

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**État des lieux du devenir des patients métastatiques adressés en  
réanimation**

Présentée et soutenue publiquement  
le vendredi 18 septembre 2020 à 18h  
au Pôle Recherche  
par **Ségolène HAUTECLOQUE-RAYSZ**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur *Nicolas PENEL***

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur *Éric LARTIGAU***

**Monsieur le Professeur *Alexis CORTOT***

**Monsieur le Docteur *Vincent PAGES***

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur *Aurélien CARNOT***

**Travail du Service de l'UMB du Centre Oscar LAMBRET**

---



## *Avertissement :*

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



## *Abréviations*

APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

EER : Epuration Extra-Rénale

ESMO : European Society of Medical Oncology

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor

Grrr-OH : Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique

INCa : Institut National du Cancer

MASCC : Multinational association for supportive care in cancer risk index

OMS : index d'évaluation de l'état général de 0 (pas de restriction d'activité) à 4 (grabataire, incapable de prendre soin de lui-même)

SAPS II (= IGS II) : Simplified Acute Physiology Score

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SOFA : Sepsis Related Organ Failure Assessment

VMI : Ventilation Mécanique Invasive.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
1. <i>Épidémiologie et pronostic des cancers.....</i>	<i>8</i>
2. <i>Épidémiologie et pronostic des cancers en réanimation.....</i>	<i>10</i>
2.1. <i>Évolution du pronostic en réanimation.....</i>	<i>10</i>
2.2. <i>Description de la population porteuse d'un cancer en réanimation.....</i>	<i>13</i>
3. <i>Gravité / Pronostic des patients ayant un cancer en réanimation.....</i>	<i>15</i>
3.1. <i>Les patients porteurs d'un cancer sont-ils plus graves que les patients non connus de l'oncologie en réanimation ?.....</i>	<i>15</i>
4. <i>Pronostication par les professionnels de la survie des patients.....</i>	<i>30</i>
4.1. <i>Prédiction par les oncologues.....</i>	<i>30</i>
4.2. <i>Prédiction par les réanimateurs.....</i>	<i>31</i>
<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>33</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>35</b>
1. <i>Type d'étude.....</i>	<i>35</i>
2. <i>Critères d'inclusion.....</i>	<i>35</i>
3. <i>Critères d'exclusion.....</i>	<i>36</i>
4. <i>Recueil de données.....</i>	<i>36</i>
4.1. <i>Caractéristiques démographiques.....</i>	<i>36</i>
4.2. <i>Caractéristiques de la pathologie chronique.....</i>	<i>37</i>
4.3. <i>Caractéristiques de la pathologie aiguë et de l'hospitalisation en réanimation.....</i>	<i>38</i>
4.4. <i>Devenir des patients après la réanimation.....</i>	<i>38</i>
4.5. <i>Établissement des facteurs pronostics.....</i>	<i>39</i>
5. <i>Statistiques.....</i>	<i>40</i>
6. <i>Design et aspects réglementaires.....</i>	<i>41</i>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>43</b>
1. <i>Flow-Chart avant inclusion.....</i>	<i>43</i>
2. <i>Caractéristiques des patients.....</i>	<i>43</i>
3. <i>Caractéristiques de la maladie cancéreuse.....</i>	<i>44</i>
4. <i>Caractéristiques de la maladie aiguë et du passage en réanimation.....</i>	<i>46</i>
5. <i>Devenir des patients.....</i>	<i>47</i>
6. <i>Facteurs pronostics.....</i>	<i>53</i>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>57</b>
1. <i>Pronostic.....</i>	<i>57</i>
2. <i>Récupération de l'état général.....</i>	<i>60</i>
3. <i>Reprise du traitement systémique.....</i>	<i>61</i>
4. <i>Description de population en réanimation.....</i>	<i>63</i>
5. <i>Qualité de vie.....</i>	<i>65</i>
6. <i>Prise en charge conjointe pluridisciplinaire.....</i>	<i>69</i>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>73</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>75</b>

# INTRODUCTION

Pendant longtemps, l'admission en réanimation des patients porteurs d'un cancer était controversée notamment à cause d'un taux de mortalité élevé et un coût financier important. Il est décrit, par exemple en 1993, que plus des trois quarts de ces patients décédaient dans les trois mois suivant la réanimation.<sup>1</sup>

L'admission de ces patients en réanimation est aujourd'hui beaucoup plus ancrée dans les mentalités et donc plus fréquente.

Ce changement de pratique s'est fait progressivement grâce à une amélioration du pronostic des patients porteurs d'un cancer, du fait de l'apparition de nouvelles techniques chirurgicales, lourdes et nécessitant un passage en réanimation programmé en post-opératoire, ou de l'apparition de nouvelles classes thérapeutiques, améliorant le pronostic cancérologique mais pourvoyeuses d'effets secondaires pouvant être graves. La pathologie cancéreuse est devenue une maladie chronique. Une complication aiguë nécessitant une réanimation rend l'admission aussi légitime que des complications aiguës chez des patients porteurs d'autres pathologies chroniques graves pour lesquelles les patients sont couramment hospitalisés en réanimation (ex : BPCO, cardiopathie ischémique, cirrhose hépatique, ...).

De ce fait, des réanimations ont été installées dans des Centres de Lutte Contre le Cancer, comme à l'institut Gustave Roussy, ou encore à l'institut Paoli-Calmette de Marseille.

De nombreuses études décrivent le pronostic et les caractéristiques de ces patients ayant un cancer qui sont admis en réanimation. La gravité de leur pathologie aiguë a été comparée avec

celle des patients non porteurs d'un cancer. Les facteurs pronostics de décès ont également été recherchés.

Cependant, dans ces études, la population de patients ayant un cancer, est hétérogène avec :

- Des pathologies sous-jacentes différentes (cancers hématologiques ou cancers solides, maladie localisée avec un projet de traitement curatif ou maladie avancée/métastatique avec un projet de traitement palliatif),
- Des motifs d'entrée en réanimation variés : surveillance post-opératoire programmée, complication aiguë post-opératoire, complication médicale du cancer, des traitements ou décompensation d'une autre comorbidité.

Nous avons choisi de nous intéresser aux patients ayant un cancer solide non hématologique, métastatique, dont le traitement carcinologique n'est donc pas à prétention curative, admis en réanimation pour problème médical.

## **1. Épidémiologie et pronostic des cancers**

Les dernières données d'épidémiologie des cancers montrent :

- Une incidence en augmentation depuis les années 1980 qui tend à se stabiliser depuis 2010 (actuellement 337 000 nouveaux cas par ans),
- Une augmentation de la prévalence (3.8 millions de patients ayant un cancer en 2017)
- Une mortalité en baisse (157 000 décès en 2018), d'après le rapport de l'InCa.<sup>2</sup>

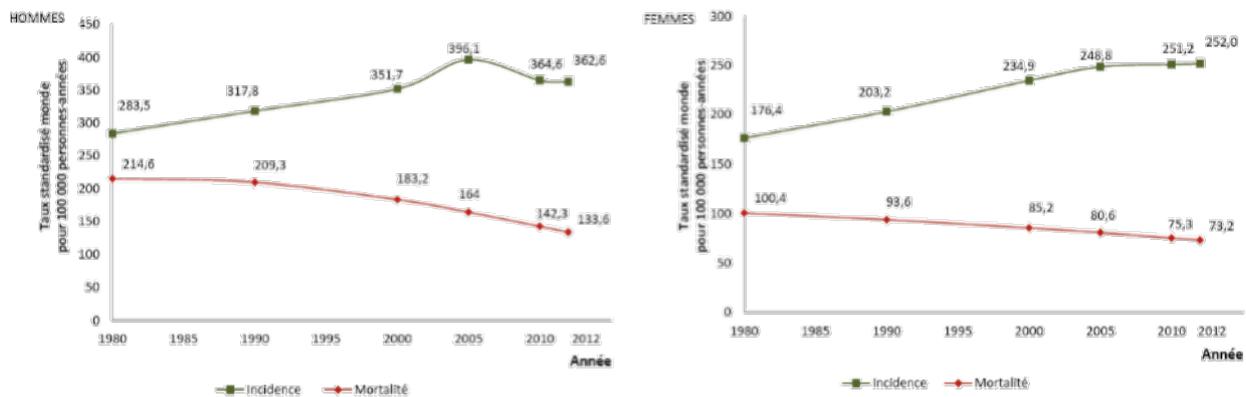


Figure 1 : Évolution des taux d'incidence et de mortalité « tous cancers » selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine, d'après le rapport de l'Inca 2016

Cette augmentation de l'incidence et la diminution de la mortalité sont dues :

- À un diagnostic plus précoce et plus précis (dépistages organisés : cancer du sein depuis 2004, cancer du côlon depuis 2009 ou individuels),
- À la multiplicité des possibilités thérapeutiques et l'avènement de nouvelles thérapies (thérapies ciblées, immunothérapies, combinaisons de traitements),
- À des soins de support plus performants (ex : l'utilisation des G-CSF, diminuant le nombre de neutropénies fébriles et donc de décès toxiques).

Cependant, le pronostic de certains cancers évolue avec plus de lenteur, du fait du peu de réponses aux traitements standards et de l'absence d'évolutions thérapeutiques dans certains domaines thérapeutiques.

C'est le cas du cancer du pancréas, des cancers du système nerveux central, des cancers avancés de l'ovaire, ou des cancers bronchiques à petites cellules par exemple.

Au total, avec l'amélioration du pronostic, les patients atteints d'un cancer vivent plus longtemps, en meilleure santé, avec une maladie qui devient chronique. Dès lors, la survenue d'un évènement aigu grave et réversible rend légitime la mise en place de soins de réanimation.

Aujourd'hui, environ 5-6% des patients porteurs d'un cancer seront admis en réanimation dans leur parcours.<sup>3,4</sup>

## 2. Épidémiologie et pronostic des cancers en réanimation

### 2.1. Évolution du pronostic en réanimation

Parmi les patients admis en réanimation, environ 15-21,5% sont porteurs d'un cancer. Il s'agit pour 15% d'entre eux d'une tumeur hématologique et d'une tumeur solide pour les 85% restant<sup>5,6</sup>.

La mortalité en réanimation des patients porteurs d'un cancer semble diminuer. L'amélioration du pronostic a été montrée pour certaines pathologies aiguës données ou dans le cadre d'utilisation de support d'organe. La méta-analyse de Darmon publiée en 2019 montre par exemple que les situations cliniques nécessitant une ventilation mécanique ou l'utilisation d'amines vasopressives ont vu leur pronostic s'améliorer ces 20 dernières années, cf. figure 2.7

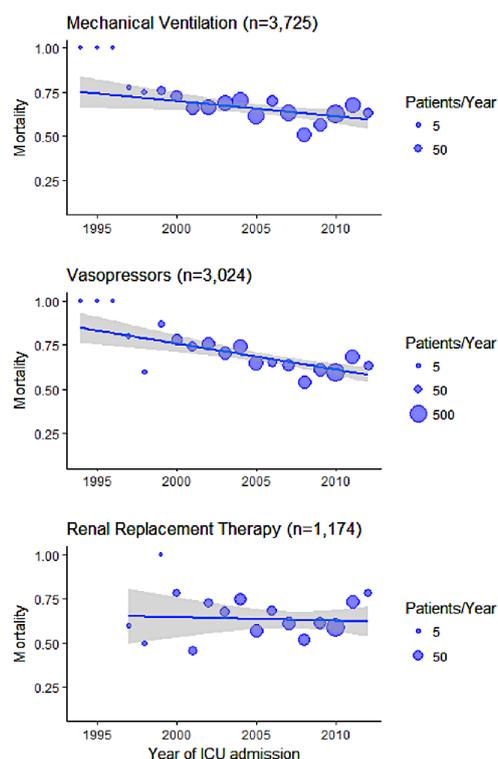


Figure 2 : évolution de la mortalité dans le temps en fonction du support d'organe. Significatif sauf pour l'épuration extra-rénale ( $p=0,99$ ).<sup>7</sup>

Cette amélioration globale du pronostic des patients hospitalisés en réanimation est vraisemblablement en rapport avec :

- Une meilleure connaissance la physiopathologie des maladies aiguës et chroniques,
- L'amélioration du pronostic des patients porteurs d'un cancer,
- La meilleure utilisation des techniques de réanimation qui se perfectionnent,
- L'émergence de nouveaux traitements en cancérologie permettant d'élargir le panel thérapeutiques.<sup>8</sup>

Ainsi, la mortalité des patients porteurs d'un cancer admis en réanimation a par exemple baissé de 15% ( $p<0,001$ ) pour des patients de gravité similaires admis pour choc septique entre 1997 et 2008 <sup>9</sup>, ainsi que chez les patients nécessitant une ventilation mécanique. (OR= 0,24 IC95% 0,12-0,73).<sup>10</sup>

Certaines situations cliniques motivant l'admission ou présentes lors de celles-ci n'ont en revanche pas bénéficié de cette amélioration du pronostic. Nous pouvons citer en exemple <sup>11</sup>:

- Un état général sous-jacent altéré, notamment montré dans un contexte de cancer du poumon,
- Une cause d'admission liée à une obstruction des voies aériennes supérieures secondaire au cancer,
- Une gravité initiale très sévère, par exemple d'emblée une défaillance multi-viscérale.

Une meilleure sélection des patients doit être faite, au cours de discussion entre oncologues et réanimateurs qui sont voués à travailler davantage ensemble. Cette collaboration permet d'instaurer des politiques d'admission en réanimation plus précoces, avec cette sélection à

l'entrée réalisée en fonction des comorbidités, de l'état général du patient, de la pathologie chronique, de la gravité aiguë, permettant également d'améliorer le pronostic de patients qui bénéficieront le plus à cette réanimation. <sup>12,13</sup>

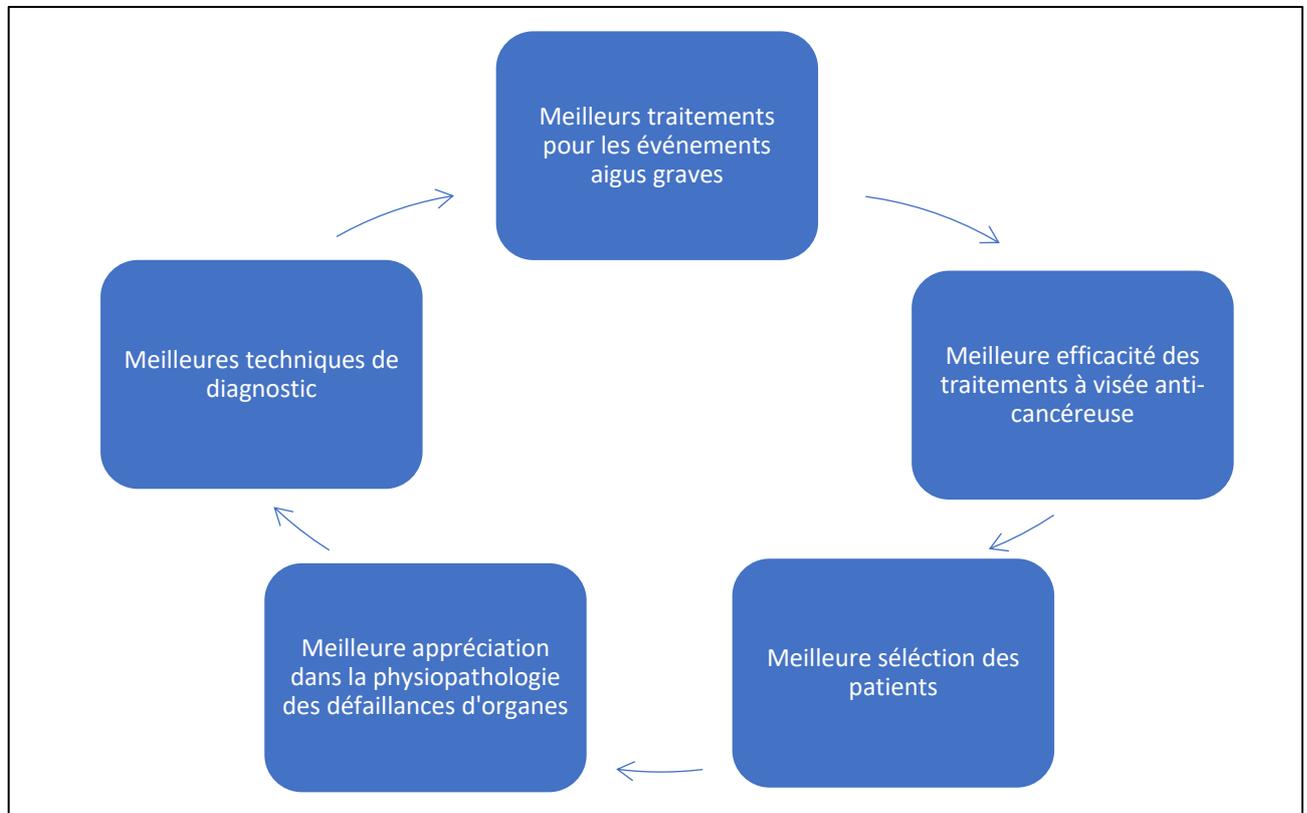


Figure 3 : le cercle vertueux du traitement multidisciplinaire du cancer, d'après Carmona-Bayonas et al. <sup>8</sup>

Concernant la mortalité à court et long terme des patients porteurs d'un cancer en réanimation, une revue de la littérature de Puxty la situe :

- Entre 4,6% et 78% en réanimation, avec une moyenne à 31.2% (IC95% 24.0 – 39.0%),
- À 38.2% (IC95% 33.8 – 42.7 %) pour ce qui est de la mortalité hospitalière (en réanimation et en hospitalisation suivant la réanimation).<sup>14</sup>

Ces taux de décès sont variables dans d'autres études. Par exemple dans l'étude de Soares le taux de décès en réanimation est à 21% et à 30% pour la mortalité hospitalière,<sup>6</sup> ou dans l'étude

du Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique (Grrr-OH), où elle est à 43,2% après l'hospitalisation suivant la réanimation.<sup>15</sup>

## 2.2. Description de la population porteuse d'un cancer en réanimation

Dans les études portant sur les patients ayant un cancer, la population est hétérogène.

