par les départements d'informations médicales (DIM) des hôpitaux concernés.

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux et biologiques liés au séjour en réanimation. Les variables relatives à l'oncologie thoracique étaient collectées à partir du dossier de pneumologie. Le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire était confirmé par le compte rendu anatomo-pathologique ou le compte rendu de concertation pluridisciplinaire. L'ensemble du recueil des données était anonyme.

## **II. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age supérieur à 18 ans
- Le diagnostic de cancer du poumon devait être confirmé histologiquement avant ou pendant le séjour en réanimation
- Le caractère métastatique devait être confirmé par une imagerie dédiée et présent à l'admission en réanimation.
- Les types histologiques inclus étaient : les carcinomes à petites cellules, les carcinomes non à petites cellules de type : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome pulmonaire à grandes cellules. Les autres diagnostics histologiques n'étaient pas inclus.
- Les patients ayant bénéficié de plusieurs séjours en réanimation : seul le premier était comptabilisé.

## **III. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient :

- Une durée d'hospitalisation en réanimation inférieure à 24 heures
- La rémission du cancer broncho-pulmonaire
- Une hospitalisation en réanimation en post-opératoire d'une chirurgie thoracique
- Une absence de critère de jugement principal : retour à domicile

## **IV. Données collectées**

Les données collectées pour chaque patient étaient :

### **A. Démographiques**

- Sexe
- Age
- Nombre et type de comorbidités

### **B. Statut carcinologique**

- La date du diagnostic du cancer du poumon
- Le type histologique
- Le statut mutationnel pour les mutations des gènes EGFR, ALK, ROS1, Met, Kras
- Le stade TNM selon la classification de 2009 (21) (Annexe 4)
- L'état général du patient avant l'admission en réanimation était évalué par l'indice de Kanowsky ou Performance status. Ces données étaient collectées dans le dossier de réanimation ou dans le dernier courrier de pneumologie précédent l'admission en réanimation.
- Le nombre et la localisation des sites métastatiques
- Le nombre de ligne(s) de chimiothérapie reçue avant l'admission en réanimation
- Le nombre de ligne(s) de chimiothérapie reçue après l'admission en réanimation
- Le retour à domicile
- La date de décès
- La date de dernière visite hospitalière

### **C. Paramètres vitaux**

Les paramètres vitaux, cités ci-dessous, étaient relevés à l'admission en réanimation puis 72 heures après l'admission. Les valeurs relevées étaient les plus basses sur les 24 premières heures ou au cours des 72 heures suivant l'admission. Ces données ont servi au calcul de scores de défaillance viscérale.

- La tension artérielle
- La fréquence cardiaque
- La diurèse des 24 heures
- Le score de Glasgow
- Le support d'oxygénothérapie (OptiFlow®, ventilation non invasive, ventilation invasive, oxygénothérapie au masque)

### **D. Prise en charge en réanimation**

- Le motif d'hospitalisation en réanimation
- Le recours et la durée d'utilisation des amines vasoactives
- Le recours et le nombre de séances de dialyses
- Le recours et la durée de ventilation invasive
- L'initiation d'un traitement spécifique du cancer en réanimation
- Une limitation thérapeutique était définie par la présence dans le dossier médical de directives de non incrémentation thérapeutique. Par exemple : pas de recours à la dialyse, pas de massage cardiaque externe en cas d'arrêt cardio-respiratoire. Elles sont à différencier des arrêts thérapeutiques, non documentés dans cette étude.

## **E. Paramètres biologiques**

Les paramètres biologiques ci-après étaient collectés à l'admission puis 72 heures après l'admission.

- Gaz du sang artériel : pression artérielle en oxygène (mmHg) et en dioxygène (mmHg)
- La fonction rénale : urée (mg/L), créatinine (mg/L)
- Le ionogramme sanguin : sodium (mmol/L), potassium (mmol/L)
- La numération formule sanguine : hémoglobine (g/dL), plaquette ( $10^6/L$ ), leucocyte ( $10^6/L$ )
- La fonction hépatique : Bilirubine (mg/l), TP (%)
- Les paramètres de l'inflammation : CRP (mg/L), PCT (ng/L)
- La lactatémie en mmol/L
- Lactate déshydrogénase : LDH ( Ui/L)
- Albuminémie en g/L

## **F. Evolution**

- La durée d'hospitalisation en réanimation
- La durée d'hospitalisation globale avant la date de retour à domicile
- La date de décès ou la date de dernière consultation



## G. Défaillances d'organes

### 1) Calcul du nombre de défaillances d'organes

Les défaillances d'organes spécifiques étaient définies selon les critères utilisés par Soares (8) et A.Toffart (16). La pondération d'au moins un point par système selon le LOD score (22) définissait une défaillance d'organe. Le LOD score est disponible en annexe 1.

- Une défaillance neurologique était définie comme un score de Glasgow inférieur à 15 en dehors de toute sédation. En cas de recours à un traitement hypnotique, le score de Glasgow de référence était relevé avant l'initiation de la thérapeutique.
- Une défaillance rénale était définie par : une créatininémie supérieure à 12mg/L, une urée >0,36 mg/L ou une diurèse <750ml/24h
- Une défaillance hémodynamique était définie par : la nécessité d'un recours à des amines vasoactives, une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou une fréquence cardiaque inférieure à 30 bpm ou supérieure 140 bpm.
- Une défaillance médullaire était définie par des leucocytes inférieurs à 2500  $10^6/L$  ou une thrombopénie < 50 000  $10^6/L$
- Une défaillance hépatique était définie par un TP inférieur à 25% ou une bilirubinémie supérieure à 25 mg/L
- Une défaillance respiratoire était définie par la nécessité d'un recours à un support d'oxygénation non invasif (Optiflow©, Ventilation non invasive), à une ventilation invasive ou à une oxygénothérapie à haut débit.

Le nombre de défaillances d'organes était calculé pour chaque patient à J0 et à J72 heures si disponible. L'évolution du nombre de défaillances d'organes était calculée

par la soustraction du nombre de défaillances à l'admission moins le nombre de défaillances d'organes à J72 heures. Un différentiel positif témoignait d'une amélioration clinique.

## 2) Score IGS2

Le score d'indice de gravité simplifié 2 (IGS) (23) était un score de gravité permettant de prédire la mortalité hospitalière. Il était composé de 15 paramètres : l'âge, le score de Glasgow, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> si ventilation mécanique ou CPAP, diurèse, urée sanguine, leucocyte, kaliémie, natrémie, bicarbonate, bilirubinémie si ictère, pression artérielle systolique, fréquence cardiaque, température, mode d'admission (chirurgie en urgence, chirurgie programmée, médecine) et maladie chronique (SIDA, cancer métastatique, maladie hématologique, aucune).

Pour chaque item, la valeur la plus basse des 24 heures était comptabilisée. Une pondération de 1 à 26 était affectée selon l'algorithme dédié. Le score IGS2 pouvait varier de 0 à 146. Il était fourni par le logiciel ICCIP ou calculé manuellement. La mortalité prédite, avec un score de 51 et un score de 146, était respectivement de 48,4% et 100%. Le descriptif du score IGS2 est disponible en annexe 2.

## 3) Score SOFA

Le score de gravité Sepsis-related Organ Failure Assessment ou SOFA (24) a été développé pour évaluer la gravité et la mortalité dans les sepsis. Ce score était composé de 6 variables : le rapport pAO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, numération plaquettaire, la bilirubinémie, le score de Glasgow, la créatininémie ou la diurèse des 24 heures, la tension artérielle ou le recours aux amines vasoactives. Chaque item était pondéré d'une valeur de 1 à 4 pour un score pouvant varier de 0 à 24. Le descriptif du score

SOFA est disponible en annexe 3.

## **V. Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été réalisées par le Service de biostatistiques du CHRU de Lille à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, N.C. 25513 ; Version 9,4).

Les variables qualitatives étaient exprimées en effectif et en pourcentage. La normalité des distributions des données numériques était vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk. Les valeurs numériques respectant une distribution normale étaient exprimées en moyennes et déviations standard. Dans le cas contraire, les données étaient exprimées en médianes et en intervalles interquartiles.

Les comparaisons de fréquence entre la population décédée en hospitalisation et celle rentrée au domicile étaient réalisées, pour les variables qualitatives, par un test du Chi<sup>2</sup> ou de Fisher exact. Les comparaisons de variables quantitatives entre les deux populations étaient réalisées par un test de Student pour les valeurs suivant la loi normale et par un test U de Mann-Whitney pour les autres variables. Le seuil de significativité des tests statistiques était de 5%.

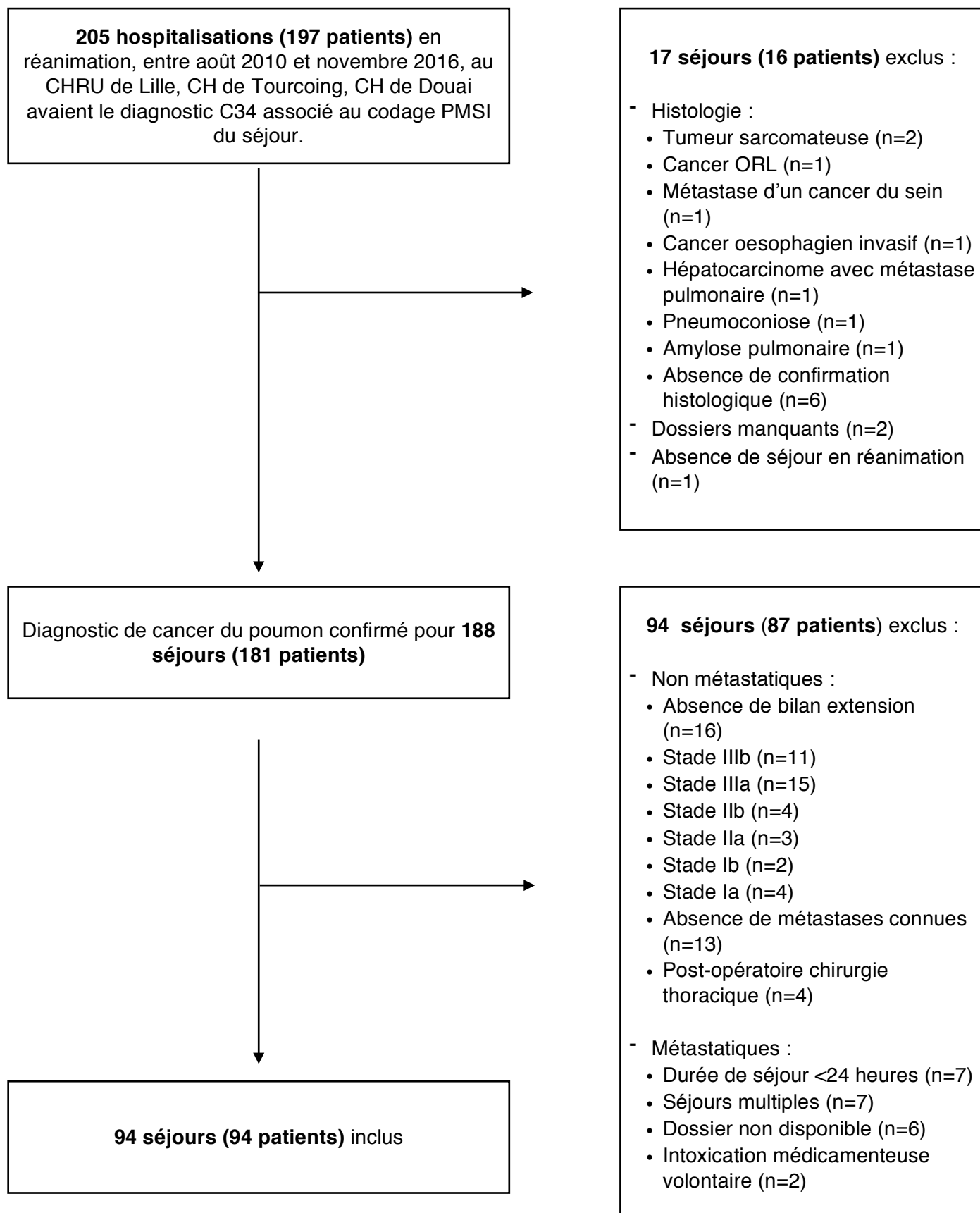
Les 5 données les plus significativement associées à un retour à domicile étaient introduites dans une régression linéaire pas à pas. Les résultats étaient exprimés en Odds ratio avec un intervalle de confiance à 95%.