Sur le plan oncologique, elles incluent des patients à des stades localisés dont le projet est curatif, des patients localement avancés ou métastatiques dont le projet est palliatif, et donc pour lesquels le pronostic à long terme est éloigné. Il est à noter que parmi les patients ayant un cancer, hospitalisés dans un service de réanimation, 25 à 50% sont métastatiques.<sup>5, 6</sup>

Sur le plan de la maladie aiguë, des motifs d'admission en soins intensifs ou réanimation sont variables. Il peut s'agir d'une surveillance post-opératoire prévue, d'une urgence chirurgicale, ou d'une urgence médicale. La gravité de la maladie aiguë est différente également.

- 50-70% des patients ayant un cancer sont admis dans un contexte de chirurgie,
- 30-50% dans un contexte médical.<sup>5</sup> Dans ce cas, la mortalité hospitalière augmente, selon Kostakou, elle est comprise entre 30% et 58% versus entre 1,4 et 11% quand le motif est une chirurgie programmée.<sup>16</sup> La mortalité à six mois dans une autre étude est autour de 46%, chez les patients porteurs d'un cancer, métastatiques ou non, pour qui la réanimation n'était pas planifiée (non post-opératoire).<sup>17</sup>

Parmi les raisons d'admission médicale, les motifs sont surtout liés aux complications des traitements et à la maladie tumorale sous-jacente et en beaucoup plus faible proportion aux comorbidités.<sup>18</sup> Les motifs d'admission principaux sont la détresse respiratoire, le sepsis et l'instabilité cardiovasculaire.<sup>15</sup>

Dans l'étude du Grrr-OH portant sur 1053 patients, entrés pour causes médicales ou urgence chirurgicale, les problèmes principaux causant l'admission étaient le sepsis pour 38.5% des patients, un problème respiratoire pour 26.1%.<sup>15</sup>

Concernant le cancer sous-jacent, les **sites primitifs** les plus souvent retrouvés semblent être poumon, digestif, tête et cou, mammaire, puis urologique, gynécologique.<sup>19, 18, 15</sup> Les **sites privilégiés de métastases** sont ganglionnaires, hépatiques, osseux, pulmonaires, puis cérébraux et péritonéaux.<sup>18</sup> Le **délai moyen** entre l'apparition d'une maladie cancéreuse et l'entrée en réanimation est variable, souvent dans les deux premières années du diagnostic voire dans les 3 mois.<sup>4, 18</sup>

Le pronostic étant connu, les patients porteurs d'un cancer sont-ils plus graves que les patients non oncologiques en réanimation ? Et y a-t-il des facteurs pronostiques de décès ?

### 3. Gravité / Pronostic des patients ayant un cancer en réanimation

#### 3.1. Les patients porteurs d'un cancer sont-ils plus graves que les patients non connus de l'oncologie en réanimation ?

La gravité en réanimation peut être évaluée en tenant compte :

- Du taux de mortalité en réanimation et dans l'hospitalisation qui suit la réanimation,
- Des scores de gravité,
- Du nombre de défaillance d'organe,
- Du nombre de support d'organe nécessaire.

#### ➤ Taux de mortalité

Il semblerait que le taux de mortalité chez les patients porteurs d'un cancer tout venant en réanimation ne soit pas supérieur aux patients non porteurs d'un cancer.<sup>20</sup>

Par exemple, dans l'étude de Taccone et al.<sup>5</sup>, le taux de mortalité était équivalent chez les patients ayant une tumeur solide ou n'ayant pas de cancer, contrairement à ceux ayant une tumeur hématologique :

- Que ce soit en réanimation 20% vs 18%,
- Ou pendant toute la durée de l'hospitalisation (incluant le séjour en réanimation) : 27% Vs 23%.

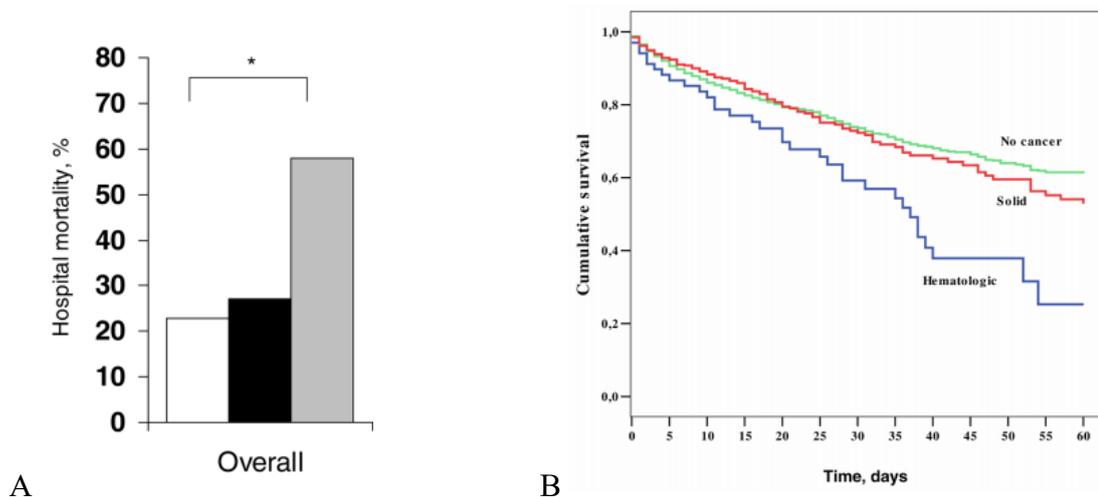


Figure 4 A : Mortalité hospitalière chez des patients n'ayant pas de cancer en blanc, ayant une tumeur solide en noir, ayant une tumeur hématologique en gris. \* $p < 0,001$  vs pas de cancer.  
 Figure 4 B : Courbe de Kaplan Meier de la mortalité à 60 jours dans les 3 groupes de patients, sans cancer en vert, avec un cancer solide en rouge, un cancer hématologique en bleu  $P < 0,01$ . D'après Taccone et al.<sup>5</sup>

Lorsque dans cette étude le motif d'entrée est pris en compte, qu'il soit chirurgical (70% des patients) ou médical (30%), on retrouve de nouveau un pronostic plus sombre en cas d'entrées pour motifs médicaux. Le taux de mortalité à l'hôpital passe de 21 % (chirurgical) à 41% (médical), qu'il y ait contexte de cancer ou pas.

➤ Score

Les scores utilisés en réanimation pour évaluer la gravité sont :

- SAPS II (= IGS II) : Simplified Acute Physiology Score,
- APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation,
- SOFA : Sepsis Related Organ Failure Assessment.

Ils utilisent des critères cliniques et paracliniques et sont corrélés à la mortalité en réanimation.<sup>21,22</sup> La corrélation entre ces scores et la mortalité pour les patients ayant un cancer est également établie. Ces scores permettent de chiffrer la gravité dans les 24 premières heures de la réanimation. Mais leur sensibilité ne permet pas leur utilisation en pratique pour la sélection d'admission.<sup>23</sup>

Ces scores ne sont à priori pas plus élevés dans les études évaluant les patients porteurs d'un cancer comparés à ceux sans cancer.

L'étude de Taccone and al.<sup>5</sup>, reprenant les patients de l'étude SOAP, compare des patients porteurs d'un cancer solide, dont ¼ est métastatique, au reste de la population ne présentant pas de cancer. Les résultats mettent en évidence des scores de SAPS II et SOFA comparables dans ces deux populations, contrairement aux patients porteurs d'une hémopathie maligne avec :

- Un SAPS II à 36 (+/- 16.8) pour les patients sans cancer, 36.8 (+/- 17.6) pour les patients porteurs d'un cancer solide, versus 53.5 (+/- 18.5) chez les patients ayant une hémopathie maligne,
- Et un score de SOFA respectivement à 5.2 (+/- 3.8), 4.6 (+/- 3.6), 7.0 (+/-4.6).

➤ Nombre de défaillances d'organe

Plus le nombre de défaillance d'organe est élevé, plus la mortalité est grande.<sup>21</sup> Le nombre de défaillance d'organe en réanimation ne semble pas différer entre la population de patients porteuse d'un cancer et une population n'ayant pas de cancer. Cependant, pour un même nombre de défaillances d'organe, il semblerait y avoir une mortalité plus importante pour les patients porteurs d'un cancer.

Par exemple, dans l'étude de Taccone and al., le nombre de défaillance d'organe était corrélée à la mortalité à court terme. Il n'y avait pas de différence dans le nombre de défaillance d'organe par jour selon les sous-groupes, avec une médiane de 2.0. En revanche, chez des patients présentant un cancer, si plus de trois défaillances étaient relevées la mortalité montait à 78%, contre 50% chez les patients sans cancer.<sup>5</sup>

### ➤ Support d'organe

Pour un patient porteur d'un cancer solide, il ne semble pas y avoir de différence en termes de nombre de support d'organe nécessaire pour la réanimation par rapport à un patient sans cancer, ni en termes de durée de support d'organe, surtout pour la ventilation mécanique.<sup>24</sup>

Par exemple l'étude de Taccone et al.<sup>5</sup> retrouve, respectivement pour les patients porteurs d'un cancer et ceux sans cancer, l'utilisation d'une ventilation mécanique à 64.5% Vs 62.6% ; l'utilisation d'amines à 40.7% Vs 40.3% ; l'utilisation d'inotrope 18.9% Vs 15.1% ; l'utilisation d'hémodiafiltration de 6.9% Vs 4.0% ; l'utilisation d'une hémodialyse à 4.5% Vs 4.0%, sans différence significative.

### ➤ Durée en réanimation

Cette même étude<sup>5</sup> ne retrouve pas de différence de durée de séjour en réanimation pour les patients porteurs d'un cancer solide par rapport à un patient sans cancer, avec une moyenne de séjour autour de 3 jours. La durée d'hospitalisation totale, incluant le post-réanimatoire, est cependant différente selon ces populations, avec une moyenne de séjour de 14 jours (7.0 à 31.0 j) pour les patients sans cancer et 20 jours (12 à 33 j) pour les patients ayant un cancer solide.

Au total, l'analyse de la littérature ne retrouve pas de différence de gravité entre les patients porteurs d'un cancer et ceux n'en ayant pas. En revanche, en cas de nécessité de plusieurs supports d'organe, la mortalité des patients porteurs de cancers est sensiblement plus importante.

## 3.2. Facteurs pronostiques de décès

Y a-t-il des facteurs pronostiques de décès pour les patients ayant un cancer ?

Les facteurs pronostiques de décès à court et long terme ont été étudiés : liés à la personne, liés à la maladie chronique, liés à la situation aiguë. Ils sont détaillés ci-dessous.

### 3.2.1. Liés à la personne

#### ➤ Etat général

Plus l'état général est altéré avant l'entrée en réanimation plus la mortalité en réanimation et à distance est élevée.

La méta-analyse de Puxty met en évidence une augmentation de la mortalité en réanimation de quatre à sept fois plus importante et de mortalité dans les 90 jours suivant les soins intensifs de deux à trois fois plus en cas d'OMS 3 ou 4, par rapport à des patients OMS 0, 1 ou 2.<sup>14</sup>

Ceci est aussi retrouvé dans d'autres études, par exemple une étude prospective portant sur 792 patients avec une survie à 12 mois, décroissante en fonction de l'état général : 55% en cas d'OMS 0, 45% si OMS 1, 25% si OMS entre 2 et 4.<sup>25</sup>

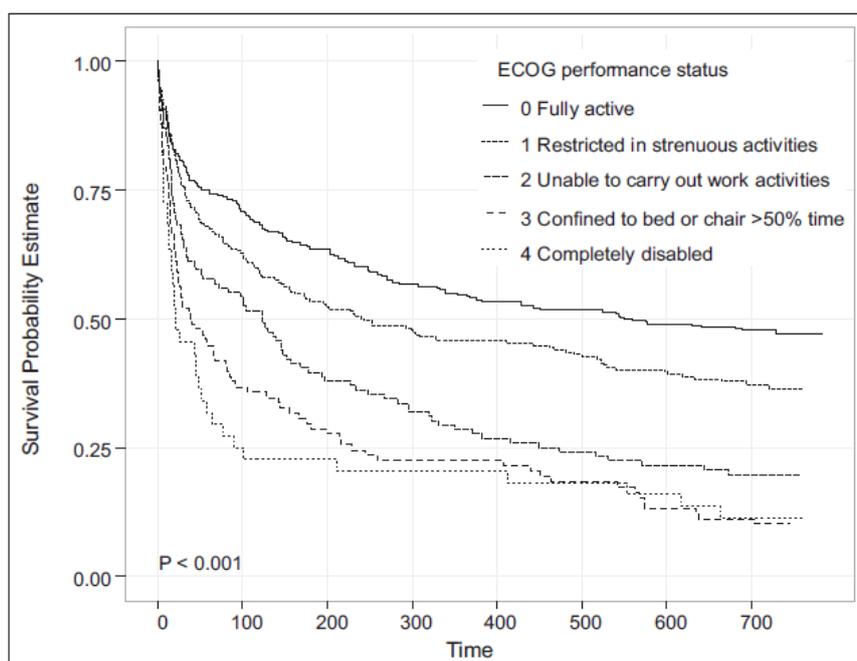


Figure 5 : Courbe de survie en fonction de l'état général <sup>25</sup>

➤ Age

L'impact de l'âge dans le pronostic des patients a longtemps été controversé et les personnes âgées ont longtemps été moins admises en réanimation. Les explications sont les comorbidités plus importantes, parmi lesquelles on peut citer le cancer, et la physiopathologie différente de la personne âgée.

Dans l'étude de Soares et al.<sup>26</sup> entre un patient de < 60ans et un > 60ans, le taux de mortalité en réanimation est le même, en revanche l'âge était un facteur associé à la mortalité hospitalière et à 6 mois, avec une augmentation du risque relatif de décès de 1,5% à chaque année prise après 60 ans.

Une thèse <sup>27</sup> a également été rédigée sur les patients âgés de plus de 65 ans atteints de tumeur solide et admis en réanimation médicale. La conclusion est que la mortalité en réanimation est la même que pour les patients âgés n'ayant pas de cancer. Dans ce travail, plus de la moitié des patients sortis vivant de réanimation ont repris un traitement systémique.

### 3.2.2. Liés au cancer

➤ *Type de cancer*

Le pronostic à long terme étant très différent selon le type du cancer, la question se pose pour le pronostic à court terme : le type de cancer influe-t-il sur la mortalité en réanimation et en post réanimation immédiate ?

La littérature n'est pas univoque sur ce sujet.

Certaines études décrivent une augmentation de la mortalité en cas de cancer du poumon. Par exemple une étude rétrospective de Murphy and al. montre que les cancers du poumon ainsi que du pancréas ont un pronostic plus sombre à 1 mois et à un an par rapport aux autres cancers.<sup>28</sup> D'autres études ne retrouvent pas d'association entre le type de cancer et la mortalité à court et long terme.<sup>21</sup>

Une revue de la littérature publiée par Puxty et al.<sup>14</sup> retrouve cette variation de résultats, avec une tendance vers une surmortalité en réanimation et en hospitalisation en cas de cancer du poumon et une sous-mortalité pour les cancers gynécologiques : la mortalité moyenne en réanimation pour les cancers du poumon est à 40,1% avec un IC95% (28,6-52,2). Cela n'est pas statistiquement significativement différent de la mortalité moyenne de l'ensemble des cancers, qui est à 31,2% avec un IC95% (24,0-39). Pour les cancers gynécologiques, la mortalité moyenne en réanimation est à 12% IC95% (7,4-10,4), ce qui est davantage statistiquement différent de la mortalité moyenne de tous les cancers, cf. figure 6.

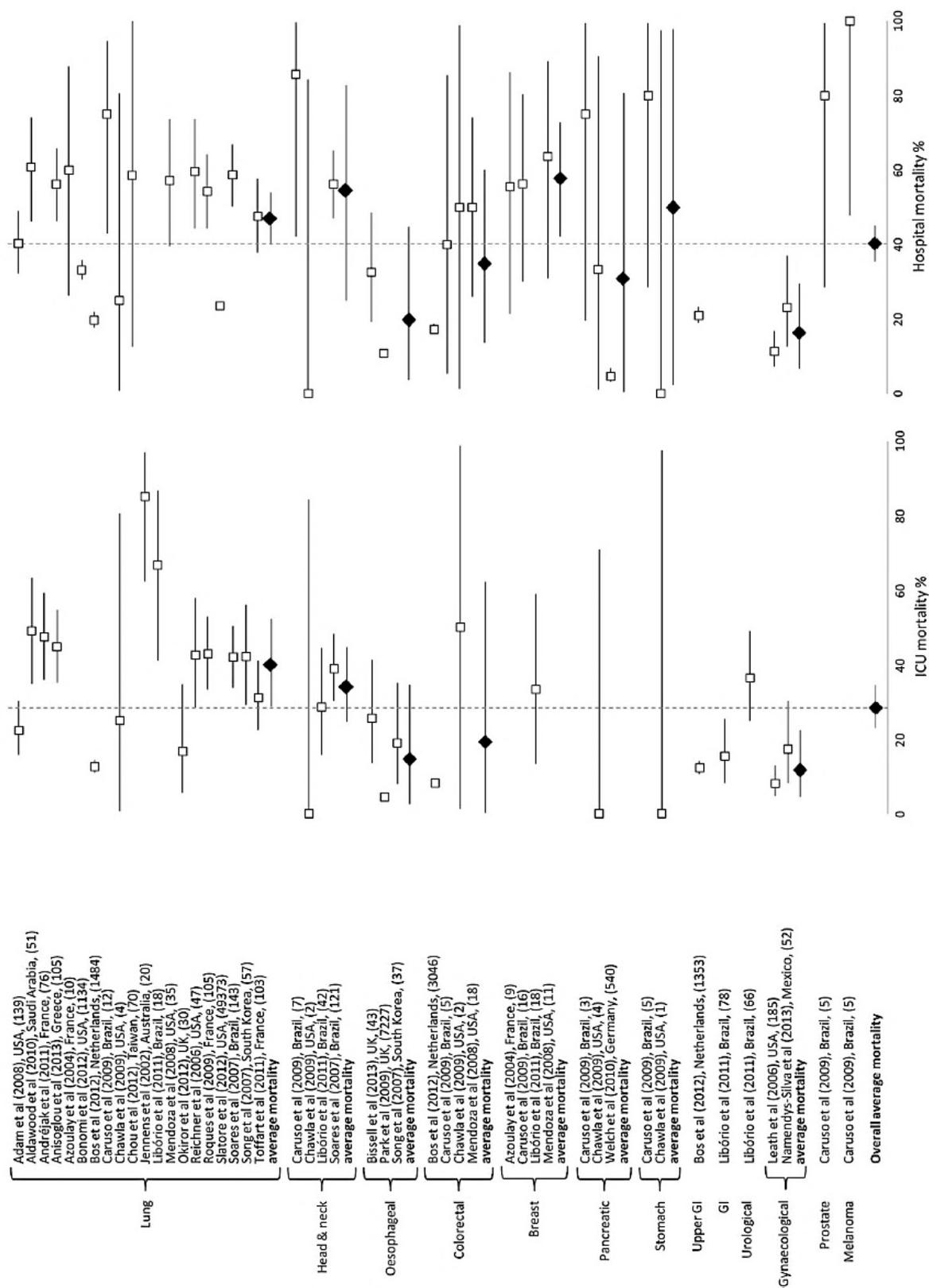


Figure 6 : mortalité en réanimation et hospitalière totale et selon le type de cancer selon la revue de la littérature de Puxty, publié en 2014.<sup>14</sup>

➤ *Stade et nombre de métastases*

Les patients, ayant une maladie métastatique, semblent être de moins bons pronostics à court, moyen et long terme, que les patients ayant une maladie localisée, avec une mortalité en réanimation, à l'hôpital et à 180 jours significativement plus importante.<sup>6, 21, 15, 29</sup>

Par exemple dans une étude, la survie à 12 mois pour les patients métastatiques est à 25% contre 60% en cas de cancer localisé et 40% en cas de cancer localement avancé.<sup>25</sup>

Le stade du cancer influe donc sur la mortalité en réanimation. Mais en cas de maladie métastatique, il n'a pas été retrouvé d'association significative entre le nombre de sites métastatiques et la mortalité en réanimation, comme par exemple dans l'étude de Heo, où cette association n'était pas retrouvée.<sup>30</sup>

➤ *Localisation des métastases*

La mortalité en réanimation ne semble pas liée non plus à la localisation des métastases, cependant peu d'études évaluent ce point.

Par exemple, une étude portant sur les patients métastatiques, ne retrouve pas de lien statistiquement significatif entre la présence de métastases cérébrales et la mortalité à court terme.<sup>31</sup>

➤ *Évolutivité tumorale*

Le statut de cancer, actif ou contrôlé, ne semble pas lié à la mortalité en réanimation, en revanche comme attendu il semblerait qu'il augmente la mortalité à distance.

Ceci est retrouvé à six mois dans les études de Heo et al.<sup>30</sup>, de Roques et al., portant sur des cancers pulmonaires<sup>32</sup>, ainsi que dans une étude australienne où 76% des patients avaient un cancer métastatique, le statut du cancer actif était associé à une augmentation de la mortalité à 6 mois mais pas avant 30 jours.<sup>33</sup>

➤ *Nombre de lignes de traitement systémique*

Peu d'études ont évalué pour les patients métastatiques l'impact du nombre de lignes de traitement précédemment reçues, sur la mortalité. Une étude rétrospective n'a pas mis en évidence de différence significative.<sup>30</sup>

### 3.2.3. Liés à la maladie aiguë

➤ *Score pronostiques réanimatoires*

Plusieurs études suggèrent que des hauts scores à l'entrée en réanimation sont liés à une mortalité plus haute à court et long terme.<sup>21,22</sup>

➤ *Nombre de défaillances d'organe*

Il est constaté l'augmentation de la mortalité à court terme en fonction du nombre de défaillance d'organe et d'autant plus si plus de trois défaillances sont relevées avec 78% de mortalité.<sup>34,35</sup>

Par exemple l'étude de Lecuyer et al. retrouve une mortalité croissante en fonction du nombre de défaillance viscérale avec une mortalité à 6 jours à 26% en cas de mono-défaillance, 55% si deux défaillances, 85% si cinq et 95% si six défaillances d'organe.<sup>36</sup>

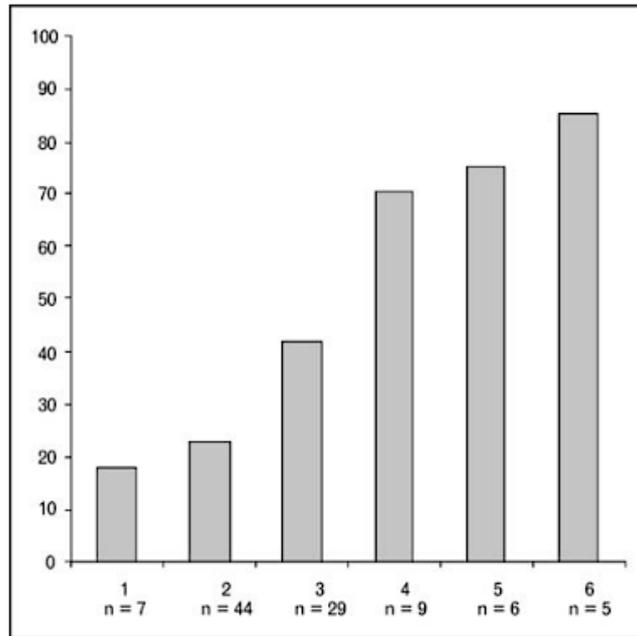


Figure 7 : taux de mortalité à 30 jours en fonction du nombre de défaillances d'organes. <sup>34</sup>

➤ Nombre de support d'organe

Un lien est établi dans plusieurs études entre l'utilisation de thérapie de support (ventilation, amines, épuration extra-rénale) et l'augmentation de la mortalité :

-Ventilation mécanique : la méta-analyse de Puxty, fait état de six fois plus de mortalité en réanimation chez les patients ayant un cancer bénéficiant d'une ventilation mécanique, <sup>14</sup> également retrouvé dans d'autres études. <sup>15,35</sup>

-Amines : l'utilisation d'amines est aussi liée à une augmentation du risque de mortalité à court terme <sup>14,15,35</sup>

-Épuration extra-rénale : une augmentation de la créatininémie même minime, augmente la durée d'hospitalisation en réanimation ainsi que la mortalité, comme dans l'étude rétrospective de Samuels<sup>37</sup> où il est retrouvé une augmentation de la

mortalité de 14.6% vs 25.5%, ( $p < 0.0001$ ) en cas d'augmentation de la créatininémie de 10%, se majorant en cas d'augmentation de la créatininémie. Cette augmentation peut être secondaire à l'évolution de la maladie tumorale (ex. problèmes obstructifs), aux traitements (néphrotoxiques...) et associé à des complications sévères (sepsis, hypercalcémie...). Les patients qui bénéficient d'une thérapie de remplacement rénal ont un taux de mortalité en réanimation plus important.<sup>30</sup>

➤ Délais de prise en charge

Il semblerait qu'une prise en charge précoce en réanimation, dès l'apparition de signes d'alerte réduise la mortalité hospitalière. Une étude rétrospective, évaluant une intervention rapide par les réanimateurs si des critères préétablis étaient remplis comme par exemple  $\text{pH} < 7,3$ , signe de détresse respiratoire aiguë, saturation  $< 90\%$  pendant  $> 5\text{min}$  ou autre, retrouve une différence de mortalité significative en faveur d'une intervention rapide.<sup>38</sup>

De même, différer un transfert est associé à une moins bonne survie et un séjour plus long à l'hôpital.<sup>39</sup> Par exemple dans une étude prospective, 22,8 % des patients n'étaient pas admis en premier lieu car étaient considérés comme « trop bien », 13/47 d'entre eux ont secondairement été admis, faisant augmenter la mortalité en réanimation à 61,5%.<sup>40</sup>

➤ Cytopénie

Les traitements en oncologie sont pourvoyeurs de neutropénie.

La présence d'une neutropénie fébrile, indique un risque supplémentaire de choc septique, si le score MASCC est  $< 21$ .<sup>41, 42</sup>

Une revue de la littérature <sup>43</sup> retrouve une augmentation significative de la mortalité en cas de neutropénie de 10%, ( $p=0,0002$ ), cependant, après ajustement sur la gravité, la différence n'était plus significative : 9%  $p=0,48$ . La revue de la littérature de Puxty ne montre pas non plus d'augmentation de la mortalité en cas de leuco-neutropénie.<sup>14</sup>

Un doute demeure sur l'influence de la durée de la neutropénie, elle ne semble pas associée à une augmentation de la mortalité à court terme<sup>44</sup>, mais peut-être davantage un facteur de mauvais pronostic, dans un contexte de neutropénie fébrile.<sup>42</sup>

Au total, la neutropénie n'est vraisemblablement pas un facteur de mauvais pronostic.<sup>45</sup> Elle prédispose à davantage de risques de sepsis mais il n'a pas été montré que ce sepsis sévère ou choc septique entraîne plus de mortalité par rapport à un autre choc septique sans neutropénie.<sup>46</sup>

#### ➤ Étiologie d'entrée

##### - Cause médicale vs cause chirurgicale :

La mortalité en réanimation et à long terme semble logiquement supérieure en cas d'admission pour problème médical contrairement à la mortalité lors d'admission pour motif d'entrée chirurgical, où la réanimation est initiée dans le cadre d'une surveillance post-opératoire parfois et pour laquelle il n'y a pas de complication.<sup>47</sup>

La méta-analyse de Puxty, remarque que les patients atteints d'un cancer admis en réanimation pour problème médical, ont un risque de décès en réanimation et durant l'hospitalisation respectivement 3 à 4 fois plus important et 6 à 8 fois plus important que ceux admis pour un motif d'entrée chirurgical.<sup>14</sup>

Un autre exemple dans une étude prospective retrouve une survie à 12 mois pour les patients entrés pour problème non prévu de 25%, contre 60% en cas de prise en charge post chirurgicale prévue.<sup>25</sup>

- Motif d'entrée :

L'impact pronostic d'une complication liée au cancer est variable.

L'étude de Torres et al. indique que lorsque le motif d'entrée est lié à une complication du cancer (versus autre cause), la maladie aiguë est plus grave avec un score de SAPS II et SOFA plus élevé, nécessite davantage d'utilisation de support d'organe : ventilation mécanique, amine et épuration extra-rénale, respectivement 70% Vs 51%, 45% Vs 34%, 12% Vs 8%. La mortalité en réanimation et après la réanimation est également majorée : 47 Vs 27% et 63% Vs 38% respectivement ( $p < 0,001$ ). Cependant en analyse multivariée, ajustée, il n'a pas été retrouvé d'association entre le motif d'entrée lié aux complications du cancer et l'augmentation de la mortalité hospitalière, OR = 1,25 et  $p = 0,13$  ; sauf en cas de motif d'entrée sélectionné : syndrome cave supérieur, complication gastro-intestinale, complication respiratoire.<sup>19</sup>

Variables	Odds-Ratio (95% CI)	P-value
Respiratory failure by tumor	1.96 (1.04 – 3.71)	0.038
Vena cava syndrome	3.79 (1.11 – 12.92)	0.033
Gastrointestinal complications	3.05 (1.57 – 5.91)	0.001
Chemotherapy hematologic toxicity	0.89 (0.50 – 1.60)	0.702
Neutropenia / Aplasia by tumor	1.12 (0.51 – 2.84)	0.682
Pulmonary embolism / DVT	0.81 (0.49 – 1.34)	0.420
Tumor lysis syndrome	0.61 (0.21 – 1.71)	0.343
Central neurological complications	0.94 (0.50 – 1.77)	0.845
Pleural / Pericardial effusion	1.01 (0.34 – 2.96)	0.992
Hypercalcemia	1.11 (0.31 – 3.94)	0.868
Urinary tract obstruction	0.42 (0.13 – 1.35)	0.146

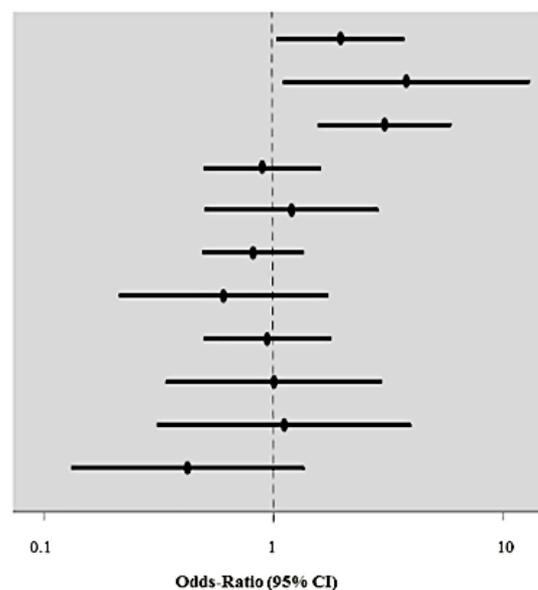


Figure 8 : mortalité hospitalière chez les patients ayant un cancer admis en réanimation pour problème médical lié au cancer. Analyse multivariée et ajustée.<sup>19</sup>

Certains motifs d'entrée sont particulièrement de mauvais pronostic, comme par exemple l'arrêt cardio-respiratoire. Ils sont de mauvais pronostic pour tous les patients, et davantage pour les patients porteurs d'un cancer. Une méta-analyse de Gary publiée en 2006 recueillant les différentes études portant sur des réanimations d'arrêt cardiorespiratoire en intra-hospitalier de patients ayant un cancer. Il est retrouvé que 6,2 % des patients sortent de l'hôpital vivants, comparé dans d'autres essais à 15 % pour les patients n'ayant pas de cancer. Avec une différence significative pour les patients localisés (9,5 %) et métastatiques (5,6 %). La différence est également significative en cas d'arrêt récupéré dans un service de médecine (10,1 %) contre en réanimation (2,2 %).<sup>48</sup> Une étude un peu plus récente décrit rétrospectivement une mortalité hospitalière inférieure avec un taux de retour à la maison sur 133 patients à 18 %, et une survie globale à 6 mois de 14 %.<sup>49</sup> Un autre exemple est le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) où la mortalité en réanimation est plus importante que pour d'autres atteintes respiratoires.<sup>50</sup>

Cette étude de la littérature à propos des facteurs pronostics de décès nous permet de retenir comme facteur de mortalité :

- À court terme : ceux liés
  - à la gravité de la maladie aiguë : score de réanimation, nombre de défaillances, de support d'organe, délais de prise en charge, étiologie de la maladie aiguë,
  - à l'état général du patient,
  - avec un doute sur le type de cancer de primitif, plus qu'à l'évolution de la maladie chronique,
- Et à long terme, l'état général, l'âge, l'état progressif ou stable de la maladie.