## **VI. Déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)**

Cette étude a été réalisée après un accord de la CNIL. Le référencement CNIL a été enregistré, en date du 08/12/2016 sous le numéro DEC16-85. La déclaration est disponible en annexe 6.

# Résultats

## I. Diagramme de flux



Les départements d'information médicale (DIM) des hôpitaux sollicités ont fourni une liste de 206 séjours pour lesquels le diagnostic de cancer du poumon (C34) était associé.

Les séjours du CHU représentaient 79,1% (n=163) de la liste. La confirmation du diagnostic de cancer broncho-pulmonaire avait été possible pour 188 séjours. La moitié des séjours ont été finalement inclus dans cette étude. Les principaux motifs d'exclusion étaient le caractère non métastatique du cancer (n=72), une durée de séjour inférieure à 12 heures (n=7). Les patients ayant bénéficié de plusieurs séjours en réanimation : seul le premier séjour était inclus.

Les patients admis au CHU de Lille pour une intoxication médicamenteuse volontaire n'avaient pas été inclus. En effet, dans l'organisation du parcours de soin du CHU, les intoxications médicamenteuses étaient systématiquement admises dans un service spécifique des soins intensifs.

## **II. Caractéristiques générales de la population**

L'âge moyen de la population étudiée était de  $62,1 \pm 8,7$  ans. L'ensemble des caractéristiques de la population étudiée était résumé dans le tableau 1.

Les groupe de patients décédés au cours de l'hospitalisation avaient une tendance à avoir plus de comorbidités que les patients survivants ( $p=0,053$ ). Les principales comorbidités étaient : les maladies cardio-vasculaire, la BPCO, le diabète de type 2 et une seconde néoplasie. La deuxième pathologie tumorale était le plus souvent d'origine ORL et de type épidermoïde. La répartition des antécédents médicaux sont résumé dans la figure 1.

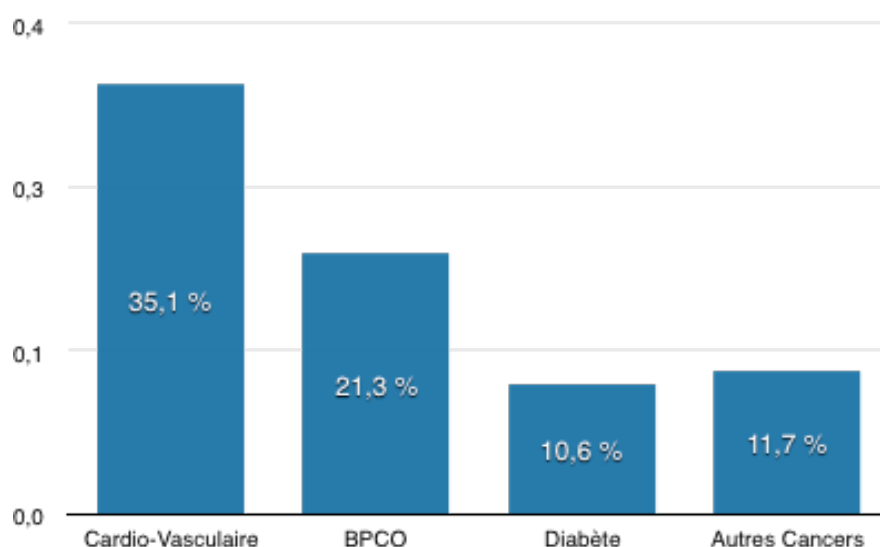
	Tous les patients (n=94)	Patients RAD (n=41)	Patients décédés en hospitalisation (n=53)	p value
<b>Caractéristiques des patients</b>				
Age (années), moyenne ± DS	62,1 ± 8,7	61,9 ± 9,2	62,4 ± 8,4	0,79
Homme, n (%)	68 (72,3)	27 (65,8)	41 (77,4)	0,22
Nombres comorbidités, médiane [IQR]	1 [0,1]	1 [0,1]	1 [0,2]	0,053
Performans statut, n (%)				<b>0,029</b>
	0-1	29 (37,7)	17 (58,6)	12 (41,4)
	2-4	48 (62,3)	16 (33,3)	32 (66,7)
	0	2 (2,6)	1 (50)	1 (50)
	1	27 (35,1)	16 (59,3)	11 (40,7)
	2	23 (29,9)	10 (43,5)	13 (56,5)
	3	22 (28,5)	6 (27,3)	16 (72,7)
	4	3 (3,9)	0 (0)	3 (100)
<b>Caractéristiques carcinologiques</b>				
Histologie				0,52
	CBNPC, n (%)	83 (88,3)	35 (42,2)	48 (57,8)
	CBPC, n (%)	11 (11,7)	6 (54,5)	5 (45,5)
Mutation				ns
	ALK	2 (2,1)	1 (50)	1 (50)
	EGFR	3 (3,2)	0 (0)	3 (100)
	Kras	5 (5,3)	2 (40)	3 (60)
Nombre de sites métastatiques, médiane [IQR]	2 [1,3]	2 [1,2]	2 [1,3]	<b>0,049</b>
Métastases cérébrales, n (%)	31 (33,7)	16 (51,6)	15 (48,5)	0,26
Lymphangite carcinomateuse, n (%)	8 (8,5)	1 (12,5)	7 (87,5)	0,06
Nombre de lignes de chimiothérapie avant admission ,n (%)				0,9
	0-1	70 (75,3)	31 (44,3)	30 (55,7)
	≥ 2	23 (24,7)	10 (43,5)	13 (56,5)
Délai en jour entre diagnostic du cancer et l'admission hospitalière, médiane [IQR]	94 [19;290]	162 [44;362]	64,5 [6,5;234,5]	0,1

**Tableau 1** : Caractéristiques générales de la population

L'état général de la population à l'admission en réanimation était évalué par le Performance status.

Ce critère différait selon le centre initial d'admission. La population incluse dans les centres hospitaliers de périphéries était en moins bon état général. La proportion de patients ayant un PS égal à 0 ou 1 était de 0% dans les centres hospitaliers généraux contre 48,3% chez les patients admis au CHU.

Cette différence de recrutement était associée à une mortalité hospitalière significativement plus importante de 78,9% contre 50,7% dans les CH de périphérie ( $p=0,02$ ).



**Figure 1** : Répartition des principaux antécédents médicaux dans la population incluse

### III. Descriptif des caractéristiques liées au cancer du poumon

L'ensemble de la population incluse avait un diagnostic de cancer bronchique histologiquement prouvé et au moins une localisation secondaire mise en évidence par une imagerie dédiée.

La répartition, selon le type d'histologie, était la suivante : les adénocarcinomes représentaient 68% des inclusions, les carcinomes épidermoïdes 28%, les carcinomes à petites cellules 11% et les carcinomes à grandes cellules 1%.

Les caractéristiques globales liées au cancer bronchique étaient rapportées dans le tableau 1.

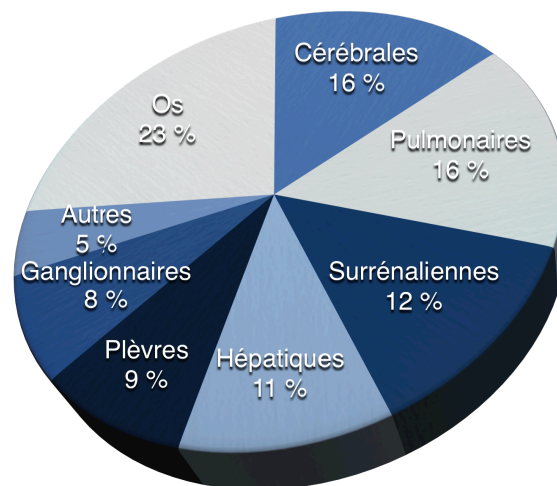
La présence d'une mutation activatrice du gène de l'EGFR et de ALK était retrouvée chez respectivement 3 et 2 patients soit 3,2% et 2,1% de la population totale.



L'ensemble de cette population avait bénéficié d'une thérapie ciblée avant son admission en réanimation sauf un patient ayant une mutation ALK.

La localisation des sites métastatiques de la population est représentée dans la figure 2.

Les localisations métastatiques « autres » étaient : rénales (n=2), intestinales (n=2), musculaires (n=2), cutanée (n=1), ophtalmologique (n=1).