## **4. Pronostication par les professionnels de la survie des patients**

Le choix de l'admission d'un patient en réanimation, est basé en partie sur la prédiction de sa survie. Celle-ci est réfléchi par rapport à la connaissance de l'épidémiologie de la maladie chronique et aiguë, ainsi que sur les facteurs pronostics de survie. L'expérience des professionnels intervient également.

Les habitudes de pratique d'un oncologue et d'un réanimateur sont différentes, l'un traitant essentiellement du chronique, l'autre de l'aigu. Les patients pris en charge par ces deux spécialistes ont les mêmes pathologies mais sont rencontrés dans des situations médicales différentes. L'expérience que chacun acquiert au cours du temps n'est donc pas la même.

Ainsi, les prédictions sont différentes entre les différents professionnels intervenant dans la prise en charge.

### 4.1. Prédiction par les oncologues

Voici deux exemples qui évaluent les prédictions de survie faites par des oncologues, chez des patients porteurs d'un cancer avancé :

- Le premier montre qu'environ 56,3 % des prédictions sont correcte. Pour le reste, les oncologues sont plus optimistes (31,1 %) que pessimistes (11,4 %). A noter que le taux de réussite dans la prédiction de décès n'est pas significativement différent entre médecins et infirmières, mais est meilleure lorsqu'elle est établie par des équipes

multidisciplinaires. Les patients sont quant à eux les plus optimistes avec un taux d'erreur significativement supérieur à ceux des professionnels.<sup>51</sup>

- Dans la 2<sup>ème</sup> étude, 42 % des oncologues surestiment la survie des patients diagnostiqués dans les trois mois d'un cancer avancé ou métastatique.<sup>52</sup>

#### 4.2. Prédiction par les réanimateurs

De même, pour les réanimateurs, l'étude de Thiery et al. évalue le devenir des patients ayant un cancer pour lequel une admission en réanimation est envisagée (au moins une défaillance d'organe).<sup>40</sup>

Sur les 206 patients inclus, 49% ne sont pas admis d'emblée en réanimation :

- La moitié (26%) sont considérés comme « trop grave » : maladie tumorale trop avancée ou état général trop altéré. Plus d'1/4 de ces patients sont encore vivants à 30 jours et 1/6 à 180 jours,
- L'autre moitié (23%) sont considérés comme « trop bien ». La mortalité à 30 jours est à 21,3%. 13 ont finalement secondairement été admis, pour lesquels la mortalité à 30 jours est montée à 61,5%.

Pour 15% des patients, les oncologues et réanimateurs n'étaient pas d'accord pour la décision de prise en charge en réanimation. Parmi ceux-là, 4/5 sont décédés, alors qu'ils étaient considérés comme « trop bien ».

L'appréciation clinique n'est donc pas toujours évidente ni correcte.

Cette étude évalue aussi la mortalité attendue par les réanimateurs comparé à la mortalité réelle observée. L'avis global des réanimateurs est corrélé à la réelle survie mais les écarts sont majeurs :

Médiane de survie observée contre survie estimée par les réanimateurs

- 2 jours avec un intervalle de 1 à 3 jours, quand attendue à moins de 2 jours,
- 5,5 jours, intervalle de 2 à 84 jours, quand attendue à moins de 7 jours,
- 16,5 jours, intervalle de 6 à 212 jours, quand attendue à moins de 28 jours,
- 161 jours, intervalle de 22 à 283 jours, quand attendue à plus de 28 jours.

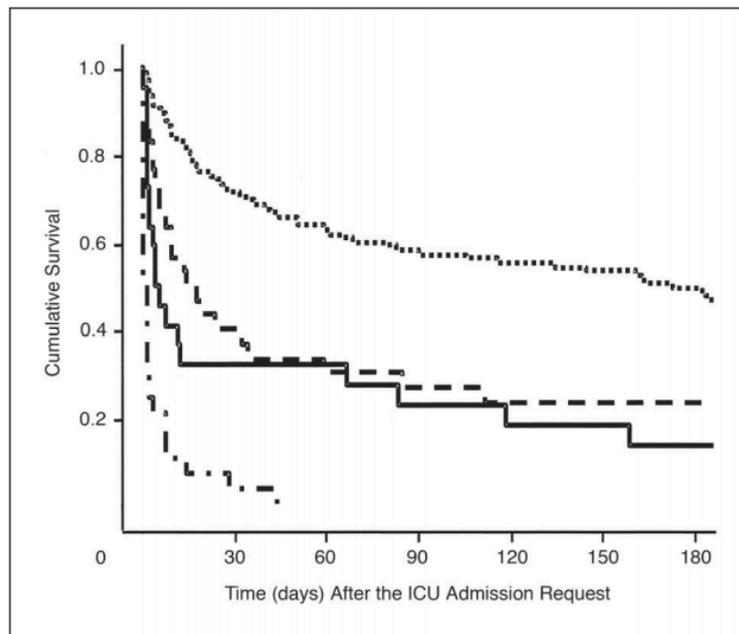


Figure 9: Mortalité en fonction du temps, selon la mortalité estimée par les réanimateurs : < 2j pour la courbe du bas, < 7j pour la courbe continue du milieu, < 30j pour la courbe pointillée du milieu, > 30j pour la courbe pointillée du haut, selon l'étude de Thiery.<sup>40</sup>

On voit bien dans ces exemples que la vision du médecin qu'il soit oncologue ou réanimateur est source d'erreurs de jugement, que l'impression est globalement dans le bon sens mais avec peu de précision et avec un certain nombre d'erreurs.

# OBJECTIFS

Ainsi, les patients atteints de cancer ont un pronostic qui s'est amélioré ces dernières années, la réanimation est de plus en plus sensibilisée à leur accueil. La mortalité en réanimation, à moyen et long terme a été évaluée, les facteurs pronostics de décès ont également été étudiés.

Cependant la population dans ces études est hétérogène, associant des patients hospitalisés en réanimation chirurgicale programmée, ou pour une complication post-opératoire, ou pour à une complication médicale. De plus, des patients qui sont sur le plan oncologique en situation curative et non curative y figurent.

Les patients atteints d'un cancer métastatique, non éligibles à un traitement à prétention curative, ont peu été étudiés de manière isolée. Leur pronostic à long terme et leur devenir après la réanimation est peu connu.

Les décisions d'admission des patients métastatiques, reste source de débats entre oncologues et réanimateurs et même entre oncologues.

Pour aider à cette décision d'adressage en milieu réanimatoire, il semble intéressant de connaître le devenir de ces patients après passage en réanimation : mortalité hospitalière et à distance, évolution de leur état général, possibilités de reprise d'un traitement systémique.

L'objectif principal de l'étude est de faire un état des lieux descriptif du devenir des patients métastatiques suivis au Centre Oscar Lambret et transférés en soins intensifs pour un motif médical :

- Décrire les caractéristiques des patients, de leurs pathologies, du séjour en réanimation,

- Décrire leur évolution après réanimation : survie globale, reprise de traitement systémique, récupération de l'état général.

Les objectifs secondaires sont de rechercher les facteurs pronostiques de :

- Survie globale après transfert en réanimation,
- Reprise du traitement pour les patients sortis vivants de réanimation,
- Récupération de l'OMS pour les patients sortis vivants de réanimation.

# MATÉRIELS et MÉTHODES

## 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle, rétrospective, portant sur les patients atteints d'un cancer solide, métastatiques, suivi en oncologie médicale au Centre Oscar Lambret, ayant fait un séjour en soins intensifs/réanimation entre le 01/01/2014 et le 30/04/2019.

## 2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Patients majeurs,
- Atteints d'une tumeur maligne solide métastatique,
- Présentant un problème médical grave nécessitant un passage en soins intensifs ou réanimation,
- Suivis au Centre Oscar LAMBRET en oncologie médicale,
- Patients adressés dans un service de réanimation ou de soins intensifs c'est-à-dire : cardiologique, neurologique. Nous parlerons de réanimation pour résumer soins intensifs et réanimation.

Les patients dont des limitations de traitements ont été faites pendant le séjour en réanimation, peuvent être inclus.

Pour les patients ayant bénéficié de plusieurs séjours en réanimation, seul le premier est pris en compte.

### **3. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion sont :

- Patients présentant une complication médicale dans des suites opératoires,
- Patients nécessitant un transfert au déchoquage puis refusé sur le plan de la réanimation,
- Patients suivis pour un cancer solide hématologique,
- Patients dont des directives anticipées ou des limitations contre-indiquent un transfert en réanimation.

### **4. Recueil de données**

Les patients ont été recueillis rétrospectivement grâce à l'outil ConSoRe. Ce moteur de recherche a balayé les patients en recherchant les mots clés suivants : « métastatique d'emblée ou secondairement » « transfert » « réanimation » « >01/01/2014 ».

Ce recueil a été complété par une liste de patients pour lesquels un transfert SMUR du Centre Oscar LAMBRET vers les hôpitaux avoisinants a été régulé par le SAMU 59.

Les caractéristiques suivantes ont été recueillies :

#### 4.1. Caractéristiques démographiques

- Sexe,
- Age, défini au jour d'entrée en réanimation,
- Date de décès,
- Comorbidités : cardio-vasculaire, pulmonaire, rénale, digestif/hépatique, hématologique, psychologiques/psychiatriques, intoxication tabac/alcool, antécédent de cancer précédemment traité non actif, autre (VIH, endocrinologie...),

- État général le plus récent, maximum dans les 3 mois précédant l'entrée en réanimation.

#### 4.2. Caractéristiques de la pathologie chronique

- Type de cancer :

Il s'agit de la localisation de l'organe et non de l'anatomopathologie (poumon, ORL, colorectal, vessie/urothélial, sein, gynécologie, ...) sauf pour les sarcomes. Les antécédents de cancer précédemment traités étaient recueillis dans les antécédents/comorbidités.

- Évolution dans le temps de la maladie :

Date de début de maladie tumorale avec date du diagnostic anatomopathologique, date de début de maladie métastatique avec date de la 1<sup>ère</sup> imagerie ou clinique confirmant le caractère métastatique, permettant de définir un délai entre l'apparition métastatique et l'entrée en réanimation.

Nombre de lignes de traitement systémique reçu Per Os ou IntraVeineux avant la réanimation pour la maladie métastatique, qu'il soit de la chimiothérapie, de l'immunothérapie, des thérapies ciblées ou de l'hormonothérapie.

L'état de la maladie : en progression, ou contrôlée (stable, en régression) : définie sur le dernier bilan de réévaluation. Avec également recueil si le traitement systémique en cours, en pause, en attente, en abstention, ou sans traitement car la découverte de la maladie est trop récente ou a été faite en réanimation.

- Étendue de la maladie : Nombre de sites métastatiques et localisation des métastases.

#### 4.3. Caractéristiques de la pathologie aiguë et de l'hospitalisation en réanimation

- ✓ Date d'entrée et sortie de réanimation permettant de définir une durée de séjour en réanimation,
- ✓ Causes d'admission : liées à la pathologie, aux traitements, aux comorbidités,
- ✓ Motifs d'entrée : infectieux, respiratoire, cardiaque, rénale, métabolique, saignement, allergiques, neurologiques, psychiatriques, digestif,
- ✓ Lieux d'adressage : domicile, urgence, service hospitalier,
- ✓ Retentissement d'organe à l'entrée :
  - respiratoire (hypoxémie, oxygénothérapie >5L, signes de lutte respiratoire),
  - cardio-vasculaire (signe d'insuffisance cardiaque, trouble du rythme anormale, arrêt cardiaque),
  - hémodynamique (hypotension, tachycardie, signe de choc périphérique),
  - neurologique (confusion, altération de la vigilance, obnubilation, coma),
  - rénale (insuffisance rénale aiguë, grade II ou supérieure selon le CTCAE),
  - hépatique (cytolyse),
  - métabolique (trouble ionique).
- ✓ Support d'organe pendant la réanimation : intubation, amine, épuration extra rénale.

#### 4.4. Devenir des patients après la réanimation

- Lieux de prise en charge le jour de la sortie de la réanimation, durée de l'hospitalisation immédiatement après la réanimation, délais de retour à domicile, le lieu de PEC à 1 mois (+/- 15 jours) ; à 3mois (+/- 15jours) suivant la réanimation,
- Le taux de ré hospitalisation en soins intensifs,
- L'état général à 1 mois, à 3 mois, à 6 mois, à 1an de la sortie de réanimation, comparé à l'état général dans les 3 mois précédant l'entrée en réanimation, défini par l'OMS,

permettant de voir la récupération de l'état général, qui sera défini comme un retour à l'état général antérieur ou un meilleur état général dans l'année qui suit la réanimation,

- La reprise du traitement systémique, le délai de reprise par rapport à la sortie de réanimation, la durée de la reprise des traitements,
- Le délai entre la sortie de réanimation et le décès,
- Lieux de décès,
- État thymique dans les 3 mois suivant la réanimation.

Il sera également recueilli la présence d'une décision de limitation des soins faite en réanimation si présente.

#### 4.5. Établissement des facteurs pronostics

Nous avons choisi de nous intéresser aux facteurs pronostics de survie globale après transfert en réanimation, de reprise du traitement à visée oncologique, de récupération de l'OMS à 12 mois, selon les caractéristiques les plus souvent retrouvées associées à une augmentation de la mortalité à court ou long terme qui suivent :

- Type de cancer : cancers du poumon/sarcome Vs autre cancer,
- État général : OMS pré-réanimation entre 0 ou 1 Vs 2 ou 3,
- Nombre de défaillances d'organe à l'entrée : 0 ou 1 Vs > 1,
- Cause d'admission : liée à la maladie vs autre cause,
- Nombre de supports d'organe : 0 ou 1 Vs > 1.

## 5. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par le service de biostatistique du Centre Oscar LAMBRET, à l'aide du logiciel R 3.6.3.

Pour l'analyse descriptive, nous estimerons des médianes, extrêmes, moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives, et des effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles.

Pour l'analyse de la survie globale, la courbe de survie sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier. L'incidence cumulée de la reprise de traitement d'une part et de la récupération du score OMS d'autre part, a été estimée par la méthode des risques compétitifs (Kableisch et Prentice).

Concernant la recherche de facteurs pronostiques, pour évaluer la colinéarité des variables analysées entre elles, une matrice de corrélation a été effectuée. Aucune valeur absolue de coefficient de corrélation n'étant supérieure à 0.5, les variables peuvent être analysées ensemble en analyse multivariée.

L'évaluation des facteurs pronostiques de survie globale se fait à l'aide du calcul de Hazard-Ratios (HR) par une modélisation de Cox (en vérifiant les hypothèses de proportionnalité des risques par l'analyse des résidus de Schoenfeld). L'évaluation des facteurs pronostiques de reprise du traitement et de récupération du score OMS à 12 mois se fait à l'aide du calcul d'Odds-Ratios (OR) par une modélisation de régression logistique.

Pour la recherche de facteurs pronostiques, dans un premier temps, on réalise une analyse univariée. Les variables associées à une p-value  $< 0.20$ , sont analysées dans un modèle multivarié. Le modèle final est alors construit suite à une procédure pas-à-pas en ne retenant que les variables associées à une p-value significative  $< 0.05$ . Les variables associées à une p-

value $<0.20$  en analyse univariée et non retenues dans le modèle final seront reportées dans les annotations avec les résultats obtenus si elles sont incluses dans le modèle final multivarié.

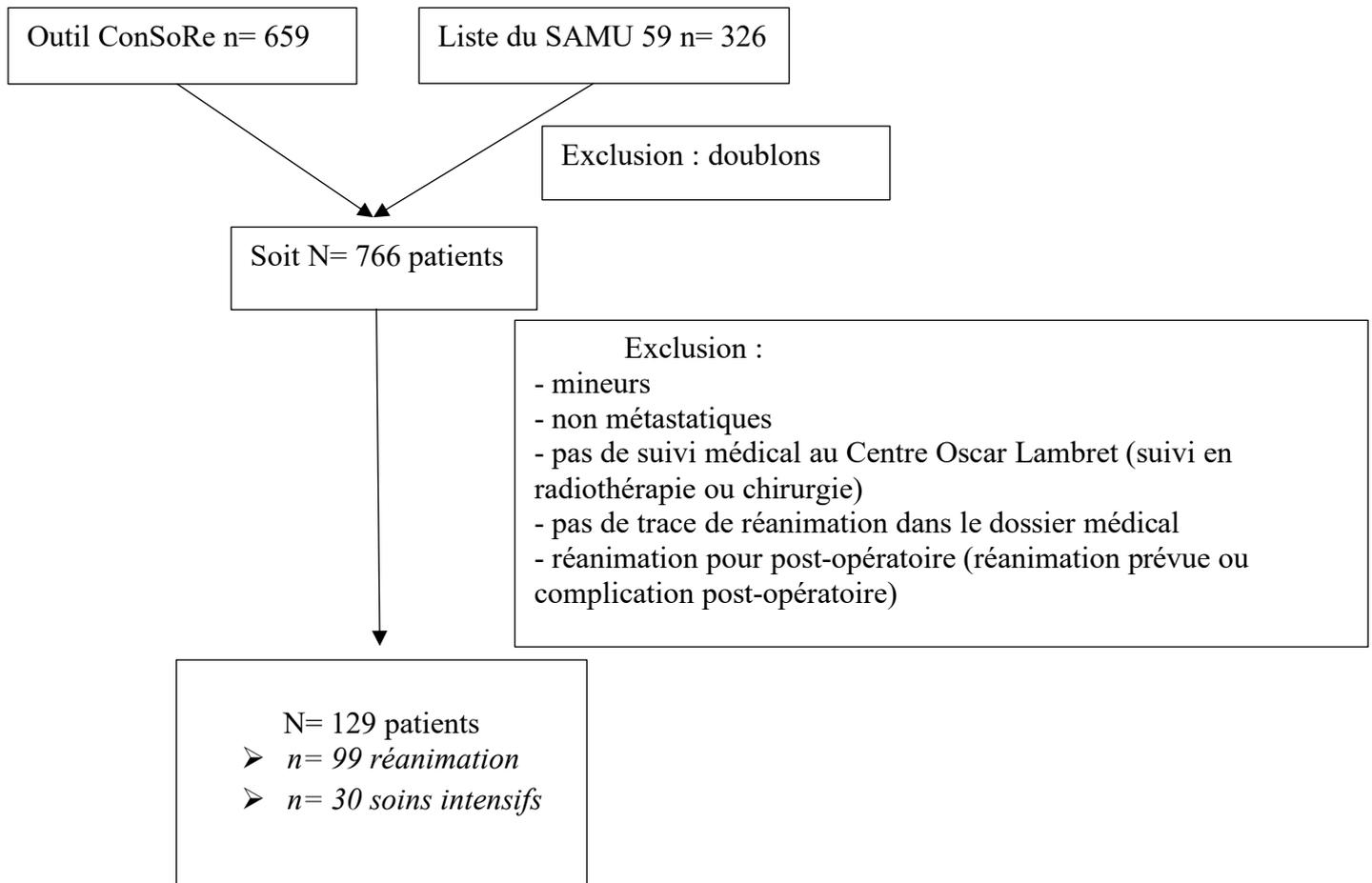
## **6. Design et aspects réglementaires**

Cette étude est une étude rétrospective, portant sur la réutilisation de données et n'impliquant donc pas la personne humaine. Elle est en conformité avec la méthodologie de référence MR004 de la CNIL. La non-opposition de chaque patient à l'utilisation anonyme de leurs données cliniques à des buts de recherche a été vérifiée. Il n'a pas été nécessaire d'obtenir d'approbation d'un comité d'éthique.



# RÉSULTATS

## 1. Flow-Chart avant inclusion



## 2. Caractéristiques des patients

Parmi les 766 patients sélectionnés, 129 patients ont été inclus. 77 % ont été admis en réanimation et 23 % en soins intensifs. L'âge moyen était de 58,9 ans. Il y avait 51 % d'hommes et 49 % de femmes.

Les comorbidités suivantes étaient les plus fréquentes :

Type comorbidité	% patients	Détail
Cardiovasculaire	59 %	HTA, dyslipidémie, diabète, FA, AOMI, cardiopathie ischémique, AVC
Respiratoire	24 %	BPCO, asthme, insuffisance respiratoire chronique, SAS
Rénal	12 %	
Psychologique, psychiatrique	9 %	Syndrome anxiodépressif, syndrome de persécution, trouble bipolaire, schizophrénie
Hépto-digestif	8 %	Cirrhose, NASH, diverticulose, ulcère gastro-duodénal, hépatite
Antécédent de second cancer	15 %	ORL, sein et gynécologiques, vessie (TVIM) et lymphome
Intoxication tabac-alcool	35 %	

Tableau 1 : comorbidités.

L'état général de notre cohorte était globalement correct, réparti de la manière suivante :

- OMS 0-1 pour 61 %,
- OMS 2-3 pour 39 %,
- Non déterminé pour 8 %,
- Aucun patient n'était OMS 4.

### 3. Caractéristiques de la maladie cancéreuse

Les cancers les plus représentés étaient des cancers du poumon pour 20 % des patients, des sarcomes pour 17 %, des cancers du sein pour 16 %, et des cancers gynécologiques pour 11 %.

Les sites métastatiques étaient essentiellement ganglionnaire, pulmonaire, osseux, hépatique, péritonéale, pleural et cérébral.

La maladie était pour la plupart des patients (69 %) en progression au moment de l'entrée en réanimation, les autres avaient une maladie contrôlée (stable ou en régression). Plus des  $\frac{3}{4}$  des

patients étaient en cours de traitement systémique. Le tableau 2 indique les caractéristiques de la maladie cancéreuse à l'entrée en réanimation.

En moyenne le délai entre la découverte de la maladie métastatique et l'entrée en réanimation était 17,8 mois avec une médiane à 7,2 mois et, entre le diagnostic de cancer et l'entrée en réanimation de 29,1 mois.

Type de cancer		N (%)
	Poumon	26 (20 %)
	Sarcome	22 (17 %)
	Sein	20 (16 %)
	Gynécologique	14 (11 %)
	Rein	10 (8 %)
	Oeso-gastrique	5 (6 %)
	Colo-rectal et anal	5 (6 %)
	Urothélial et vessie	5 (4 %)
	ORL	4 (3 %)
	Autre	12 (9 %)
Nombre de site métastatique		
	1	22 (17 %)
	2	50 (39 %)
	3	33 (26 %)
	>3	24 (19 %)
Localisation des métastases		
	Ganglionnaire	70 (54 %)
	Pulmonaire	63 (49 %)
	Osseux	51 (40 %)
	Hépatique	43 (33 %)
	Péritonéal	27 (21 %)
	Pleural	18 (14 %)
	Cérébral	17 (13 %)
	Sous-cutanée/musculaire	12 (9 %)
	Surrénalien	10 (8 %)
	Autre	20 (16 %)
État de la maladie		
	En progression	88 (69 %)
	Contrôlée (stable/régression)	39 (31 %)
Traitement systémique		
	En cours	101 (78 %)
	Non encore reçu	21 (16 %)
	En pause	7 (5 %)
Nombre de lignes reçues		
	1	40 (48 %)
	2	18 (24 %)
	3 ou plus	30 (28 %)

Tableau 2: caractéristiques de la maladie cancéreuse à l'entrée en réanimation.

#### 4. Caractéristiques de la maladie aiguë et du passage en réanimation

Les causes d'entrée en réanimation étaient liées pour 53 % à la maladie tumorale, 43 % aux traitements, 37 % aux comorbidités, avec pour motif essentiellement un problème respiratoire, infectieux ou cardiaque. Elles sont détaillées dans le tableau 3 :

Cause d'admission	lié à		
	Maladie	39	31 %
	Comorbidités	29	23 %
	Traitement	22	17 %
	Maladie + Traitement	19	15 %
	Comorbidités + Traitement	9	7 %
	Maladie + Comorbidités + Traitement	5	4 %
	Maladie + Comorbidités	4	3 %
Motif d'entrée			
	Respiratoire	44	34 %
	Infectieux	32	25 %
	Cardiaque	30	23 %
	Saignement	13	10 %
	Neurologique	12	9 %
	Digestif	10	8 %
	Métabolique	6	5 %
	Rénal	5	4 %
	Autre	6	5 %

Tableau 3 : détails sur les causes d'admission.

Les patients avaient majoritairement été adressés depuis un service d'hospitalisation à 58 %, le reste des patients avaient été adressés essentiellement (80 %) après passage aux urgences.

Il n'y avait pas de retentissement d'organe initial pour 12 % des patients, 40 % des patients avaient une défaillance d'organe, 26 % en avaient 2, et 22 % en avaient 3 ou plus. En moyenne il y avait 1,6 retentissement d'organe.

Les retentissements d'organe étaient :

- Hémodynamique pour 46 %,
- Respiratoire pour 40 %,
- Cardiaque pour 28 %,

- Rénal pour 20 %,
- Neurologique pour 13 %,
- Métabolique pour 10 %,
- Hépatique pour 5 %.

La gravité pendant la réanimation était évaluée par le nombre et type de supports d'organe. Le tableau 4 précise les supports d'organe :

Nombre de supports d'organe			
	0	66	52 %
	1	34	27 %
	2 et +	27	21 %
Type de support d'organe			
	Amines	48	38 %
	VMI	39	31 %
	EER	5	4 %

Tableau 4 : support d'organe pendant le séjour en réanimation. VMI : ventilation mécanique invasive. EER : épuration extra-rénale.

A noter que pour 25 % de l'ensemble des patients, des discussions sur la limitation des traitements a eu lieu pendant la réanimation.

## 5. Devenir des patients

### ➤ Survie

La durée de séjour moyenne en réanimation était de 7,5 jours (+/- 10,5), médiane de 4 jours (0 ; 72). 21 patients sont décédés en réanimation, soit 16 %. 16 sont décédés dans l'hospitalisation suivant la réanimation, soit 12 %.

71 % des patients sont donc sortis vivants de réanimation et de l'hospitalisation qui suivait la réanimation.

Le taux de survie globale (cf. figure 7) est à :

- 1 mois de 67% (IC95% : [59 ; 75]),
- 3 mois de 47% (IC95% : [1.7 ; 3.8]),
- 6 mois de 36% (IC95% : [39 ; 57]),
- 12 mois de 21% (IC95% : [15 ; 29]).

Le délai médian de survie après la réanimation était de 2.6 mois (IC95% : [1.7 ; 3.8]).

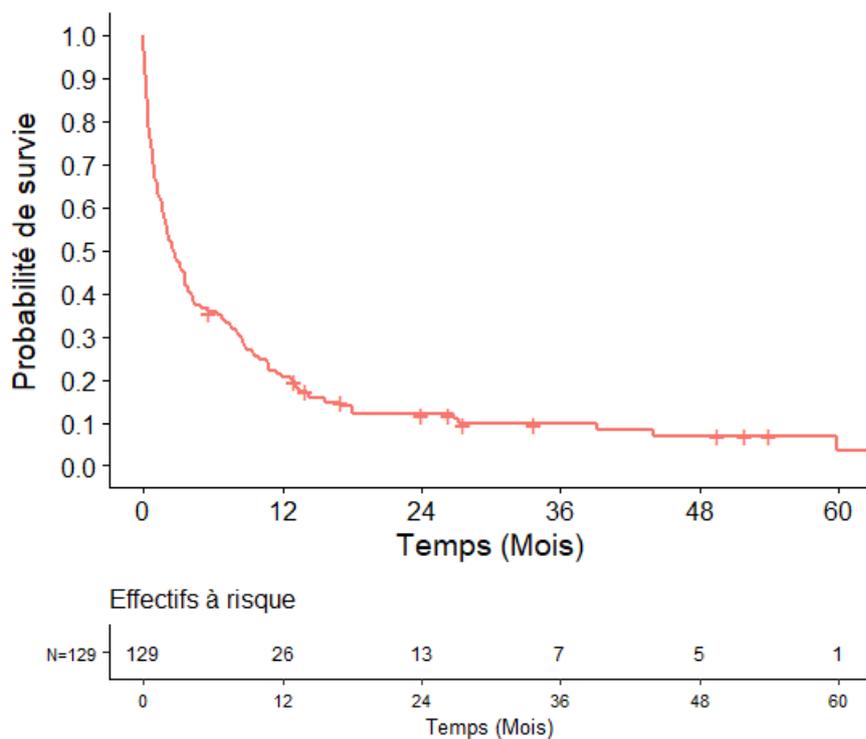


Figure 10 : Courbe de survie globale après transfert en réanimation (N=129).

➤ Lieux de vie

Après la réanimation, les patients étaient adressés essentiellement en hospitalisation standard (78 %), certains rentraient directement à domicile (15 %), 5 % étaient adressés en soins palliatifs.

La durée moyenne d'hospitalisation suivant la réanimation était 9,4 jours (+/- 11).

Au total 83 patients sont rentrés à domicile, soit 77 % des patients sortis vivants de réanimation et 90% des patients sortis de l'hospitalisation qui suivait la réanimation. Le délai moyen de retour à domicile était de 12,8 jours (cf. figure 11).

La réhospitalisation en réanimation a concerné 12 patients, soit 13 % des patients sortis de réanimation et de l'hospitalisation qui suivait la réanimation.

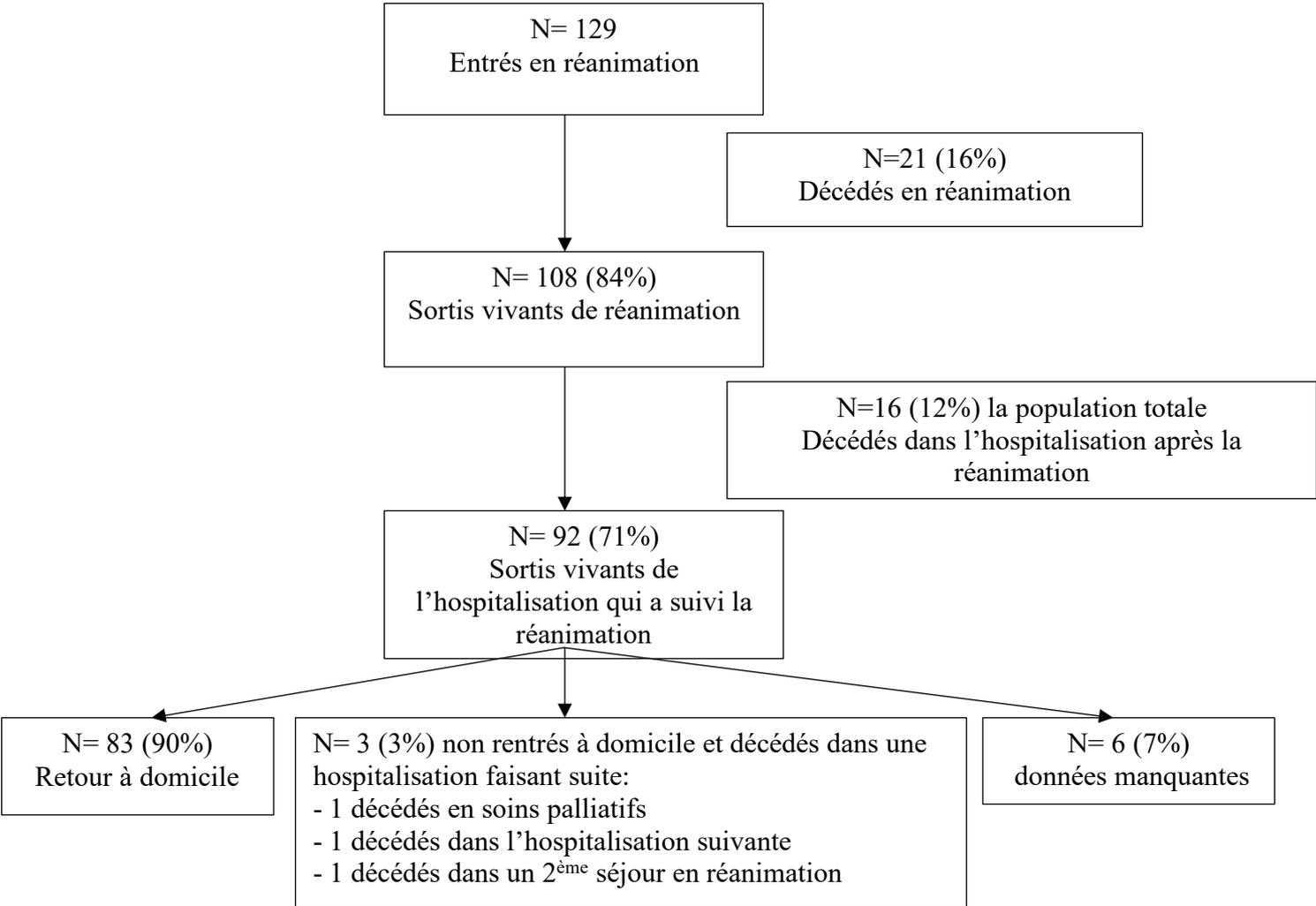


Figure 11 : flow chart.