**Figure 2** : Répartition des sites métastatique dans la population générale

## IV. Descriptif des caractéristiques liées au séjour en réanimation

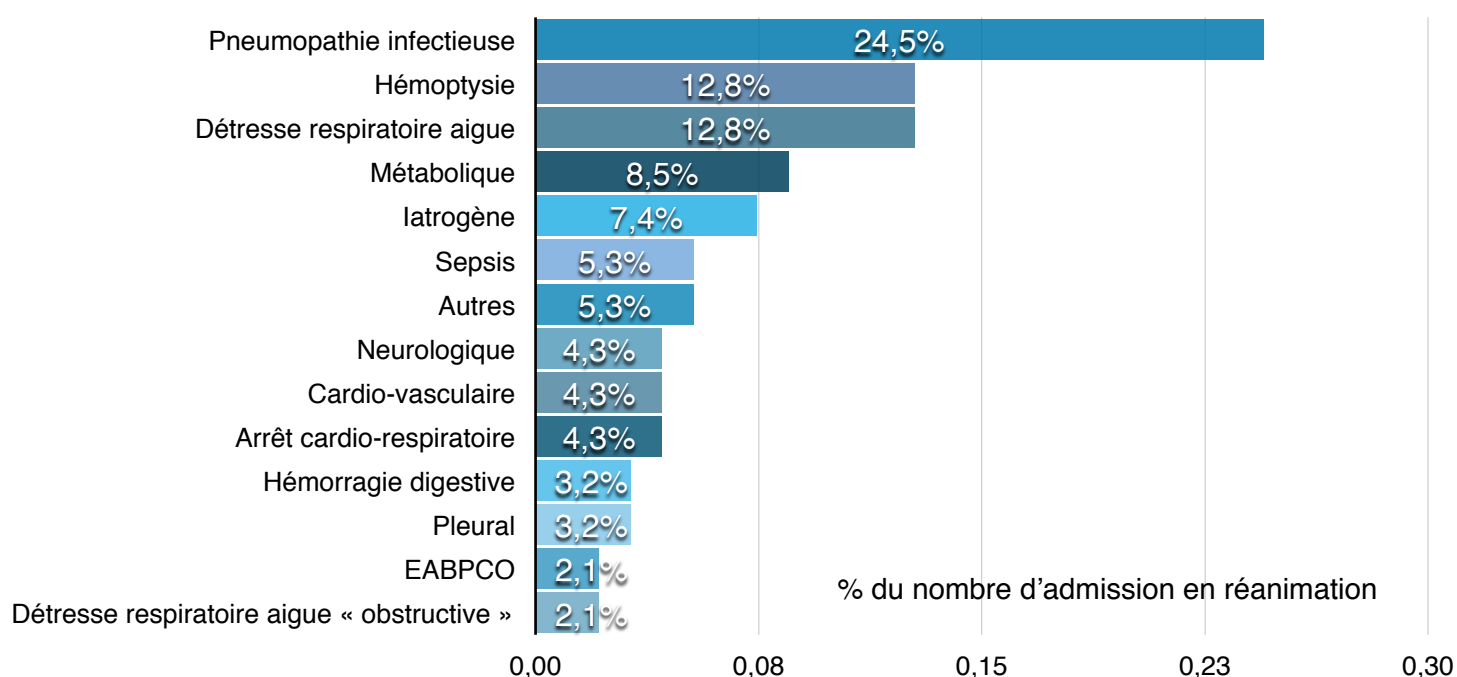
### A. Motif d'admission

#### 1) Motif d'admission de l'ensemble de la population

Le principal motif d'admission en réanimation était un motif respiratoire. Les étiologies prédominantes étaient : les pneumopathies infectieuses (24,5%), les hémoptysies (12,8%) et les détresses respiratoires aiguës sans diagnostic retrouvé (12,8%). Le tableau 2 regroupe les principaux motifs d'admission en réanimation.

	Tous les patients (n=94)	Patients RAD (n=41)	Patients décédés en hospitalisation (n=53)	p value
<b>Motif d'admission en réanimation</b>				
lié à une complication du cancer broncho-pulmonaire , n (%)	46 (48,9)	22 (47,8)	24 (52,2)	ns
lié à une complication d'un traitement spécifique, n (%)	26 (27,7)	13 (50)	13 (50)	ns
lié à un motif respiratoire dont admission pour un motif curable et hémoptysie, n (%)	52 (55,4)	16 (30,8)	36 (69,2)	<b>0,005</b>
sous groupe de patients admis pour une hémoptysie	12 (12,8)	8 (66,7)	4 (33,3)	0,08
sous groupe de patients admis pour une cause « curable »	20 (32,4)	11 (55)	9 (45)	0,07

**Tableau 2** : Motifs d'admissions en réanimation



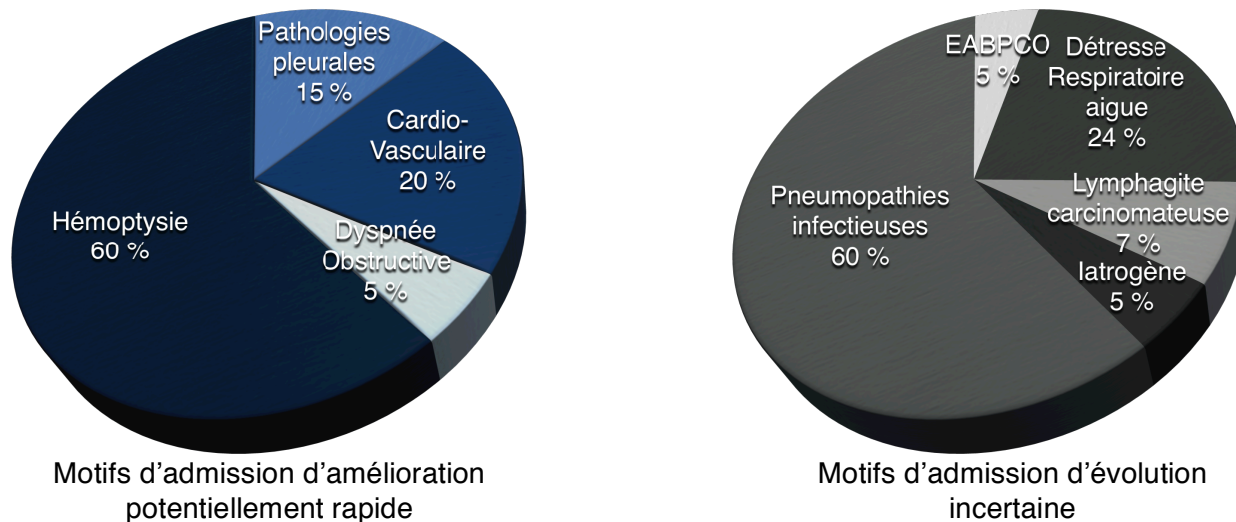
**Figure 3** : Répartition détaillée des motifs d'admissions en réanimation

- Les motifs d'admission liés à une cause métabolique étaient : hypokaliémie profonde (n=1), hypercalcémie avec manifestations cliniques (n=6) et hyponatrémie profonde avec manifestation clinique (n=1).
- Les motifs d'admission liés à une cause iatrogène étaient : hématotoxicité post chimiothérapie (n=23), pneumopathie iatrogène aux inhibiteurs de tyrosine kinase (n=2) et insuffisance rénale post chimiothérapie par cisplatine (n=1).
- Les autres étaient : une insuffisance rénale aiguë (n=1), une prise en charge post opératoire d'une péritonite (n=1) et détresse respiratoire secondaire à une lymphangite carcinomateuse (n=3).
- Les motifs d'admission pour une cause cardio-vasculaire étaient : oedème pulmonaire cardiogénique (n=1), embolie pulmonaire (n=1) et épanchement péricardique secondaire à un envahissement tumoral (n=2).
- Les motifs d'admission pour une cause neurologique étaient : état de mal épileptique (n=1), hypertension intra-cranienne (n=1) et trouble de la vigilance (n=2).
- Les motifs d'admission pour une cause pleurale étaient : épanchement pleural (n=2) et pneumothorax (n=1).
- Les détresses respiratoires obstructives étaient secondaires à une paralysie des cordes vocales (n=2).

## 2) Motif d'admission respiratoire accessible à un traitement spécifique rapidement efficace ou « curatif »

Le motif d'admission respiratoire était un facteur de mortalité hospitalière. Cependant ce critère d'admission recouvrait de nombreuses étiologies dont les pronostics n'étaient pas identiques. Ces critères d'admission avaient été scindés en deux : ceux

accessibles à un traitement étiologique permettant une amélioration espérée « rapide » et les autres. La répartition de ces critères est représentée dans la figure 4.



**Figure 4** : Description des motifs d'admission respiratoire

Le groupe de patients pour lequel un traitement spécifique pouvait être proposé avait une tendance à un meilleur pronostic.

## **B. Caractéristiques cliniques**

Les caractéristiques cliniques étaient résumées dans le tableau 3 et dans le tableau 4.

Le nombre et la gravité des défaillances viscérales, reflétés par le score IGS2, le score SOFA et le nombre de défaillances d'organes, étaient associés de façon significative à un décès en cours d'hospitalisation.

	Tous les patients (n=94)	Patients RAD (n=41)	Patients décédés en hospitalisation (n=53)	p value
<b>Caractéristiques cliniques</b>				
<b>A l'admission</b>				
Score SOFA, médiane [IQR]	4 [2;7]	3 [1;5]	6 [4;9]	<b>&lt;0,0001</b>
Score IGS2, médiane [IQR]	50 [41;61]	42 [36;50]	59 [49;69]	<b>&lt;0,0001</b>
Nombre de défaillances d'organes, médiane [IQR]	1 [1;2]	1 [0;1]	1 [1;2,5]	<b>0,009</b>
Défaillance hémodynamique, n (%)	31 (33,7)	6 (22,2)	21 (77,8)	<b>0,03</b>
Défaillance respiratoire, n (%)	40 (45,98)	12 (30)	28 (70)	<b>0,03</b>
Défaillance neurologique, n (%)	19 (20,4)	8 (42,1)	11 (57,9)	ns
Défaillance rénale, n (%)	20 (21,5)	6 (30)	14 (70)	ns
Défaillance hématologique, n (%)	24 (25,5)	12 (50)	12 (50)	ns
Défaillance hépatique, n (%)	3 (3,4)	0 (0)	3 (100)	ns
<b>A 72 heures</b>				
Score SOFA à 72 heures, moyenne ± DS	5 [2;8]	2 [1;5]	2 [1;5]	<b>0,001</b>
Nombre de défaillances d'organes à 72 heures , médiane [IQR]	1 [0,2]	1 [0;1]	2 [1;3]	<b>&lt;0,0001</b>

**Tableau 3 : Caractéristiques cliniques à l'admission et à 72 heures**

	Tous les patients (n=94)	Patients RAD (n=41)	Patients décédés en hospitalisation (n=53)	p value
<b>Données relatives au séjour en réanimation</b>				
Limitations thérapeutiques	56 (60,2)	12 (21,4)	44 (78,6)	<b>&lt;0,0001</b>
Traitement spécifique du cancer en réanimation	4 (4,2)	2 (50)	2 (50)	ns
Chimiothérapie pour CISPLATINE-ETOPOSIDE, n(%)	3 (3,2)	1 (33)	2 (77)	ns
Crizotinib, n(%)	1 (1,1)	1 (100)	0 (0)	ns
Ventilation mécanique invasive, n (%)	29 (31,2)	6 (20,7)	23 (79,3)	<b>0,002</b>
Durée de ventilation mécanique en jour, médiane [IQR]	9 [3;18]	11 [2;18]	8 [3;19]	ns
Durée d'utilisation d'amine vaso-active en jour, médiane [IQR]	3 [2;5]	3 [2;4]	3,5 [2;5]	ns
Durée du séjours en réanimation en jours, médiane [IQR]	4 [2;8]	4 [1;6]	4 [2;8]	ns
Durée du séjour hospitalier médiane en jours, médiane [IQR]	9 [5;16]	8,5 [7;15]	9,5 [4;17,5]	ns

**Tableau 4 : Prise en charge thérapeutique en réanimation**

### C. Caractéristiques biologiques

Les caractéristiques biologiques étaient résumées dans le tableau 5.

L'albuminémie était significativement plus basse dans la population décédée en hospitalisation. Cette donnée était cohérente avec une altération de l'état général plus marquée chez ces patients.

Un abaissement du TP était aussi significativement associé à la mortalité hospitalière. Dans la majorité des cas, cette chute était associée à une insuffisance hépato-cellulaire. Une défaillance hépatique était de mauvais pronostic. Cette altération fonctionnelle pouvait être secondaire à un sepsis ou au cancer.

L'urée sanguine était significativement supérieure dans le groupe de patients décédé. Cette augmentation pourrait-être secondaire à une altération de la fonction rénale ou le reflet d'une baisse de la volémie du secteur intra-vasculaire. Ces hypothèses étaient étayées par le fait que la population décédée en hospitalisation avait plus souvent recours aux amines vaso-actives.

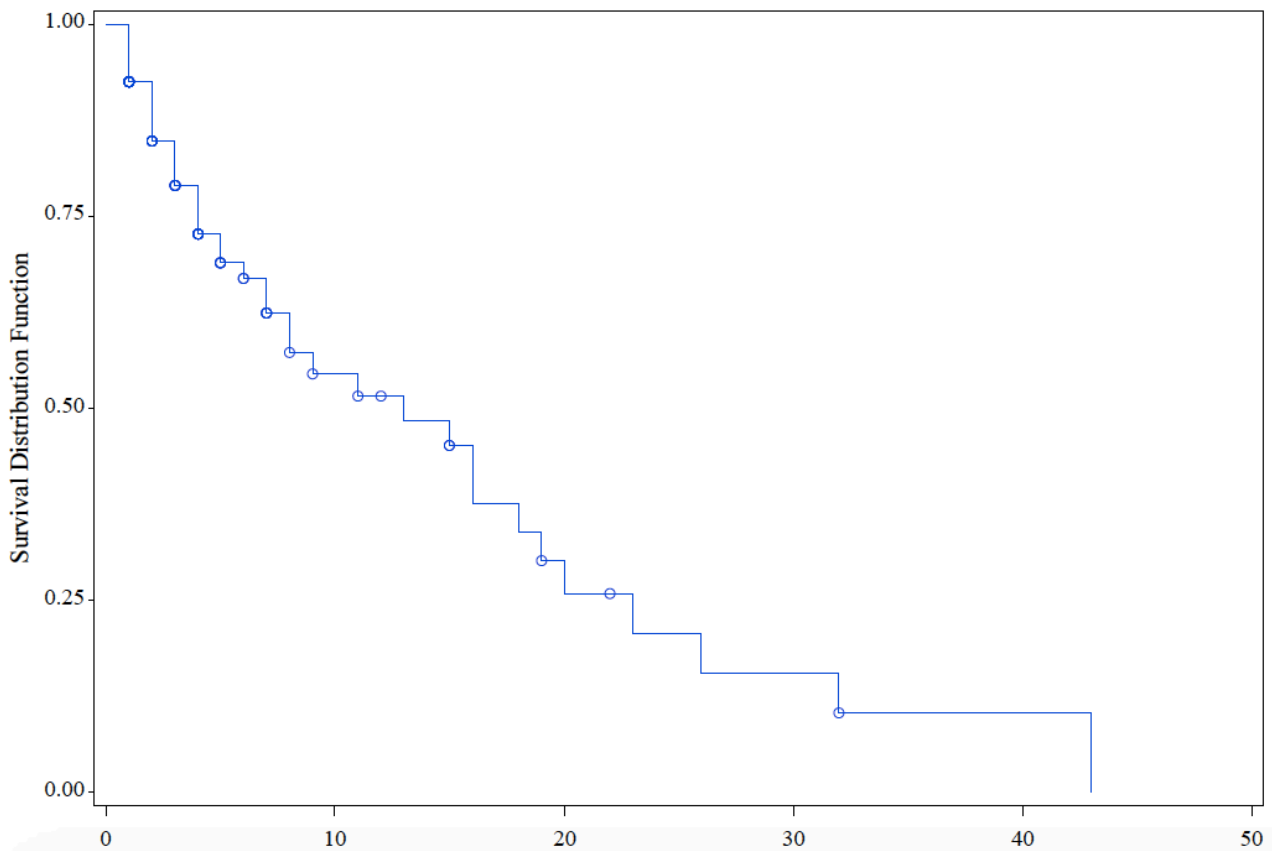
	Tous les patients (n=94)	Patients RAD (n=41)	Patients décédés en hospitalisation (n=53)	p value
<b>Caractéristiques biologiques à l'admission</b>				
Lactate (mmol/L), médiane [IQR]	1,3 [1;2,4]	1,40 [0,8;1,9]	1,30 [1;2,5]	0,4
Hémoglobine (g/dl), médiane [IQR]	10,4 [9;12,1]	10,3 [8,9;12,1]	10,5 [9,3;10,2]	ns
Leucocyte (G/L), médiane [IQR]	11770 [17690;7390]	10550 [4919;15050]	14970 [7645;19850]	
Plaquette (G/L), médiane [IQR]	261 000 [139 000; 367 000]	260 000 [150 000;363 000]	266 500 [159 000; 363 000]	ns
Urée (g/L), médiane [IQR]	0,5 [0,3;0,8]	0,40 [0,3;0,6]	0,60 [0,4;0,6]	<b>0,02</b>
Créat (mg/l), médiane [IQR]	9 [6;13]	8 [6;11]	10 [6,5;15,5]	0,1
Bilirubine totale (mg/L), médiane [IQR]	5 [3;8]	5 [3;7]	5 [3;8]	ns
Albumine (g/L), médiane [IQR]	28,5 [24;34]	30,5 [24;37]	27,5 [24,5;31]	<b>0,02</b>
TP (%), médiane [IQR]	73 [58;84]	76 [68;87]	67,5 [54;80]	<b>0,04</b>
CRP (ml/L), médiane [IQR]	152 [81;246]	132 [58;216]	159 [111;283]	ns

**Tableau 5** : Caractéristiques biologiques à l'admission en réanimation

## V. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le retour à domicile après une admission en réanimation médicale. Le retour à domicile était possible pour 43,6% des patients (n=41). La mortalité en réanimation médicale et la mortalité hospitalière étaient respectivement de 43,6% (n=41) et de 56,4% (n=53).

La mortalité cumulée, entre l'admission en réanimation et les premières 72 heures, représentait 41% de la mortalité en réanimation. Un séjour, d'une durée supérieure à 10 jours, était associé à une mortalité de 63,1%.

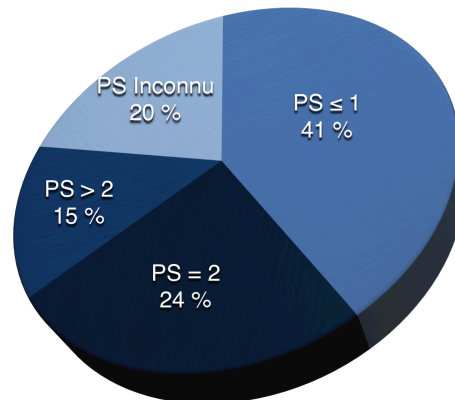


**Figure 5** : Courbe décès de patients admis en réanimation (n= 41) en fonction de la durée de séjour, (durée maximale 43 jours)

## A. Identification de facteurs pronostiques en analyse uni-variée

### 1) Facteurs pronostiques liés à l'état général

L'état général des patients à l'admission en réanimation (Performance status, albuminémie) était associé à la survie hospitalière.



**Figure 6 :** Répartition des stades de Performance status chez les patients rentrant au domicile

### 2) Facteurs pronostiques liés aux caractéristiques du cancer du poumon

L'augmentation du nombre de site métastatique était associée à une mortalité hospitalière plus marquée. Il existait une tendance à un moins bon pronostic des patients présentant une lymphangite carcinomateuse. Les autres caractéristiques carcinologiques n'apparaissaient pas associées au pronostic des patients.

L'initiation d'une thérapeutique spécifique du cancer en réanimation ne semblait pas associée à une meilleure survie. Le recours à une chimiothérapie conventionnelle par CISPLATINE et ETOPOSIDE avait été réalisé pour 3 patients, permettant un retour à domicile de 2 patients. Une thérapie ciblée par CRIZOTINIB avait été initiée chez un patient porteur d'une mutation ALK naïf de traitement. Ce traitement avait permis un retour à domicile, avec un suivi post hospitalisation de 160 jours.



La présence d'une mutation activatrice (EGFR, ALK) n'était pas associée à un retour à domicile. Un traitement spécifique par thérapie ciblée avait été initié chez 80 % des patients (n=4) avant l'admission en réanimation. Parmi eux, 40% (n=2) étaient admis pour une pneumopathie interstitielle diffuse iatrogène liée au inhibiteur de tyrosine kinase. La mortalité liée à cette complication était de 50%.

### 3) Facteurs pronostiques liés à la gravité clinique initiale

Le nombre et la sévérité des défaillances viscérales étaient étroitement associés au décès des patients au cours de l'hospitalisation. Les données relatives à la gravité clinique sont regroupées dans le tableau 3. La persistance de ces défaillances à 72 heures après l'admission était également de mauvais pronostic.

Des limitations thérapeutiques avaient été prises pour 60,2% des patients (n=56). Elles sont significativement associées à un décès en cours d'hospitalisation ( $p < 0,001$ ). La mortalité de cette population était de 78,6% (n=44). Les patients ayant des restrictions thérapeutiques avaient un score IGS2 à l'admission plus élevé ( $p < 0,001$ ) et un état général plus bas ( $p = 0,02$ ). Le nombre de sites métastatiques tendait à être plus élevé ( $p = 0,0051$ ). L'âge et le nombre de comorbidités ne différaient pas entre ces deux populations.

## **B. Analyse multivariée**

L'effectif de notre population autorisait l'inclusion de 5 variables dans notre analyse multivariée. Les variables incluses dans ce calcul étaient : le Performance status, le nombre de sites métastatiques, le recours à la ventilation mécanique, l'utilisation d'amine vaso-active et le score de défaillance viscérale IGS2.

L'analyse multivariée retrouvait que le nombre de sites métastatiques ( $p=0,008$ ) et le score de gravité IGS2 ( $p < 0,001$ ) était significativement associé à un retour à domicile. Les odds ratio [intervalle de confiance à 95%], associés au nombre de sites métastatiques et au score IGS2, étaient respectivement : 0,35 [0,16;0,76] et 0,88 [0,82;0,95].

Le tableau 6 compare la population de patients ayant un site métastatique « oligo-métastatique » à la population ayant plus d'un site métastatique « pluri-métastatiques ».

	Patients oligo-métastatique (n=36)	Patients pluri-métastatique (n=59)	p value
Retour à domicile n, %	19 (52,8)	22 (37,3)	ns
Performance status			$<10^{-3}$
	0-1	14 (22,2)	
	2-4	49 (77,8)	
Limitations thérapeutiques n, %	20 (55,5)	37 (63,8)	0,42
IGS2, médiane [IQR]	47 [40,56,5]	50 [41,61]	0,51

**Tableau 6** : Caractéristique des patients oligo-métastatiques et pluri-métastatiques

## VI. Descriptif de la population survivante

Dans la population bénéficiant d'un retour à domicile (n=41), la majorité des patients avait bénéficié d'un traitement spécifique du cancer du poumon. Le nombre maximal de ligne de chimiothérapie après hospitalisation était de 6. La survie médiane était de 102,5 jours. Chez 10% des survivants, cette survie était supérieure à 17 mois. L'ensemble des caractéristiques des survivants est regroupé dans le tableau 7.

	Patients RAD (n=41)
Survie en jours après retour à domicile, médiane [IQR]	102,5 [29;307]
Traitement spécifique du cancer après hospitalisation, % (n=effectif)	24 (64,8)

**Tableau 7** : Devenir de la population survivante

## Discussion

Notre étude porte sur une cohorte de 94 patients ayant un cancer du poumon métastatique admis en réanimation. La présence d'une localisation secondaire dans la population générale des patients ayant un cancer bronchique est un facteur de mauvais pronostic associé à une diminution de la survie. Dans la littérature, entre 45% (10) et 69% (11) des patients admis en réanimation, ont une localisation secondaire. Le pronostic général des patients, ayant un cancer du poumon en réanimation, est en amélioration au cours des dernières années. Cependant, la question de la pertinence de l'admission des patients ayant un cancer du poumon métastatiques reste entière. A notre connaissance, ce travail est le premier à se consacrer spécifiquement au pronostic de cette population.