➤ Reprise du traitement systémique

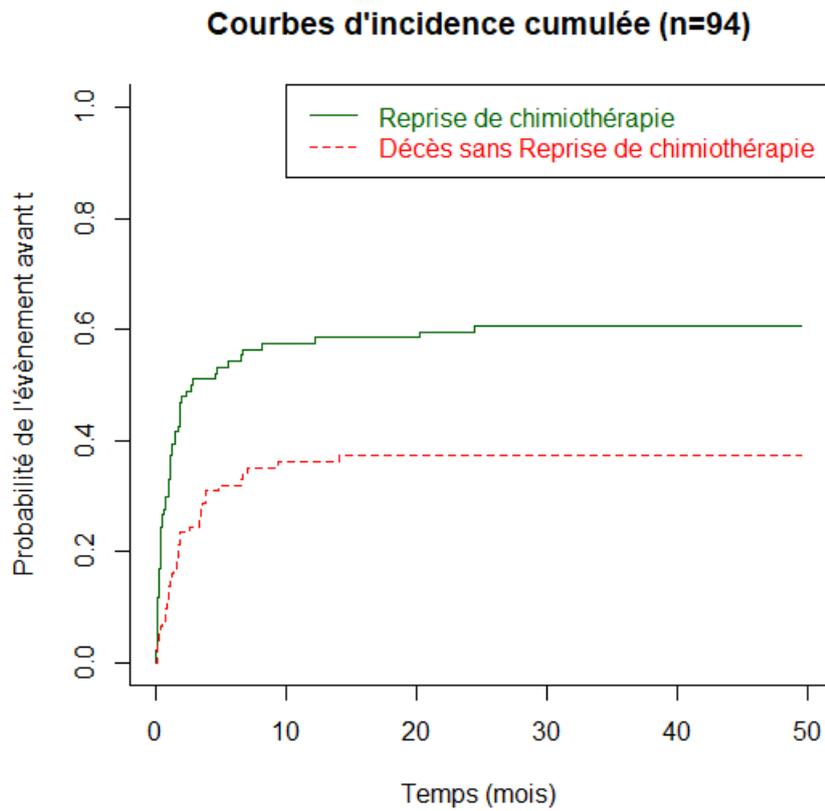
Le traitement systémique a été repris chez 59 patients, soit, ou 61% en excluant les patients ayant des données manquantes (12/108). 57% parmi ces patients ont poursuivi le traitement pour plus de 3 mois et 66% ont réalisé plus de 3 cures de traitement. 39% ont réalisés 2 lignes ou plus de traitement systémique. Les détails sur la reprise du traitement systémique sont regroupés dans le tableau 5 :

<b>Nombre de lignes</b>			
	<i>1</i>	36	61%
	<i>2</i>	15	25%
	<i>3</i>	6	10%
	<i>4</i>	2	3%
<b>Nombre de cures</b>			
	<i>1</i>	10	17%
	<i>2</i>	7	12%
	<i>3</i>	3	5%
	<i>&gt;3</i>	38	66%
<b>Durée sous traitement</b>			
	<i>&lt; 1 mois</i>	10	17%
	<i>1 à 3 mois</i>	15	26%
	<i>&gt; 3 mois</i>	33	57%

Tableau 5 : reprise du traitement systémique : nombre de lignes, cure, durée sous traitement, après séjour en réanimation

Le délai moyen de reprise du traitement était 2,3m (+/- 4,5) avec une médiane à 0,9 mois.

L'incidence cumulée de reprise de traitement à 1 mois est de 33% (IC95% : [23;43]), à 12 mois elle est de 57% (IC95% : [47;68]) , cf. figure 12 :



**Figure 12 : Courbe d'incidence cumulée de reprise du traitement systémique après sortie de réanimation.**

Aussi, les patients qui reprenaient un traitement systémique avaient un pronostic meilleur que ceux qui ne le reprenaient pas (cf. figure 13) :

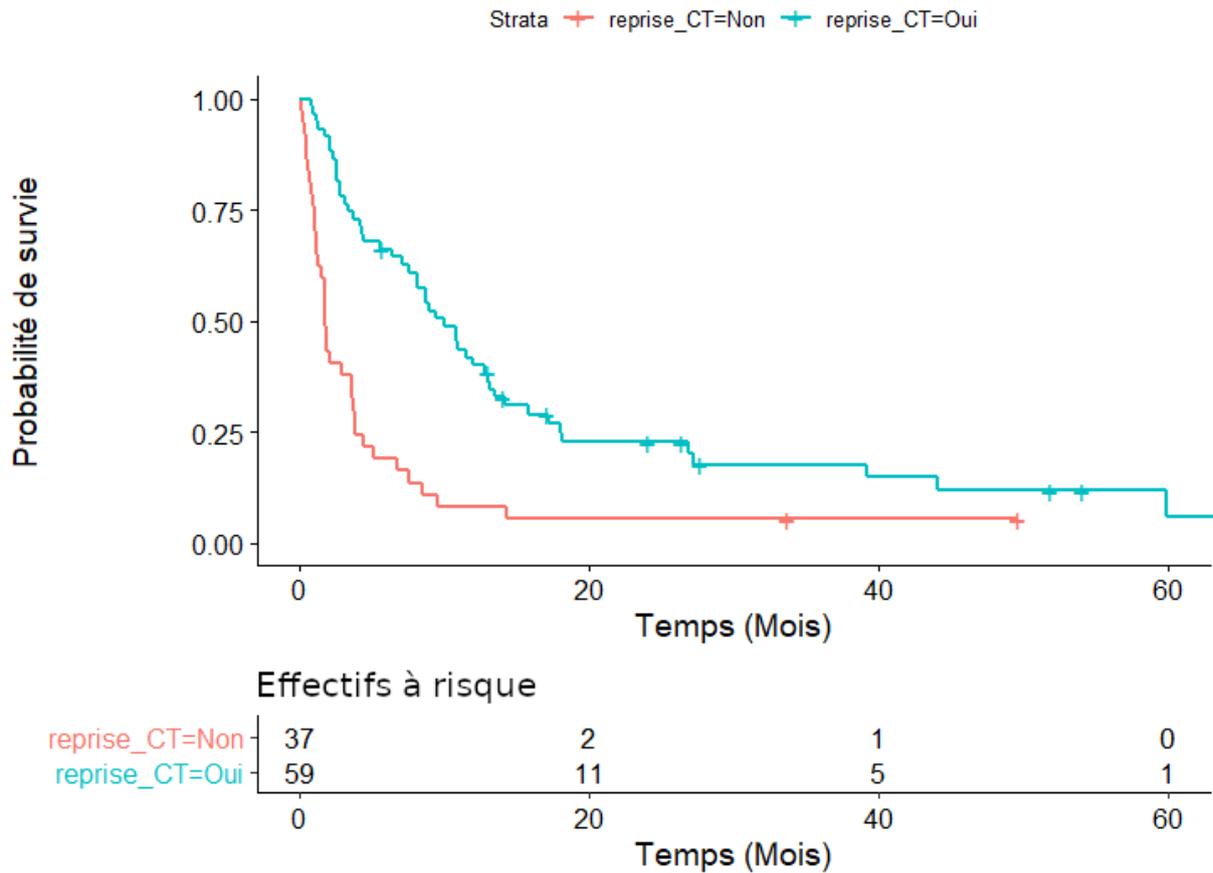


Figure 13 : survie en fonction de la reprise du traitement systémique.

➤ Récupération de l'état général

Parmi les patients sortant vivants de réanimation, 43 patients soit 40% avaient au moins retrouvé l'état général antérieur ; soit 52% des patients rentrés à domicile. 26 patients (60%) ont récupéré précocement leur état général, c'est-à-dire à 1 mois. Le délai moyen de récupération était 2,6m, médian 1 mois.

La durée de récupération était 1,2 mois, la plupart l'ont en effet récupéré pour < 3 mois (86%).

L'incidence cumulée de récupération de l'OMS à 1 mois est de 26% (IC95% : [18;35]), à 12 mois elle est de 43% (IC95% : [35;52]), cf. figure 14 :

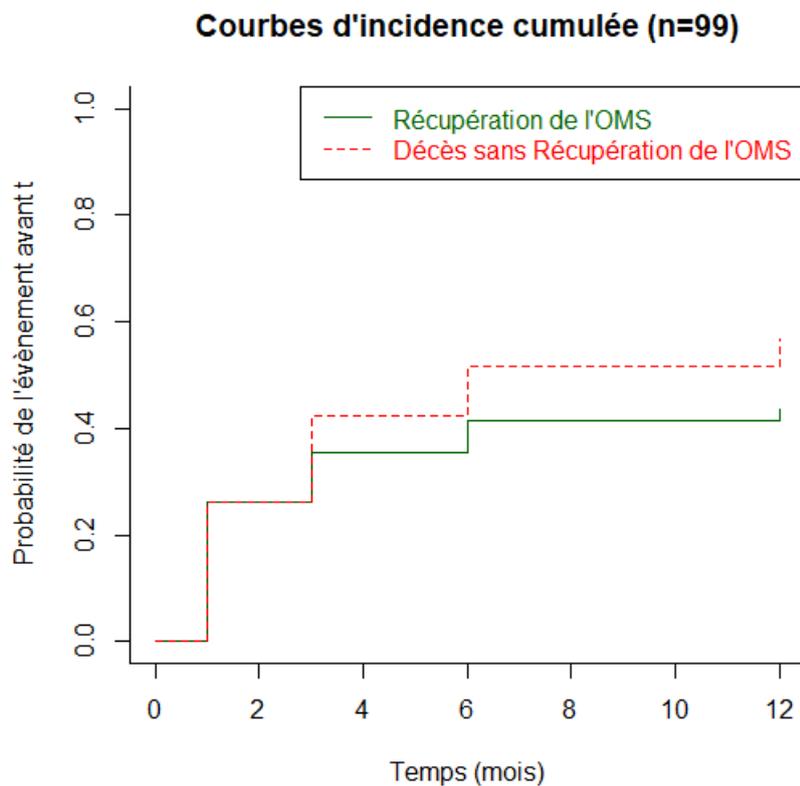


Figure 14 : Courbe d'incidence cumulée pour la récupération du score OMS.

A noter que l'évaluation de l'état thymique n'était pas retrouvée chez 84% des patients sortant vivants de réanimation.

## 6. Facteurs pronostics

### ➤ Survie globale

En analyse univariée, 3 facteurs pronostics étaient associées au risque de décès : Cancers du poumon ou sarcome, OMS pré-réanimation supérieur à 1, Cause d'admission, ( $p < 0.20$ ). Les variables en association significative avec le risque de décès ( $p < 0.05$ ) en analyse multivariée sont :

- En association significative positive : l'OMS pré-réa supérieur à 1 (HR, IC95% : 1.75 [1.17 ; 2.61],  $p = 0.007$ ),

- En association négative : la Cause d'admission ( $p < 10^{-3}$ ) :
  - avec la modalité Comorbidités (+/-Traitement) versus Maladie (+/-autres) (HR, IC95% : 0.63 [0.41 ;0.98]),
  - avec la modalité Traitement (seul) versus Maladie (+/-autres) (HR, IC95% : 0.31 [0.17 ;0.56]).

Caractéristiques	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC95%]	p	HR [IC95%]	p
Cancer poumon-sarcome	1.46 [1.01 ;2.13]	0.051	1.43 [0.95 ;2.16]	0,09
<b>OMS pré-réa (dans les 3m) &gt;1</b>	1.61 [1.09 ;2.37]	0.02	<b>1.75 [1.17 ;2.61]</b>	<b>0.007</b>
Défaillance d'organes >1	1.18 [0.81 ;1.72]	0.40		
<b>Cause d'admission</b>		$<10^{-3}$		$<10^{-3}$
<i>Maladie (+/-autres)</i>	1		<b>1</b>	
<i>Comorbidités (+/-Traitement)</i>	0.62 [0.40 ;0.94]		<b>0.63 [0.41 ;0.98]</b>	
<i>Traitement (seul)</i>	0.33 [0.19 ;0.60]		<b>0.31 [0.17 ;0.56]</b>	

Tableau 6 : facteurs pronostics de survie globale après transfert en réanimation.

➤ Reprise du traitement systémique

En analyse univariée, quatre facteurs apparaissent comme potentiellement associés à la reprise de traitement oncologique : OMS pré-réa supérieur à 1, nombre de défaillance d'organes supérieur à 1, Cause d'admission.

La variable en association significative avec une diminution de la reprise du traitement ( $p < 0.05$ ) en analyse multivariée est :

- Défaillance d'organes >1 (OR, IC95% : 0.34 [0.14 ;0.83],  $p=0.02$ )

Caractéristique	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC95%]	p	OR [IC95%]	p
Cancer poumon-sarcome	0.81 [0.34 ;1.96]	0.64		
OMS pré-réa >1	0.41 [0.16 ;0.98]	0.044	0.41, [0.15 ;1.10]	0.08
<b>Défaillance d'organes &gt;1</b>	0.35 [0.14 ;0.81]	0.01	<b>0.34 [0.14 ;0.83]</b>	<b>0.02</b>
Cause d'admission		0.12		
<i>Maladie (+/-autres)</i>	1			
<i>Comorbidités (+/-Traitement)</i>	1.83 [0.72 ;4.89]		1.97 [0.70 ;5.88]	P=0,12
<i>Traitement (seul)</i>	3.21 [0.98 ;12.67]		3.95 [0.97 ;21.48]	P=0,12
Nombre support organes >1	0.72 [0.20 ;2.67]	0.61		

Tableau 7 : Facteurs pronostiques de reprise de traitement systémique après sortie de réanimation.

➤ Récupération de l'état général à 12 mois

En analyse univariée, 1 facteur apparait comme potentiellement associé à la récupération de l'OMS à 12 mois : Défaillance d'organes >1.

Caractéristique	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC95%]	p	OR [IC95%] <sup>(1)</sup>	p
Cancer poumon-sarcome	0.90 [0.39 ;2.05]	0.80		
OMS pré-réa (dans les 3m) >1	0.62 [0.27 ;1.39]	0.25		
Défaillance d'organes >1	0.55 [0.24 ;1.25]	0.15	0.63 [0.26 ;1.46]	0.28
Cause d'admission		0.27		
<i>Maladie (+/-autres)</i>	1 (ref)			
<i>Comorbidités (+/-Traitement)</i>	1.12 [0.45 ;2.78]			
<i>Traitement (seul)</i>	2.37 [0.81 ;7.19]			
Nbre support organes >1	0.82 [0.20 ;2.91]	0.76		

Tableau 8 : Facteurs pronostiques de récupération de l'OMS à 12 mois après sortie de réanimation.



# DISCUSSION

Notre étude porte sur les patients ayant une tumeur solide métastatique, admis en réanimation pour motif médical, et évalue le devenir en termes de pronostic, récupération de l'état général (OMS) et reprise du traitement systémique. A notre connaissance, peu d'études traitent de ce sujet. L'intérêt était descriptif afin de connaître davantage les conséquences de soins de réanimation sur la maladie oncologique incurable, et des pronostics pour rechercher des facteurs prédisposant à une meilleure récupération de l'état antérieur, afin d'aider à l'orientation en réanimation.

Les objectifs principaux étaient de décrire le pronostic, évaluer la récupération de l'état général antérieur à la réanimation, évaluer la reprise du traitement à visée oncologique, décrire les caractéristiques de la population.