La mortalité en réanimation et la mortalité hospitalière étaient respectivement de 43,6% et 56,4%. Le critère de jugement principal de notre étude était le retour à domicile. Celui-ci a été possible pour 41 patients soit 43,6% des admissions. La médiane de survie post-hospitalisation était de 102,3 jours. Soixante-quatre pourcents (n=24) des survivants ont eu un traitement spécifique de leur néoplasie.

En analyse univariée, le retour à domicile était associé à l'état général du patient à l'admission (PS, albuminémie) et au nombre de sites métastatiques. Le motif d'admission « respiratoire », la gravité de l'état clinique initial et à 72 heures sont associés à une mortalité hospitalière plus importante. En analyse multi-variée, le nombre de métastases et le score IGS2 à l'admission sont associés à un retour à domicile avec des odds-ratio respectifs de 0,35 [0,16-0,76] et 0,88 [0,81-0,94].

Dans les études consacrées aux facteurs pronostiques des patients, ayant un cancer bronchique admis en réanimation, le pronostic à court terme est lié à la gravité initiale des défaillances d'organes. L'association entre le nombre de sites

métastatiques et le retour à domicile est un élément inattendu que nous discuterons dans la suite de ce travail.

## I. Comparaison des caractéristiques de notre cohorte par rapport à la population globale des patients ayant un cancer métastatique en réanimation

Les caractéristiques démographiques de notre population sont comparables à la population globale des patients ayant un cancer du poumon admis en réanimation.

La gravité de l'état clinique initial, évaluée par les scores de gravité, est un facteur pronostiques majeur dans la population ayant une tumeur solide (25) et un cancer bronchique (6,12–14,26) admis en réanimation. Le score IGS2 a été choisi car c'est le score de gravité le plus utilisé en France et en Europe. Le score IGS2, à l'admission en réanimation de notre population, est comparable aux scores des autres populations incluses dans la littérature (Cf. tableau 8).

Auteur, année	Effectif	Mortalité	Score SAPS2 à l'admission Survivant	Score SAPS2 à l'admission Décédé	P value
Adam et coll, 2008	68	Réanimation	42 ± 20	67 ± 29	0,0008
Toffart et all, 2011	103	3 mois	26 [22;35]	36 [30;52]	-
Andrejak et coll, 2011	76	Réanimation	40 ± 13	46 ± 13	0,14
Soares et coll, 2014	449	6 mois	36.5 ± 14	54.1 ± 19	<10 <sup>-4</sup>
Etude en cours	94	Retour à domicile	42 [36;50]*	59 [49;69]	10 <sup>-4</sup>

**Tableau 8** : Etudes évaluant le pronostic de patients atteint d'un cancer bronchique selon le score SAPS2 (IGS2)

\* : Score IGS2 des patients retournant à domicile après leur séjours en réanimation

Les motifs d'admission en réanimation sont comparables aux données de la littérature. Le motif principal d'admission en réanimation est respiratoire dans notre étude. Cette prédominance est aussi retrouvée dans la littérature (13,16). Ce motif d'hospitalisation est un facteur pronostique important. La population incluse dans notre étude est comparable, en termes de gravité clinique initiale, de caractéristiques démographiques et de critères d'admission aux séries précédemment publiées sur le sujet. Dans une deuxième partie, nous comparerons le pronostic de notre population aux données de la littérature.

## **II. Pronostic des patients ayant un cancer bronchique métastatique admis en réanimation médicale**

Notre critère de jugement principal est le retour à domicile. Dans la littérature, les principaux critères de jugements sont la mortalité en réanimation et la mortalité hospitalière. Nous avons choisi ce critère car il était jugé cliniquement pertinent pour le patient. Les soins invasifs semblent acceptables si le patient peut profiter d'un retour à domicile et bénéficier par la suite d'un traitement spécifique de son cancer.

Les chiffres de mortalité de notre population sont globalement comparables à ceux observés dans la littérature. Le tableau 9 regroupe la mortalité en réanimation et hospitalière de patients ayant un cancer bronchique.

Le caractère métastatique de notre cohorte ne semble pas affecter de façon significative la mortalité hospitalière et la mortalité en réanimation. Cependant, l'admission en réanimation de patients ayant un cancer du poumon métastatique est peut-être soumise à des critères plus stricts que pour le reste de la population ayant une tumeur bronchique.

Auteur, année	Population	Mortalité en réanimation	Mortalité hospitalière
Lin et coll, 2004	n = 81 77 % CBNPC 96 % Stade III-IV	73 %	85 %
Reichner et coll, 2006	n = 47 83% CBNPC 59% stade IIIB-IV	43 %	60 %
Soares et coll, 2007	n=143 83%CBNPC 59% Stade III-IV	42 %	59 %
Adams et coll, 2008	n=139 69% CBNPC 60% III-IV	22 %	40 %
Toffart et coll, 2011	n= 103 68%CBNPC, 60% de métastatique	31 %	48 %
Andrejak et coll, 2011	n= 70 64% CBNPC 64% Stade IIIb-IV 60% Métastatique	47,4 %	65,6 %
Toffart et all, 2015	n=36 75% de CBNPC 69% Métastatique	50 %	63 %
Etude en cours	n=94 88% de CBNPC 100% Métastatique	43,6 %	56,4 %

**Tableau 9** : Mortalité en réanimation et à l'hôpital de patients ayant un cancer bronchique

Une étude prospective (11) portant sur les critères corrélés à la présentation et à l'admission en réanimation des patients ayant une tumeur bronchique a mis en évidence une importante sélection de cette population. Sur l'ensemble des patients ayant un cancer bronchique, et au moins une défaillance d'organe, 35% des dossiers étaient présentés au réanimateur et 73% ont été acceptés pour une admission en soins intensifs. Soixante-dix pour cent des patients avec un cancer métastatique n'étaient pas présentés au réanimateur (contre 33 % des patients non métastatiques).

Le principal motif de non présentation du dossier à un réanimateur était un refus du patient ou de sa famille. Un PS<2 était associé à une présentation du dossier pour une admission.

La mortalité des patients ayant un cancer du poumon, admis en réanimation, reste élevée. L'identification de facteurs pronostiques est nécessaire afin de déterminer quels patients tireront un bénéfice de soins invasifs.

### **III. Identification de facteurs pronostiques de retour à domicile chez les patients ayant un cancer bronchique métastatique en réanimation**

#### **A. Impact des défaillances aiguës d'organes sur le pronostiques de notre population**

##### 1) A l'admission

La gravité de l'état clinique à l'admission, reflétée par le nombre de défaillances d'organes ou les scores de gravité, est associée à une mortalité en réanimation et une mortalité hospitalière (7,8,15,26). Le tableau 8 rapporte le devenir des patients en fonction du score IGS2 à l'admission. Dans notre cohorte, en analyse multivariée, le score IGS2 dans le groupe de patients retournant à domicile, est significativement inférieur à celui des patients décédés en hospitalisation.

Dans ces études, on observe une grande variabilité du score IGS2 chez les patients décédés. Cette disparité est probablement liée à la variabilité de la sélection des patients à l'admission dans les différents services de réanimation. Cependant la population « survivante » possède un score IGS2 constamment inférieur à 42. Plusieurs études confirment, avec d'autres scores, le caractère pronostique du nombre de défaillances d'organes initiales (7,8,15,26).

## 2) A 72 heures

Le nombre de défaillances d'organes, le score de gravité IGS2 et le score de gravité SOFA sont significativement plus bas à 72 heures, dans la population retournant à domicile. La valeur pronostique de la persistance de défaillances d'organes à 72 heures est confirmée dans la littérature.

L'évolution des scores de gravité a également une valeur pronostique chez les patients ayant une pathologie maligne (27). Une amélioration du score de défaillances d'organes à 72 heures est associée à une meilleure survie. Dans notre travail, nous avons comparé le différentiel, de score SOFA ( $p=0,25$ ), et le différentiel du nombre de défaillances d'organes ( $p=0,12$ ), à l'admission et à 72 heures. L'évolution des défaillances d'organes n'est pas différente entre le groupe « retour à domicile » et « décès en hospitalisation » avec respectivement  $p=0,25$  et  $p=0,12$ . Ces résultats sont possiblement liés au recueil rétrospectif des données. Les constantes cliniques à 72 heures sont disponibles pour l'ensemble des patients. Cependant les données biologiques, à 72 heures, sont souvent partielles ou absentes. Le recueil de données est complet chez les patients les plus graves. Ce biais pourrait expliquer le fait que l'amélioration du nombre de défaillances d'organes ne soit pas associée au retour à domicile.

Dans les séries publiées sur le pronostic des patients ayant un cancer du poumon admis en réanimation, la majorité des auteurs conclut que le pronostic à court terme n'est pas lié aux caractéristiques de la pathologie néoplasique sous jacente. Cette conclusion est remise en question par l'étude de A.Toffart (11). En effet, la présence de métastases chez les patients ayant un cancer du poumon avec une défaillance



d'organe est un facteur prédictif de mortalité. Notre étude apporte d'autres éléments de réflexion dans ce sens.

### **B. Nombre de localisations secondaires et retour à domicile.**

L'une des singularités de notre étude est l'association, en analyse uni-variée et multi-variée, du nombre de sites métastatiques et le retour des patients à domicile. La population bénéficiant d'un retour à domicile a une pathologie tumorale moins disséminée que le reste de la population. Cette donnée n'est pas décrite dans le reste de la littérature. Une étude menée par Soares (8) avait associé le stade carcinologique au pronostic à court terme dans une population extrêmement large, incluant des patients à un stade curatif et des patients métastatique. Les conclusions de travail peuvent difficilement être extrapolées aux patients ayant un cancer du poumon métastatique admis en réanimation.

L'identification du nombre de sites métastatiques, comme facteur prédictif de retour à domicile dans notre population, peut amener à prendre en compte plusieurs éléments de réponse.

Le nombre et la localisation des sites métastatiques ont une valeur pronostique chez les patients ayant un cancer bronchique. Les métastases intra-thoraciques, classées M1a, ont un meilleur pronostic que les métastases extra-thoraciques. De plus, les patients oligo-métastatiques en extra-thoracique ont également une meilleure survie que les patients pluri-métastatiques, avec respectivement, une médiane de survie de 11,4 mois versus 6,3 mois (4). Ces différences de survie, notamment au sein des patients métastatiques, ont fait l'objet d'une nouvelle classification TNM(28) pour les cancers broncho-pulmonaires.

Métastases, TNM 2017	Métastase(s)	Stade TNM 2017	Survie à 2 ans	Survie à 5 ans
M1a	Unique intra-thoracique	IV A	23 %	10 %
M1b	Unique extra-thoracique	IV A	23 %	10 %
M1c	Mutiple extra-thoracique	IV B	10 %	0 %

**Tableau 10** : Définition du stade métastatique et pronostic de survie à 2 ans et 5 ans selon le stade de la 8<sup>ième</sup> classification TNM 2017

La mise en évidence de l'association entre le nombre de sites métastatiques et le retour à domicile a peut-être été possible grâce à l'homogénéité de notre population. Les caractéristiques des populations oligo-métastatiques et poly-métastiques diffèrent. Le tableau 6 regroupe les caractéristiques comparatives des deux groupes.

### **C. Valeur pronostique de l'état général chez les patients ayant un cancer du poumon admis en réanimation**

L'état général est très souvent associé au pronostic des patients ayant un cancer bronchique admis en réanimation (7,8,13). Ces données sont robustes et cohérentes avec la pratique clinique quotidienne. Etonnamment, dans notre cohorte, le Performance status est prédictif d'un retour au domicile en analyse univariée mais pas en analyse multivariée.

Plusieurs éléments peuvent expliquer ce résultat. Le recueil du Performance status n'était disponible que pour 82,9% des patients (n=78). La conséquence de cette perte d'informations est difficilement évaluable sur l'évolution des résultats. Ce score n'est pas fréquemment utilisé en réanimation. Un autre élément à prendre en compte

pour considérer ce résultat est le mode de recueil du Performance status. La majorité des évaluations ont été réalisées à la cure de chimiothérapie précédant l'admission en réanimation. Or l'état général du patient a pu évoluer entre le moment du recueil et l'admission en réanimation. La question de la pertinence de l'admission en réanimation est particulièrement difficile chez les patients ayant un Performance status à 2. Cette catégorie correspond aux patients ambulatoires mais dont l'état clinique est précaire peut être difficile à évaluer. Il existe une variabilité inter-observateur dans l'évaluation du Performance status. Les taux de concordance varient de 90-92%(29), à 53-61% (30). La discordance est plus faible pour les patients ayant un état général altéré.

Dans les études précédemment citées, les Performances status étaient regroupés en deux catégories : compris entre 0 et 2 et strictement supérieurs à deux. Cette dichotomie ne permet pas d'apprécier le pronostic des patients ayant un Performance status égal à 2. Dans notre cohorte, cette catégorie correspond à 30% des patients. L'analyse de cette sous-population n'a pas été possible compte tenu d'un effectif trop réduit. Nous avons donc choisi de regrouper les patients ayant un Performance status compris entre 0 - 1 et 2-4. L'addition de cette population hétérogène au groupe de patients les plus « altérés » a pu modifier nos résultats. L'ensemble de ces éléments permet de mieux comprendre l'absence de corrélation entre l'état général du patient et son retour à domicile.

## **IV. Un motif d'admission respiratoire en réanimation est un facteur pronostique de décès hospitalier chez les patients ayant un cancer du poumon métastatique**

### **A. Motifs d'admission respiratoire toutes causes confondues**

L'admission en réanimation pour une détresse respiratoire est un facteur pronostique de mortalité en analyse univariée dans notre cohorte. Cette association est confirmée par plusieurs études en analyse univariée (6) et multivariée (7,13,31). Le pronostic des patients admis pour un motif respiratoire est plus sombre car il regroupe plusieurs facteurs indépendants de mortalité. La ventilation invasive est un facteur pronostic majeur de mortalité dans la population ayant un cancer solide ou bronchique (10,14,32). Dans notre cohorte, cette tendance est confirmée puisque la ventilation mécanique invasive est significativement associée à un décès en hospitalisation. La principale étiologie responsable de détresse respiratoire aiguë est la pneumopathie infectieuse. Ce motif d'hospitalisation regroupe une majorité des patients septiques, dont l'évolution est souvent marquée par des défaillances viscérales. Le nombre et la profondeur des perturbations physiologiques à l'admission sont un critère pronostic majeur.

Cependant, ce motif d'admission regroupe une population hétérogène dont les pronostics ne sont peut être pas tous égaux.

## **B. Motifs d'admission respiratoire d'étiologie rapidement curative**

Au sein de la population admise pour un motif respiratoire, nous avons étudié le devenir des patients dont l'évolution de l'état respiratoire peut être « favorable » rapidement après un traitement spécifique. Ce groupe de patients a été nommé « motif respiratoire curatif ». Les différentes étiologies sont regroupées dans la figure 4. Dans la sous-population de patients hospitalisés pour un « motif respiratoire curatif », il existe une tendance à une meilleure survie ( $p=0,07$ ). Au sein des patients pouvant bénéficier d'un traitement rapidement efficace, les hémoptysies représentaient 60% des étiologies. Cette sous-population avait également une tendance à une meilleure survie hospitalière. Cette tendance est confirmée dans l'étude de Roques et collègues (7). Dans cette étude, 45 des 105 patients ont été admis pour une hémoptysie. La mortalité de cette population était de 43% contre 64% ( $p=0,03$ ). Le relatif « bon » pronostic de cette affection peut être expliqué par la possibilité d'une prise en charge spécifique de cette étiologie. Un traitement vaso-actif ou une embolisation des artères bronchiques peuvent rapidement améliorer l'état respiratoire. De plus, les hémoptysies sont souvent associées à une mono-défaillance respiratoire. Cette insuffisance d'organe unique est de meilleur pronostic qu'une défaillance multi-viscérale.

## **C. Motifs respiratoires liés au cancer**

Le pronostic des patients admis pour une détresse respiratoire aiguë, secondaire à une progression cancéreuse, est sombre. Dans notre cohorte, le pronostic des patients admis pour un motif respiratoire, secondaire à une lymphangite carcinomateuse, est presque le même que dans la littérature, avec une mortalité de 87,5%. Une détresse respiratoire aiguë, secondaire à une obstruction bronchique,

est un facteur pronostique de mortalité en analyse multivariée (8). Cette association n'a pu être mise en évidence dans notre cohorte, probablement à cause de notre effectif. Ces données incitent à reconsidérer l'admission en réanimation des patients ayant une détresse respiratoire secondaire au cancer. Cependant, dans certain cas, l'initiation d'un traitement spécifique anticancéreux en réanimation permet une amélioration clinique. C'est le cas des détresses respiratoires aiguës secondaires à CBPC et aux adénocarcinomes ayant une mutation activatrice. L'administration d'une chimiothérapie conventionnelle (33) et d'un traitement par TKI (34,35) permet une amélioration clinique dans certain cas. Le pronostic des cancers bronchiques avec une mutation activatrice est meilleur avec une survie en moyenne de 2 ans et un taux de réponse de 60 à 80% (36). Ces résultats ont fait espérer une amélioration spectaculaire du pronostic des patients ayant un cancer bronchique muté admis en réanimation. Deux études publiées sur ce sujet, retrouvent une mortalité de 50 à 56% dans cette population (34,35). Cependant les patients inclus dans ces études présentaient plus de facteurs de mauvais pronostic : Les motifs d'admission respiratoire, le recours à la ventilation mécanique invasive étaient plus fréquents. L'état général des patients était globalement moins bon. La réponse thérapeutique aux inhibiteurs de tyrosine kinase est très variable. De nombreux *cases reports* rapportent une amélioration spectaculaire sous TKI, permettant un sevrage ventilatoire et une amélioration franche de l'état général (37).

Les TKI peuvent être efficaces et utilisables dans le cadre de la réanimation médicale si elles sont destinées aux bons patients.

## **V. Proposition d'un algorithme décisionnel pour aider à l'admission des patients ayant un cancer bronchique admis en réanimation**

Le pronostic des patients ayant un cancer du poumon admis en réanimation impose de sélectionner les patients qui bénéficieront de soins invasifs. Par analogie avec la réflexion menée par nos confrères gastro-entérologues sur l'admission en réanimation de patient ayant une cirrhose, il apparaît nécessaire d'intégrer les facteurs pronostiques spécifiques de la pathologie dans le processus décisionnel d'admission en réanimation.

Nous proposons ici un algorithme d'admission en réanimation incorporant les facteurs pronostiques spécifiquement liés au cancer du poumon. Ce schéma est une ébauche qui illustre comment pourrait s'articuler la décision d'admission en réanimation des patients ayant un cancer du poumons métastatique en réanimation. D'autres travaux seront nécessaires afin de définir, notamment, la valeur seuil du nombre de sites métastatiques et de score IGS2.

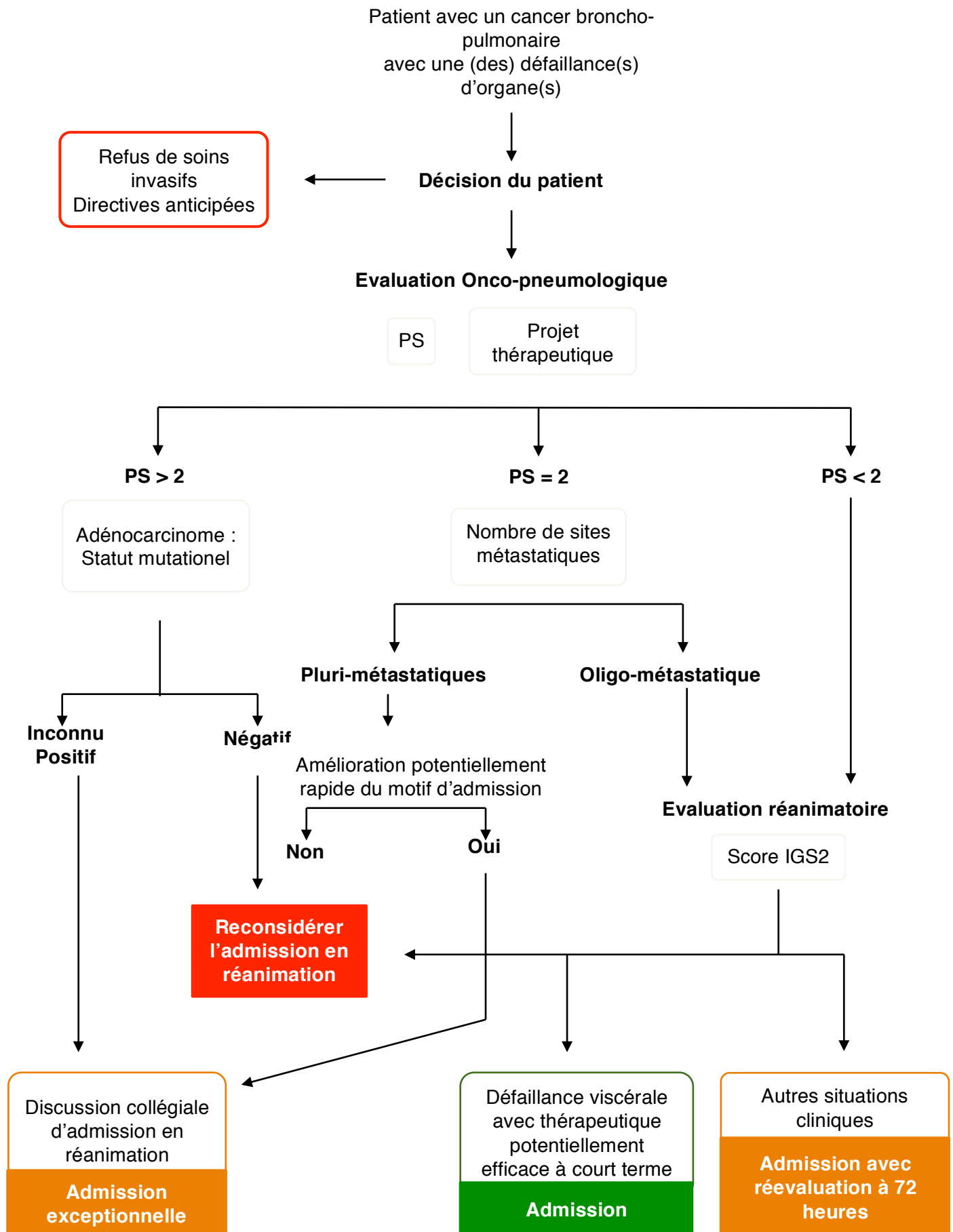
## **VI. Limite de cette étude**

La principale limite de ce travail est le caractère rétrospectif du recueil. Les données manquantes ont pu influencer certains résultats. Les caractéristiques cliniques et biologiques à l'admission étaient presque systématiquement présentes. En revanche, les données biologiques à 72 heures n'étaient disponibles que pour les patients les plus graves. L'absence de corrélation entre l'amélioration du nombre de défaillances d'organes et le retour à domicile pourrait possiblement être liée à ce biais. L'utilisation du score de gravité IGS2 est également une limite de notre étude. Ce score utilise la pathologie étudiée dans la cotation : un cancer métastatique est associé à une pondération de 9 points.