Les objectifs secondaires étaient d'établir des facteurs pronostiques pour la survie globale ; pour la reprise d'un traitement systémique ; pour la récupération de l'OMS pour les patients sortis vivants de réanimation.

## 1. Pronostic

Dans notre étude, la mortalité en réanimation/soins intensifs est 16%, 28% à l'hôpital, 33% à 1 mois, 53% à 3 mois, 64% à 6 mois, 79% à 12 mois. Le délai médian de survie est de 2.6 mois (IC95% : [1.7 ; 3.8]).

Ces chiffres de mortalité peuvent être comparés à ceux de la littérature qui sont variables du fait d'hétérogénéité des études.

Par exemple dans l'étude de Ha, portant sur des patients métastatiques, la mortalité retrouvée en réanimation est de 16%, en hospitalisation incluant la réanimation de 35%, la mortalité à 30 jours est de 41% et à 1 an de 77%, avec une médiane de survie à 2.3m (IC 95%= 1.1 -3.9m).<sup>18</sup> Ce qui est superposable aux résultats de notre étude. En revanche, l'étude de Heo, portant sur des cancers avancés, est moins optimiste avec une mortalité en réanimation de 48.3%, une mortalité hospitalière de 69% et une mortalité à 6mois de 70%.<sup>30</sup> De même dans l'étude de Caruso portant sur des patients métastatiques, la mortalité est supérieure à celle de notre étude : en réanimation elle est de 44,6%, à l'hôpital de 71%, à 1 an de 88%.<sup>31</sup>

Ceci peut potentiellement s'expliquer par un biais de sélection pouvant sous-estimer la mortalité. La sélection de patients s'est faite par le biais de recherche de mots clés dans les dossiers (métastatique, réanimation...), l'outil « ConSoRe ». Si celui-ci nous permettait de repérer les patients pour lesquels le passage en réanimation était mentionné dans un courrier interne ou dans une lettre de sortie, les patients décédés en réanimation pourraient ne pas être repérés.

Le deuxième outil de sélection s'intéressait au transfert SMUR des patients depuis le Centre Oscar Lambret. Les patients adressés depuis leur domicile, les urgences ou un service extérieur au Centre Oscar Lambret, n'étaient pas repérés par cette sélection.

Au total, des patients non adressés par le Centre en réanimation qui seraient décédés en réanimation, et pour lesquels le courrier de sortie de réanimation n'a pas été récupéré ne pouvaient être repérés et inclus

Dans notre étude, l'analyse des facteurs pronostiques a mis en évidence qu'un état général altéré avec un OMS>1 avant la réanimation était associé à une moins bonne survie globale en analyse multivariée, avec un HR significatif à 1.75 [1.17;2.61].

Ceci était attendu, puisque pour rappel, dans plusieurs études, un mauvais état général avant la réanimation est associé à un plus mauvais pronostic à court et à long terme.<sup>14</sup>

Aussi, dans notre étude, un motif d'entrée pour complication de la maladie était associé à une moins bonne survie globale en analyse multivariée, comparé à un motif lié aux comorbidités et au traitement ou au traitement seul, avec des HR respectivement 0.63 [0.41;0.98] et 0.31 [0.17;0.56]. L'étude de Torres et al.<sup>19</sup> retrouve cette tendance avec d'ailleurs une situation plus grave en réanimation (scores plus élevés, davantage de support d'organe), avec l'augmentation de la mortalité à court terme: 47 % Vs 27 % en réanimation, 63 % Vs 38 % en hospitalisation suivant la réanimation,  $p < 0,001$ . Mais le motif d'admission lié à la maladie n'était pas associé de manière indépendante à la mortalité à court terme, en analyse multivariée, avec un OR = 1,25 ,  $p = 0,13$  ; sauf en cas de motif d'entrée sélectionné : syndrome cave supérieur OR = 3,79 (1,11-12,92), complication gastro-intestinale OR = 3,05 (1,57-5,91), complication respiratoire OR = 1,96 (1,04-3,71).

Pour les autres facteurs pronostics, il n'a pas été retrouvé d'association entre cancer du poumon ou sarcome et mortalité, en analyse multivariée, alors que la tendance était présente en analyse univariée, et que ces deux cancers ont un pronostic métastatique médiocre.

De même, le nombre défaillances d'organe >1 n'était pas retrouvé significativement associé à la survie globale, mais ceci n'est pas étonnant, puisque qu'il semble surtout s'agir d'un facteur pronostique péjoratif à court terme (survie en réanimation) et non à long terme.<sup>35, 36</sup>

## 2. Récupération de l'état général

La récupération de l'état général dans notre population de patients était marquée par une récupération de 52 % des patients rentrés à domicile (43/83) ; avec une récupération obtenue essentiellement dans les 3 mois (80 %). Les données sont concordantes avec celles de la littérature.

Par exemple dans l'étude de Ha, portant sur des patients métastatiques, parmi les patients vivants à 3 mois, 68 % (15/22) avaient récupéré au moins leur état général initial, dont 54 % avec un OMS  $\leq$  à 1. <sup>18</sup>

Dans notre étude il n'a pas été retrouvé de facteur pronostique associé à la récupération de l'état général.

Trois données analysées pour les facteurs pronostiques étaient liées à la maladie aiguë (défaillance d'organe, cause d'admission, nombre de supports d'organe) qui influence la survie à court terme comme nous l'avons vu dans l'introduction. Leur influence sur le plus long terme n'a pas été établie, ce n'est donc pas surprenant.

Les deux facteurs étudiés, cancer du poumon ou sarcome vs autres cancers et OMS pré réanimation  $>1$ , n'étaient pas non plus associés à une moins bonne récupération de l'état général.

Nous n'avons pas recueilli dans l'étude la raison de non-récupération. Elle pourrait être : lié au contexte du patient, lié à la maladie/traitement, lié au motif d'entrée en réanimation ou aux complications de la réanimation. Il serait intéressant de rechercher d'autres facteurs

pronostiques liés au patient et à la maladie cancéreuse qui pourraient être associés à la récupération de l'état général, ces critères étant davantage liés au pronostic au long terme.

Notre étude ne nous a pas permis de comprendre la récupération de l'état général. Mais il est important de noter qu'elle concerne plus de 50 % des patients qui sont rentrés à domicile et que cela intervient précocement après la réanimation.

### **3. Reprise du traitement systémique**

Les données de reprise d'un traitement systémique ne sont pas nombreuses dans la littérature. Ici, 55 % des patients sortis de réanimation ont repris un traitement systémique, même si nous n'avons pu récupérer les données de 12 des 108 patients à ce propos. Deux tiers de ces patients ont repris la chimiothérapie pour une durée supérieure à pour plus de trois cycles/cures de traitement et plus d'un 1/3 pour plus d'une ligne. Le traitement a été repris précocement, dans le mois suivant la réanimation, pour la moitié des patients.

Dans l'étude de Kim<sup>53</sup>, portant sur des cancers pulmonaires non curatifs, parmi les 41/95 patients qui sortent de réanimation, 1/4 reprennent une chimiothérapie, ce qui représente aussi environ 50 % des patients qui rentrent à domicile. Pour ces patients qui ont repris la chimiothérapie, leur survie est supérieure à ceux sortis à domicile n'ayant repris la chimiothérapie (253 jours Vs 93 jours,  $p = 0,040$ ).

Dans une autre étude portant sur 105 patients ayant un cancer pulmonaire, 61 % (27/44) des patients sortis vivants de réanimation, ont pu recevoir une thérapie à visée anti-cancéreuse type chimiothérapie seule. Ces patients avaient également une meilleure survie que les patients non traités.<sup>32</sup>

Dans notre étude, l'analyse multivariée a retrouvé une association entre le nombre de défaillances d'organe  $> 1$  et une diminution de reprise du traitement systémique, OR = 0,34 , p = 0,02. Aucun autre facteur pronostic n'a été retrouvé associé.

L'analyse a malheureusement été faite sur un faible effectif de notre population, 86 patients, car l'information sur la reprise du traitement était manquante pour 12 patients et d'autres informations manquaient pour l'analyse multivariée pour 10 autres patients.

Nos décisions de traitements sont dépendantes de l'état général. Il serait tentant de penser que l'état général avant la réanimation influe sur la reprise du traitement à visée oncologique. En effet un patient en bon état général avant la réanimation aurait plus de réserve pour rendre réversible une altération de l'état général due à une complication aiguë ou à une complication de la réanimation et donc favoriserait la reprise du traitement à visée systémique.

Ce facteur de bon état général n'est cependant pas retrouvé comme pronostic de la reprise du traitement systémique dans notre étude.

Au-delà du pronostic meilleur de ces patients reprenant la chimiothérapie (ce qui peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit de patients sélectionnés sur leur état général et sur le pronostic de leur maladie), l'objectif de ce traitement est de permettre de reprendre le contrôle sur la maladie pour améliorer la survie et la qualité de vie.

Cependant nous n'avons pas étudié dans notre travail, le bénéfice sous traitement systémique, ces chiffres sur la reprise du traitement sont donc à interpréter avec précaution car la reprise ne signifie pas une efficacité ni un bénéfice clinique. Il serait intéressant de l'étudier ultérieurement. Un exemple de faible effectif toutefois, est l'étude de Epstein et al.<sup>54</sup> qui décrit

que sur les 15/28 patients ayant un cancer digestif métastatique qui sortent de l'hôpital, 6 ont reçu un traitement à visée anti-cancéreuse mais aucun n'en a tiré bénéfice.

Nous nous sommes posés la question de savoir si les patients qui reprenaient le traitement systémique étaient les mêmes que ceux qui récupéraient de leur état général. Dans notre étude, le lien entre récupération de l'état général et reprise du traitement systémique a été calculé par le coefficient kappa qui est à 0.50. L'accord entre les deux est donc modéré.

#### **4. Description de population en réanimation**

Notre population était comparable à la population des autres études portant sur des patients métastatiques.

Les **caractéristiques de nos patients** sont comparables aux autres études : âge, sexe, état général à l'entrée de la réanimation avec un OMS 0-1 pour 61 %, 2-3 pour 39 %. Dans les deux études évaluant des patients métastatiques, l'état général est pour l'étude de Ha et al. et Heo et al. 62 % et 59 % pour un OMS 0-1, 39 % et 42 % OMS 2-4.<sup>18,30</sup>

Pour ce qui est de la maladie cancéreuse, notre étude colligeait majoritairement des cancers du poumon, sarcome, cancer du sein et cancers gynécologiques.

Dans les études similaires, les localisations pulmonaires, sénologiques, urogénitales et colorectales étaient majoritaires. La surreprésentation des sarcomes est peut-être liée au fait que certaines études ont peut-être inclus les sarcomes dans les différentes localisation (par organes) ; par ailleurs la spécificité du Centre Oscar LAMBRET explique vraisemblablement également cette surreprésentation.

Le **délai** médian entre la découverte de la maladie métastatique et l'entrée en réanimation dans notre étude, était de 7,2 mois. Il est variable dans les autres études. Il était de 17 mois dans l'étude de Ha, et 3,8 mois dans l'étude de Heo.

La maladie était en progression au moment de l'entrée en réanimation pour plus de 2/3 (69 %) des patients, les autres avaient une maladie contrôlée (stable ou en régression). L'étude de Heo va dans le même sens avec pour 3/4 (76 %) des patients une maladie non contrôlée.

Les **motifs d'entrée** en réanimation étaient liés pour 53 % à la maladie tumorale, 43 % aux traitements et 37 % aux comorbidités, avec pour causes principales des affections respiratoires, infectieuses, cardiaques et hémorragiques.

Nous retrouvons dans les autres études des résultats qui vont dans le même sens avec une majorité des patients admis en réanimation à cause de la pathologie sous-jacente ou des traitements, peu pour d'autres comorbidités et avec comme motif principal une complication respiratoire ou un sepsis. Par exemple selon l'étude Ha, les raisons sont 47 % liées aux traitements, 38 % à la pathologie sous-jacente et 7 % liées aux comorbidités<sup>18</sup> ; avec pour motif principal une détresse respiratoire (52 %), un sepsis (47 %), une instabilité cardiovasculaire (45%).

La **durée de séjour** médiane en réanimation était de 4 jours (0 ; 72) et la durée médiane d'hospitalisation suivant la réanimation était 7 jours (0 ;94). Dans l'étude Ha, elle était respectivement de 27 heures (IQR = 15–69 heures) et 4 jours (IQR = 1–10 jours) et dans l'étude de Heo de 6 jours et 10,5 jours. Globalement on retrouve une durée de séjour après la réanimation plus longue qu'en réanimation.

Les **supports d'organe** dans l'étude de Heo étaient plus importants que dans notre étude :

88 % étaient intubés, 85 % recevaient des amines, 27 % avaient une épuration extra-rénale.<sup>30</sup>

Dans notre étude, 38 % des amines, 31 % une ventilation mécanique invasive, 4 % une épuration extra-rénale.

Une des limites de notre étude est l'absence de recueil des scores de gravité à l'entrée et pendant la réanimation. Cela aurait permis la comparaison de la gravité de la maladie aiguë à l'entrée de la réanimation, nous ne pouvons exclure que nos patients étaient moins graves à l'entrée en soins intensifs que dans d'autres études, comme pourrait le suggérer la mortalité plus faible dans notre étude que dans d'autres.

## 5. Qualité de vie

Les séquelles après un séjour en réanimation sont connues, elles sont présentes pendant les mois qui suivent la réanimation. Elles sont d'ordre physique, cognitive, psychologique avec un retentissement dans d'autres dimensions, sociales par exemple.

Le caractère rétrospectif de notre étude ne nous permettait pas d'étudier la qualité de vie des patients après la réanimation, seul a été recueilli le lieu de vie des patients.

Le retour au **lieu de vie** initial après un passage en réanimation n'est pas systématique, du fait de dépendances physiques ou cognitives, de lieux de vie non adaptés, etc...

Dans notre étude, 83 sur 108 patients sortis vivants de réanimation, soit 77 %, sont rentrés à domicile. Parmi les 33 % restant, très peu de patients ont été transférés dans un autre centre : un en soins palliatifs puis décédé, un de nouveau en réanimation et décédé, un est décédé dans

la poursuite d'une autre hospitalisation, les autres sont décédés au cours de l'hospitalisation suivant la réanimation et 6 données étaient manquantes.

Peu d'études évaluent le lieu de vie des patients sortant vivants de réanimation. Ces taux sont variables et sont autour de 50 et 82 % des patients sortis vivants de réanimation.<sup>32, 54, 55, 56</sup>

Dans une étude rétrospective, la majorité des patients (83 %) vivants à 6 mois après la réanimation, sont rentrés à domicile. Ceux qui ne sont pas rentrés, avaient soit des soins médicaux ne le permettant pas, soit n'étaient pas capable de s'occuper d'eux-mêmes, ou nécessitaient une prise en charge en psychiatrie.<sup>57</sup>

Dans une étude de Ha, cela représentait 88 % des patients sortant vivants d'hospitalisation, pour les autres patients, 11 % avaient des dépendances / altérations fonctionnelles nécessitant un centre adapté, pour 3 % dans une maison adaptée, pour 8 % un service de soins palliatifs.<sup>18</sup>

Plusieurs études portant sur la population générale ont évalué la répercussion de la réanimation sur la qualité de vie.

La qualité de vie peut par exemple être évaluée par

- Le score EQ-5D (EuroQol 5 Dimensions) : évaluant la qualité de vie selon cinq dimensions : mobilité, autonomie, activité de la vie quotidienne, douleur/gène, anxiété/dépression,
- Ou le score SF-36, qui l'évalue dans 8 dimensions : physique, douleurs, limitations dues à l'état physique, vitalité, sociale, psychique, santé perçue ainsi que santé perçue comparée à un an auparavant.

Il est décrit qu'à 1 an les patients relatent toujours des désagréments. Ils semblent être plus importants chez des patients ayant des comorbidités notamment chez les patients ayant un cancer.