L'élaboration de la liste des dossiers à partir des données PMSI a également pu introduire un biais de sélection.

La population étudiée est sélectionnée puisque seuls les patients ayant été hospitalisés en réanimation sont inclus. Les conclusions de ce travail sont donc dépendantes des critères de sélection à l'admission en réanimation et ne peuvent s'appliquer qu'aux patients ayant un cancer du poumon métastatique et admis en réanimation.





**Figure 7:** Proposition d'algorithme d'admission en réanimation pour les patients ayant un cancer du poumon avec au moins une défaillance d'organe 50

## Conclusion

Le retour à domicile était possible pour 43,6% des patients, ayant un cancer du poumon métastatique admis en réanimation. La reprise d'un traitement spécifique anti-cancéreux ultérieur était possible dans 64,8% des cas. Les caractéristiques de notre population sont comparables aux populations incluses dans les études évaluant le pronostic des patients ayant un cancer du poumon en réanimation. La mortalité en réanimation et en hospitalisation sont également similaires aux études précédemment publiées.

Ce travail est le premier à mettre en évidence l'impact du nombre de métastases sur le pronostic à court terme des patients ayant un cancer bronchique métastatique admis en réanimation.

La décision d'admission en réanimation doit être discutée de façon collégiale, en fonction de l'expérience du clinicien et en s'appuyant sur des critères pronostiques établis. L'altération de l'état général, la gravité initiale de l'état clinique et le nombre de sites métastatiques doivent être pris en compte lors de l'admission en réanimation d'un patient ayant un cancer bronchique.

L'identification de sous populations ayant un pronostic spécifique est nécessaire afin de mieux sélectionner les situations cliniques dans lesquelles une escalade thérapeutique serait adaptée.

## Bibliographie

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 15 déc 2010;127(12):2893-917.
2. Meert A-P, Berghmans T, Sculier J-P. [The patient with lung cancer in intensive care]. *Rev Mal Respir*. déc 2014;31(10):961-74.
3. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. déc 2011;32(4):605-44.
4. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. nov 2015;10(11):1515-22.
5. Ewer MS, Ali MK, Atta MS, Morice RC, Balakrishnan PV. Outcome of lung cancer patients requiring mechanical ventilation for pulmonary failure. *JAMA*. 26 déc 1986;256(24):3364-6.
6. Andréjak C, Terzi N, Thielen S, Bergot E, Zalcmann G, Charbonneau P, et al. Admission of advanced lung cancer patients to intensive care unit: a retrospective study of 76 patients. *BMC Cancer*. 2011;11:159.
7. Roques S, Parrot A, Lavole A, Ancel P-Y, Gounant V, Djibre M, et al. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. déc 2009;35(12):2044-50.
8. Soares M, Darmon M, Salluh JIF, Ferreira CG, Thiéry G, Schlemmer B, et al. Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest*. mars 2007;131(3):840-6.
9. Lin Y-C, Tsai Y-H, Huang C-C, Hsu K-H, Wang S-W, Tsao TC-Y, et al. Outcome of lung cancer patients with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Respir Med*. janv 2004;98(1):43-51.
10. Slatore CG, Cecere LM, Letourneau JL, O'Neil ME, Duckart JP, Wiener RS, et al. Intensive care unit outcomes among patients with lung cancer in the surveillance, epidemiology, and end results-medicare registry. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2012;30(14):1686-91.
11. Toffart A-C, Pizarro CA, Schwebel C, Sakhri L, Minet C, Duruisseaux M, et al. Selection criteria for intensive care unit referral of lung cancer patients: a pilot study. *Eur Respir J*. févr 2015;45(2):491-500.
12. Thyrault M, Oppon J, Le Bourdieu S, Raynard B, Nitenberg G. [Resuscitation management of patients with primary bronchopulmonary cancer]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 28 sept 2002;31(31):1446-50.
13. Boussat S, El'rini T, Dubiez A, Depierre A, Barale F, Capellier G. Predictive factors of death in primary lung cancer patients on admission to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. déc 2000;26(12):1811-6.
14. Adam AK, Soubani AO. Outcome and prognostic factors of lung cancer patients admitted to the medical intensive care unit. *Eur Respir J*. janv 2008;31(1):47-53.
15. Anisoglou S, Asteriou C, Barbetakis N, Kakolyris S, Anastasiadou G, Pnevmatikos I. Outcome of lung cancer patients admitted to the intensive care unit with acute respiratory failure. *Hippokratia*. janv 2013;17(1):60-3.
16. Toffart A-C, Minet C, Raynard B, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Diab S, et al. Use of intensive care in patients with nonresectable lung cancer. *Chest*. janv 2011;139(1):101-8.
17. Auclin E, Charles-Nelson A, Abbar B, Guérot E, Oudard S, Hauw-Berlemont C, et al. Outcomes in elderly patients admitted to the intensive care unit with solid tumors. *Ann Intensive Care*. déc 2017;7(1):26.
18. Mackle IJ, Swann DG, Cook B. One year outcome of intensive care patients with decompensated alcoholic liver disease. *Br J Anaesth*. oct 2006;97(4):496-8.
19. Theocharidou E, Pieri G, Mohammad AO, Cheung M, Cholongitas E, Agarwal B, et al. The Royal Free Hospital score: a calibrated prognostic model for patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. Comparison with current models and CLIF-SOFA score. *Am J Gastroenterol*. avr 2014;109(4):554-62.
20. 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*. 2011;1(1):5.
21. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. août 2007;2(8):706-14.
  22. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA*. 11 sept 1996;276(10):802-10.
  23. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.
  24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, 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*. juill 1996;22(7):707-10.
  25. Berghmans T, Paesmans M, Sculier JP. Is a specific oncological scoring system better at predicting the prognosis of cancer patients admitted for an acute medical complication in an intensive care unit than general gravity scores? *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. avr 2004;12(4):234-9.
  26. Chou K-T, Chen C-S, Su K-C, Hung M-H, Hsiao Y-H, Tseng C-M, et al. Hospital outcomes for patients with stage III and IV lung cancer admitted to the intensive care unit for sepsis-related acute respiratory failure. *J Palliat Med*. nov 2012;15(11):1234-9.
  27. Larché J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med*. oct 2003;29(10):1688-95.
  28. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. janv 2016;11(1):39-51.
  29. Taylor AE, Olver IN, Sivanthan T, Chi M, Purnell C. Observer error in grading performance status in cancer patients. *Support Care Cancer*. 1 août 1999;7(5):332-5.
  30. Myers J, Gardiner K, Harris K, Lilien T, Bennett M, Chow E, et al. Evaluating correlation and interrater reliability for four performance scales in the palliative care setting. *J Pain Symptom Manage*. févr 2010;39(2):250-8.
  31. Bonomi MR, Smith CB, Mhango G, Wisnivesky JP. Outcomes of elderly patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer admitted to the intensive care unit. *Lung Cancer Amst Neth*. sept 2012;77(3):600-4.
  32. Hsia T-C, Tu C-Y, Chen H-J. The impact of rescue or maintenance therapy with EGFR TKIs for Stage IIIB-IV non-squamous non-small-cell lung cancer patients requiring mechanical ventilation. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:55.
  33. Jennens RR, Rosenthal MA, Mitchell P, Presneill JJ. Outcome of patients admitted to the intensive care unit with newly diagnosed small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth*. déc 2002;38(3):291-6.
  34. Kerrigan K, Shoben A, Otterson G. Treatment of Lung Cancer Patients With Actionable Mutations in the Intensive Care Unit. *Clin Lung Cancer*. nov 2016;17(6):523-7.
  35. Toffart A-C, Dhalluin X, Girard N, Chouaid C, Audigier-Valette C, Duruisseaux M, et al. Patients with advanced lung cancer harboring oncogenic mutations should be admitted to intensive care units. *Intensive Care Med*. janv 2015;41(1):164-5.
  36. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai C-M, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 1 mai 2013;105(9):595-605.
  37. Chien C-R, Chen H-J. Lazarus response to treatment of patients with lung cancer and oncogenic mutations in the intensive care unit. *J Thorac Dis*. nov 2016;8(11):E1455-61.

## Annexes

### Annexe 1 : Détail du Logistic Organ Dysfunction System (22)

Table 1.—Cut Points for Ranges for Several Levels of Increasing Severity for Individual Variables\*

Variable	Severity Level				
	0	1	2	3	4
Glasgow Coma Score	14-15	9-13	6-8	4-5	3
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ratio on MV or CPAP, mm Hg (kPa)	No ventilation	≥250 (≥33.2)	150-249 (19.9-33.1)	50-149 (6.6-19.8)	<50 (<6.6)
Heart rate, beats/min	30-139	140-159	≥160	<30	...
Systolic blood pressure, mm Hg	90-239	240-269 or 70-89	≥270 or 40-69	<40	...
Serum urea, mmol/L (g/L)	<6 (<0.36)	6-9.9 (0.36-0.59)	10-19.9 (0.60-1.19)	≥20 (≥1.20)	...
Creatinine, μmol/L (mg/dL)	<106 (<1.2)	106-141 (1.2-1.6)	>141 (>1.6)	...	...
Urine output, L/d	0.75-9.99	0.5-0.74 or ≥10	<0.5	...	...
White blood cell count, ×10 <sup>9</sup> /L	2.5-49.9	1.0-2.4 or ≥50	<1.0	...	...
Bilirubin, μmol/L (mg/dL)	<34.2 (<0.6)	34.2-68.3 (0.6-4.0)	≥68.4 (>4.0)	...	...
Platelets, ×10 <sup>9</sup> /L	≥50	<50	...	...	...
Prothrombin time, % of standard	≥25%	<25%	...	...	...



### Annexe 3 : Détail du score SOFA (24)

**Table 3** The SOFA score

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	< 400	< 300	< 200 —— with respiratory support ——	< 100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (< 204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) <sup>a</sup>	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

<sup>a</sup> Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

## Annexe 4 : Stades TNM de 2009, 7ème édition (d'après Goldstraw –IASCL)(21)

<b>T - Tumeur</b>	<b>Tx</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches). <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>T1a</b> : &lt; 2 cm*</li> <li>▪ <b>T1b</b> : ≥ 2 cm et &lt; 3 cm*</li> </ul>
	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais moins de 7 cm</b> , avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : <ul style="list-style-type: none"> <li>-envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à une distance supérieure à 2 cm de la carène.</li> <li>-existence d'une atélectasie ou d'une pneumopathie obstructive étendue à la région hilare mais ne s'étendant pas à tout le poumon.</li> <li>-de plus grand diamètre, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>T2a</b> : ≥ 3 cm mais &lt; 5 cm*</li> <li>▪ <b>T2b</b> : ≥ 5 cm mais &lt; 7 cm*</li> </ul> </li> </ul>
	<b>T3</b>	Tumeur de plus de 7 cm, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>-atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),</li> <li>-atteinte du diaphragme,</li> <li>-atteinte du nerf phrénique,</li> <li>-atteinte de la plèvre pariétale, médiastinale ou du péricarde,</li> <li>-tumeur dans les bronches souches à moins de 2 cm de la carène sans envahissement carénaire,</li> <li>-association à une atélectasie ou à une pneumopathie obstructive de tout le poumon,</li> <li>-nodules tumoraux dans le même lobe.</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumeur quelles que soient ses dimensions, comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>-médiastin,</li> <li>-cœur ou gros vaisseaux,</li> <li>-trachée,</li> <li>-nerf récurrent,</li> <li>-œsophage,</li> <li>-corps vertébraux,</li> <li>-carène,</li> <li>-nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.</li> </ul>	
<b>N - Adénopathies</b>	<b>Nx</b>	Envahissement loco-régional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires.
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales.	
<b>Métastases</b>	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	Existence de métastases : <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>M1a</b> : Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne</li> <li>-<b>M1b</b> : Métastases à distance</li> </ul>



**Annexe 4 (bis)** : Stades TNM de 2009, 7ème édition (d'après Goldstraw – IASCL)(21)

	N0	N1	N2	N3
T1a,b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a,b	IV	IV	IV	IV

**Annexe 5 : 8<sup>ième</sup> Classification TNM (IASLC 2015 UICC 2017)(28)**

<b>T - Tumeur</b>	<b>Tx</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches). <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T1a</b> : &lt; 1cm*</li> <li>• <b>T1b</b> : ≥ 1 cm et &lt; 2 cm*</li> <li>• <b>T1c</b> : ≥ 2 cm et &lt; 3 cm</li> </ul>
	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais moins de 5 cm</b> , avec l'un quelconque des éléments suivants d'extension : <ul style="list-style-type: none"> <li>-envahissement de la plèvre viscérale quelle que soit la taille de la tumeur, envahissement d'une bronche souche à toute distance de la carène</li> <li>-existence d'une atélectasie (lobaire ou pulmonaire)</li> <li>- de plus grand diamètre, <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T2a</b> : ≥ 3 cm mais &lt; 4 cm*</li> <li>• <b>T2b</b> : ≥ 4 cm mais &lt; 5 cm*</li> </ul> </li> </ul>
	<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de moins de 7 cm</b> , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>-atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet),</li> <li>-atteinte du nerf phrénique,</li> <li>-atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde,</li> <li>-nodules tumoraux dans le même lobe.</li> </ul>
<b>T4</b>	Tumeur de plus de 7 cm ou comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>-médiastin,</li> <li>-cœur ou gros vaisseaux,</li> <li>-trachée,</li> <li>-diaphragme,</li> <li>-nerf récurrent,</li> <li>-œsophage,</li> <li>-corps vertébraux,</li> <li>-carène,</li> <li>-nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.</li> </ul>	
<b>N - Adénopathies</b>	<b>Nx</b>	Envahissement loco-régional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe. <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>N1a</b> : 1 seule station N1 atteinte</li> <li>-<b>N1b</b> : plusieurs stations N1 atteintes</li> </ul>
	<b>N2</b>	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>N2a</b> : 1 seule station N2 atteinte sans N1 « skip metastasis »</li> <li>-<b>N2b</b> : 1 seule station N2 avec atteinte N1</li> <li>-<b>N2c</b> : plusieurs stations N2 atteintes</li> </ul>
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales ou hilaires contro-latérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou contro-latérales.	
<b>Métastases</b>	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	Existence de métastases : <ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>M1a</b> : nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne</li> <li>-<b>M1b</b> : 1 seule métastase dans un seul site métastatique</li> <li>-<b>M1c</b> : plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints</li> </ul>

**Annexe 5 (bis) : 8<sup>ième</sup> Classification TNM (IASLC 2015 UICC 2017)(28)**

	N0	N1	N2	N3	M1a-b <i>Tout N</i>	M1c <i>Tout N</i>
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

# Annexe 6 : Déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et

Impression en PDF d'une fiche de déclaration simplifiée CNIL

Page 1 sur 1

## Impression Finale d'une fiche de déclaration simplifiée CNIL

### DECLARANT

Nom **Dhalluin**  
Prénom **Xavier**  
Adresse électronique [xavier.dhalluin@chru-lille.fr](mailto:xavier.dhalluin@chru-lille.fr)

### SERVICE OU POLE RESPONSABLE DE LA MISE EN ŒUVRE

Service ou pôle chargé de la mise en oeuvre du traitement **Service de pneumologie et oncologie thoracique - Hôpital Calmette**  
Responsable de la mise en oeuvre **Dr Xavier Dhalluin**  
Responsable de service ou pôle **Pr Arnaud Scherpereel**  
Téléphone **31775**

CodeDec **85**

### TRAITEMENT DECLARE

Type de fichier déclaré **Bureautique tel que Word, Excel,**  
Précisez **fichier excel version 2010**

### TRAITEMENT DECLARE

Année de création du fichier de **2016**

Finalité **Thèse de Médecine : Identification des facteurs pronostiques de retour au domicile des patients présentant un cancer pulmonaire de stade IV admis en réaanimation. Etude rétrospective portant sur données cliniques de patients pris en charge au CHRU de Lille**

Personnes concernées par le **Patients du CHRU de Lille,**

Précisez  
Est-ce qu'il s'agit d'une recherche **Oui**  
médicale, d'une thèse ou d'un  
mémoire ?  
Si oui, est-ce que la prise en charge **Non**  
habituelle des patients concernés est  
modifiée?  
Est-ce que vous disposez d'un avis **Non**  
CCTIRS et/ou CPP ?

### DONNEES COLLECTEES

Catégories de données collectées **Données d'identification( nom, prénom, adresse, initiales, date et lieu de naissance, n° d'inclusion, ...), Données de santé, Autres: précisez ci-dessous, données issues du dossier médical du patient**

Si autres, précisez **Oui, de manière indirecte: ex : n° d'inclusion, initiales+date de naissance, etc.,**

Est-ce que les données collectées permettent de remonter à la personne ?

Origine **De manière indirecte, précisez: nom de l'application, questionnaire, etc...,**  
Précisez **dossier patient (version numérique et version papier)**  
Durée de conservation des données **5 ans**  
Destinataires **Statisticiens du CHRU de Lille (Pr Alain Duhamel)**

### SECURITE

Emplacement des données **Fichier / application sur le réseau du CHRU de Lille X:/, N:/, F:/, serveur,**  
Précisez **Stockage des données au sein d'un dossier dédié sur le réseau, avec un accès sécurisé par mot de passe**  
Le fichier de traitement est-il protégé ? oui

### ECHANGES DE DONNEES OU INTERCONNEXIONS

Le traitement déclaré fait-il l'objet d'échanges ? **Non,**  
Renseignez l'identité des organismes en réception  
Renseignez l'identité des organismes en émission

### TRANSFERT DE DONNEES HORS UNION EUROPEENNE

Existe-t-il des transferts d'information en dehors de l'Union Européenne ? **Non**

Pays du destinataire

Pays de l'émetteur

### DROIT A L'INFORMATION ET DROIT D'ACCES

Par quels moyens sont respectés les droits des personnes (information, accès/rectification, opposition) ? **Autres: précisez ci dessous,**

Précisez **le traitement concerne des données rétrospectives, portant sur des patients décédés. Une mention légale est apposée sur les courriers (non opposition à l'utilisation des données)**

### COMMENTAIRES

Commentaires **Dossier vu avec M. Malek DIB**

<http://intrachru/intranet-gapi/DSI/CNILTER/SaisieFicheBack/Detail.php?CodeDec=8...> 08/12/2016

**AUTEUR : Nom : Audousset**

**Prénom : Camille**

**Date de Soutenance : 29 mai 2017**

**Titre de la Thèse : Identification de facteurs pronostiques de retour à domicile de patients ayant un cancer du poumon métastatique admis en réanimation médicale**

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement : Médecine**

**DES + spécialité : Pneumologie**

**Mots-clés : Cancer du poumon métastatique, Réanimation, facteurs pronostiques**

**Résumé : Contexte :** Les cancers bronchiques représentent entre 15 et 20% des admissions de patients ayant un cancer solide en réanimation. L'accès de cette population en réanimation est souvent controversée compte tenu d'une importante mortalité. Cependant le pronostic de ces patients s'est progressivement amélioré ces dernières années et l'identification de facteurs pronostiques est nécessaire pour améliorer la prise en charge de ces patients. L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs pronostiques de retour à domicile chez les patients ayant un cancer bronchique métastatique admis en réanimation médicale.

**Matériels et méthodes :** Nous avons évalué rétrospectivement la mortalité en réanimation, la mortalité hospitalière et le retour à domicile de patients, ayant un cancer bronchique métastatique, admis en réanimation de novembre 2011 à novembre 2016, dans les Centres Hospitaliers de Lille, Douai et Tourcoing.

**Résultats :** 94 patients ont été inclus, dont 88,3% avaient un cancer bronchique non à petites cellules. Le nombre médian de sites métastatiques était de 2 [1;3]. Le retour à domicile avait été possible pour 43,6% des patients (n=41). La mortalité en réanimation médicale et la mortalité hospitalière étaient respectivement de 43,6% (n=41) et de 56,4% (n=53). En analyse univariée, les facteurs influençant le retour à domicile étaient : le score de gravité IGS2 ( $p < 10^{-3}$ ), le nombre de défaillances d'organes à l'admission ( $p=0,009$ ) et à 72 heures ( $p=0,001$ ), la ventilation mécanique invasive ( $p=0,002$ ), le Performance status ( $p=0,029$ ), le nombre de sites métastatiques ( $p=0,049$ ) et l'albuminémie ( $p=0,002$ ). Les facteurs indépendants de retour à domicile étaient le score IGS2 à l'admission, avec un Odds Ratio à 0,88 [0,8;0,95], et le nombre de sites métastatiques avec odds Ratio à 0,35 [0,16;0,76]. Un traitement spécifique du cancer était possible chez 64,8% des patients retournant au domicile.

**Conclusion :** L'admission de patients ayant un cancer bronchique en réanimation permet un retour à domicile de 43,6% des patients et la poursuite d'un traitement spécifique dans 2/3 des cas.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr A.SCHEPEREEL**

**Assesseurs : Pr A.CORTOT, Pr S.NSEIR, Dr X.DHALLUIN, Dr AS.MOREAU**