Par exemple une étude prospective, portant sur des patients tout-venant, retrouve, parmi les patients encore vivants un an après la réanimation, une qualité de vie inférieure à la population générale (non hospitalisée en réanimation) dans toutes les dimensions du SF-36, ainsi qu'inférieure à l'état avant la réanimation.<sup>58</sup> D'autres désagréments sont cités dans l'année suivant la réanimation : insomnies, fatigue, anxiété, faiblesse généralisée, troubles cognitifs.<sup>59</sup> Une étude prospective retrouve qu'à 12 mois, 1/4 des patients ont des séquelles cognitives.<sup>60</sup> Une autre étude portant sur la même population de patients, révèle des dysfonctions psychologiques et émotionnelles persistantes même jusqu'à 5 ans.<sup>61</sup>

Peu d'études se concentrent sur les patients porteurs d'un cancer, mais il n'y a pas de raison de penser que les séquelles soient moins importantes que sur une population générale de patients, en effet une étude prospective portant sur 483 patients ayant un cancer évalue la qualité de vie selon les questionnaires des scores SF-36 et EQ-5D. A 3 mois, la qualité de vie est inférieure dans tous les domaines de la vie par rapport à avant la réanimation. A 1 an, elle s'améliore sans jamais retrouver son état initial.<sup>62</sup>

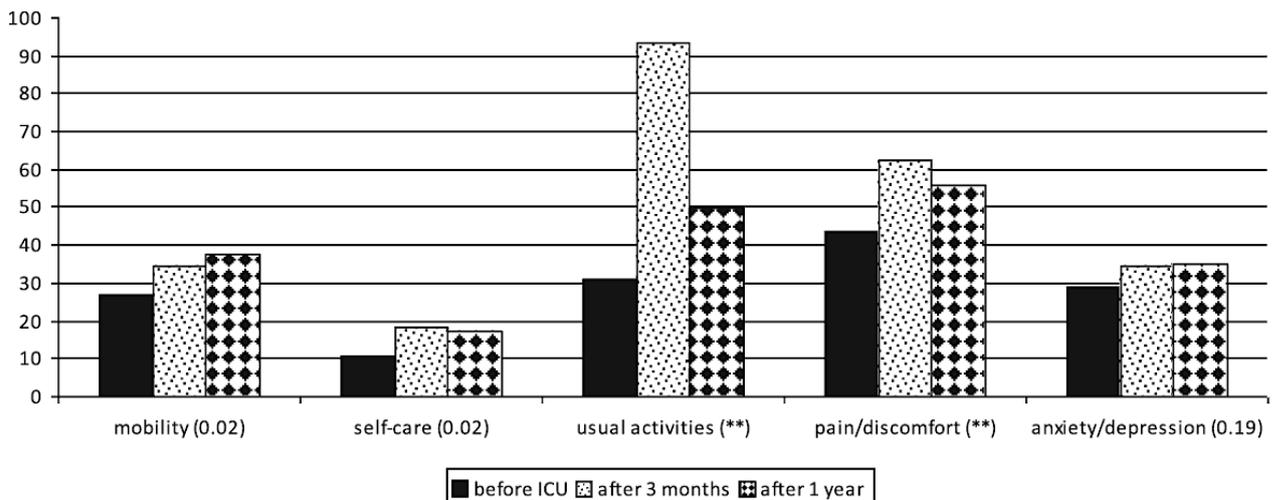


Figure 15 : Qualité de vie: pourcentage de patients ayant des difficultés avant la réanimation, à 3 mois, à 1 an après la réanimation, dans les 5 dimensions du score EQ-5D, de Oeyen.<sup>62</sup>

Le retentissement sur la qualité de vie se retrouve également dans la capacité d'avoir des activités, notamment **l'activité professionnelle**.

La reprise de l'activité professionnelle nécessitant un état général, physique, cognitif le permettant, ainsi que des séquelles limitées, il est facile de comprendre que tous les patients n'y parviennent pas. Dans une étude rétrospective précédemment citée<sup>57</sup> portant sur des patients tout venant, parmi ceux qui travaillaient avant la réanimation et qui étaient vivants à 6 mois, 36,8 % des patients avaient repris une activité normale, 12,3 % avaient repris un travail avec réduction d'activité, soit quasiment 50 % des patients qui avaient repris une activité professionnelle à 6 mois.

Dans une autre étude, sur des patients n'ayant pas forcément de cancer, il est révélé que parmi les 83 % des patients qui travaillaient avant leur passage en réanimation, 77 % avaient repris le travail à 5 ans, la plupart dans les deux ans, souvent progressivement ou avec modification du poste de travail.<sup>61</sup>

Il est reconnu et non surprenant que **l'aide d'un proche** qu'il soit familial ou amical puisse participer à l'amélioration de la qualité de vie. Si les aidants sont un soutien et une aide, ils sont aussi les témoins de l'épisode aigu et des conséquences. Les conséquences pour eux sont notamment psychologiques et persistent à 1 an. Pour exemple, une étude prospective, retrouve

des symptômes de dépression pour 67 % des accompagnants après la réanimation, et pour 43% à 1 an. Si pour certains ces symptômes diminuent progressivement avec le temps, 16 % ont des symptômes persistants.<sup>63</sup>

Pour les proches, il semble qu'il soit plus acceptable que leurs proches décèdent à la maison ou dans un service de soins palliatifs, plutôt qu'en réanimation ou à l'hôpital. Les conséquences sont moins de désordre ou maladie psychiatrique.<sup>64</sup>

## **6. Prise en charge conjointe pluridisciplinaire**

Depuis les dernières décennies, les **soins palliatifs** ont tendance à entrer de plus en plus tôt dans les prises en charge des malades, dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie pendant leur maladie chronique, celle des proches, ainsi que la qualité de fin de vie.

Elle permet selon les études, un meilleur état psychologique, moins d'hospitalisation en fin de vie, moins d'hospitalisation en réanimation dans les derniers mois, davantage de décès à domicile.<sup>65</sup> Une étude prospective retrouve une amélioration de la survie chez des patients ayant un cancer broncho-pulmonaire à petites cellules métastatique.<sup>66</sup> La tendance va également dans ce sens dans l'étude randomisée ENABLE III, avec la survie globale à un an dans le groupe soins palliatifs précoces (dans les 30 à 60 jours de l'annonce) à 63 % Vs 48 % ( $p = 0,038$ ) si introduction de soins palliatifs tardifs, bien que la différence en médiane de survie globale ne soit pas significative 18,3 m Vs 11, 8m ( $p=0,18$ ).<sup>67</sup>

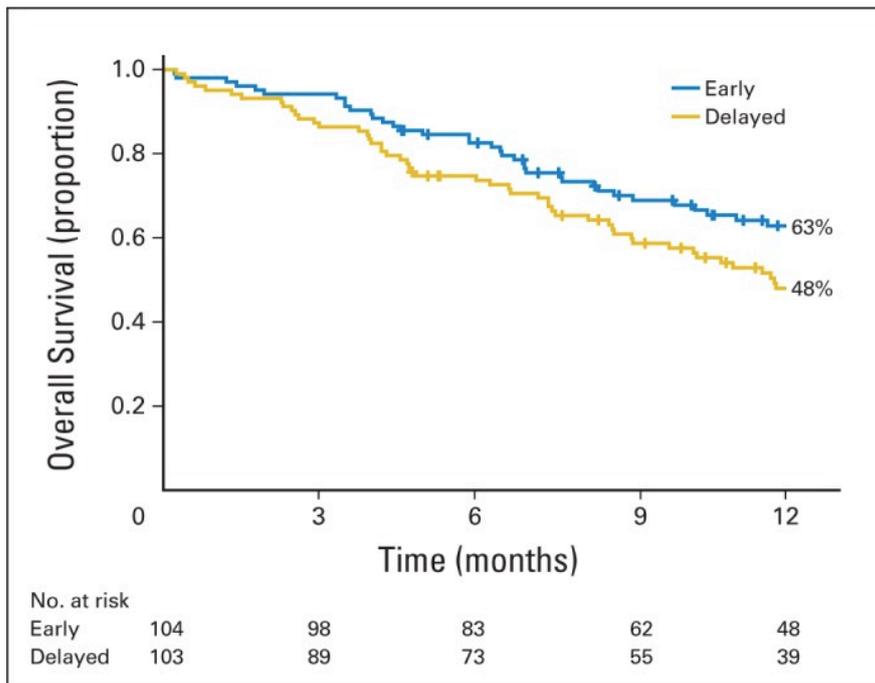


Figure 16 : survie à 1 an selon une prise en charge précoce par les soins palliatifs (bleu) Vs plus tardive (jaune), extrait de l'étude ENABLE III.

L'ASCO recommande donc l'introduction des soins palliatifs la plus précocement possible dans la prise en charge d'un cancer avancé.<sup>68</sup>

En situation aiguë critique, l'objectif entre réanimateurs et oncologues est commun : améliorer la survie avec le maintien d'une qualité de vie la meilleure possible.

Il y a quelques années, les soins palliatifs et la réanimation étaient considérés comme des approches exclusives et sans interdisciplinarité dans les soins aigus. Aujourd'hui les deux approches s'intègrent l'une dans l'autre.

Une aide précieuse pour aborder les soins critiques est l'anticipation avec les patients et leurs proches, des questions de fin de vie, passant par une information sur la maladie chronique, le pronostic, le projet de soins, ainsi que l'anticipation de situations aiguës graves. C'est dans ce sens qu'il a été proposé la réflexion sur les directives anticipées, le choix de la personne de confiance.

Malheureusement, il est souvent reproché le manque de directives anticipées lors d'une situation de réanimation. Dans l'étude de Ha, 90 % des patients n'avaient pas de directives anticipées et 66% pas de personne de confiance.<sup>18</sup>

L'objectif des directives anticipées est d'une part d'assurer le respect de la volonté du patient et son cheminement dans la maladie, et d'autre part, à l'équipe soignante de savoir où en est le patient et d'aider à la prise de décision dans l'objectif d'une meilleure qualité de soins.

Dans la revue de la littérature de Brinkman-Stoppelenburg publiée en 2014 dans « palliative medicine » en 2014, parmi 12 études qui étudient le lien entre des directives anticipées faites et la qualité de vie, 6 retrouvent l'association entre la présence de directives anticipées et la satisfaction du patient et de sa famille, de leur qualité de vie et de la qualité de fin de vie, 5 ne retrouvent pas cette association.<sup>69</sup>

De même si une **prise en charge pluridisciplinaire** en réanimation avec l'équipe de soins palliatifs est préférée, la mise en place de staff pendant la prise en charge avec l'oncologue, les infirmières, aides-soignantes, les pharmaciens, l'assistante sociale, permet également une prise en charge individuelle, plus adaptée. Elle permet alors la réduction de la mortalité. L'étude de Kim <sup>70</sup> retrouve une réduction de la mortalité à 30 jours de 16 % en cas de prise en charge multidisciplinaire avec des staffs dédiés, incluant les personnes précédemment citées, en dehors des staffs de réanimation habituels (OR = 84, p = 0,001).

Ceci se comprend par l'intérêt qu'un spécialiste d'organe puisse apporter dans la prise en charge tout comme un pharmacien puisse aider à diminuer le risque d'effets secondaires lors des prises en charge, avec davantage de communication.



# CONCLUSION

L'objectif thérapeutique pour les patients métastatiques, dont le projet est palliatif, est la vie la plus longue avec la meilleure qualité de vie possible. Un évènement aigu nécessitant une agressivité de soins en réanimation n'est pas sans conséquence pour la vie physique, cognitive, psychologique du patient et de son entourage.

L'enjeu est donc de repérer les patients qui bénéficieraient au mieux d'une admission en réanimation, sans envisager des traitements excessivement lourds, sans prolonger la souffrance inutilement, et sans attendre d'amélioration irréaliste, afin de permettre aux patients ayant une faible espérance de survie de bénéficier au mieux de soins de confort.

Notre étude retrouve que ces patients ont une chance de récupération de l'état général initial, et peuvent reprendre un traitement oncologique. Ils ont donc leur place en réanimation après une sélection nécessitant une discussion interdisciplinaire avec l'oncologue et le réanimateur au minimum.

Pour ce faire, la connaissance de l'épidémiologie, du pronostic de la maladie métastatique, du pronostic de l'évènement aigu avec ou sans réanimation et des conséquences éventuelles de celles-ci sont donc des éléments essentiels pour une décision d'adressage en réanimation, qui doit prendre en compte :

- Le patient : l'état général essentiellement, ainsi que raisonnablement l'âge et l'état de dépendance, son souhait et ses directives anticipées,
- La maladie cancéreuse : son projet, les possibilités de traitements ultérieurs,

- La réversibilité de la maladie aiguë.

L'intégration des soins palliatifs précocement dans la prise en charge, ou dès la réanimation si non intégrée précédemment, a toute sa place.

Des recommandations ont d'ailleurs été écrites pour l'ESMO en 2016, proposant d'évoquer l'admission en réanimation en cas de rémission de la pathologie cancéreuse, ou de cancer nouvellement diagnostiqué avec une espérance de vie  $> 1$  an, ou de cancer avancé avec des options thérapeutiques, et une espérance de vie  $> 1$  an.

Si les critères ne sont pas remplis, ils proposent en cas d'admission en réanimation une réévaluation précoce.

Ils suggèrent de ne pas retenir d'admission en cas d'absence de possibilité thérapeutique ultérieure, d'espérance de vie  $< 1$  an attendu avec un traitement continu, de mauvais état général et de choix du patient.

Des exceptions sont précisées comme celle de nécessité de VNI avec décision de non-intubation.

# RÉFÉRENCES

1. Schapira, D. V, Studnicki, J., Bradham, D. D., Wolff, P. & Jarrett, A. Intensive care, survival, and expense of treating critically ill cancer patients. *JAMA* **269**, 783–6 (1993).
2. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) - Ref : ETKAFR19. Available at: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>. (Accessed: 4th March 2020)
3. Bos, M. M. E. M. *et al.* Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis. *Cancer Med.* **4**, 966–976 (2015).
4. Puxty, K. *et al.* Risk of critical illness among patients with solid cancers: A population-based observational study. *JAMA Oncol.* **1**, 1078–1085 (2015).
5. Taccone, F. S. *et al.* Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit. Care* **13**, R15 (2009).
6. Soares, M. *et al.* Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study\*. *Crit. Care Med.* **38**, 9–15 (2010).
7. Darmon, M. *et al.* Changes in critically ill cancer patients' short-term outcome over the last decades: results of systematic review with meta-analysis on individual data. *Intensive Care Medicine* **45**, 977–987 (2019).
8. Carmona-Bayonas, A. *et al.* Intensive care in cancer patients in the age of immunotherapy and molecular therapies: Commitment of the SEOM-SEMICYUC. *Med. Intensiva* **42**, 363–369 (2018).
9. Zuber, B. *et al.* Impact of case volume on survival of septic shock in Patients with malignancies. *Crit. Care Med.* **40**, 55–62 (2012).
10. Azoulay, E. *et al.* Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit. Care Med.* **29**, 519–525 (2001).
11. Pène, F., Salluh, J. I. F. & Staudinger, T. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? No. *Intensive Care Medicine* **40**, 1573–1575 (2014).
12. Mokart, D., Pastores, S. M. & Darmon, M. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes. *Intensive Care Medicine* **40**, 1570–1572 (2014).
13. Critical care of patients with cancer - Shimabukuro-Vornhagen - 2016 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library. Available at: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21351>. (Accessed: 6th March 2020)
14. Puxty, K., McLoone, P., Quasim, T., Kinsella, J. & Morrison, D. Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. *Intensive Care Med.* **40**, 1409–1428 (2014).
15. Vincent, F. *et al.* In-hospital and day-120 survival of critically ill solid cancer patients after discharge of the intensive care units: results of a retrospective multicenter study-A Groupe de recherche respiratoire en réanimation en Onco-Hématologie (Grrr-OH) study. *Ann. Intensive Care* **8**, 40 (2018).
16. Kostakou, E., Rovina, N., Kyriakopoulou, M., Koulouris, N. G. & Koutsoukou, A. Critically ill cancer patient in intensive care unit: Issues that arise. *Journal of Critical Care* **29**, 817–822 (2014).
17. Soares, M. *et al.* Impact of two different comorbidity measures on the 6-month mortality of critically ill cancer patients. *Intensive Care Med.* **31**, 408–15 (2005).
18. Ha, F. J. *et al.* Survival and functional outcomes of patients with metastatic solid organ cancer admitted to the intensive care unit of a tertiary centre. *Crit. Care Resusc.* **19**, 159–166 (2017).
19. Torres, V. B. L. *et al.* Outcomes in critically ill patients with cancer-related complications. *PLoS One* **11**, (2016).
20. de Jonge, E. & Bos, M. M. Patients with cancer on the ICU: the times they are changing.

- Critical care (London, England)* **13**, 122 (2009).
21. Fisher, R. *et al.* Short-term and medium-term survival of critically ill patients with solid tumours admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis. *Open* **6**, 11363 (2016).
  22. CARUSO, P. *et al.* Short- and long-term survival of patients with metastatic solid cancer admitted to the intensive care unit: prognostic factors. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*. **19**, 260–266 (2010).
  23. Sculier, J. P., Paesmans, M., Markiewicz, E. & Berghmans, T. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit. Care Med.* **28**, 2786–2792 (2000).
  24. Opez, R. L. *et al.* Survival of Critically Ill Oncologic Patients Requiring Invasive Ventilatory Support: A Prospective Comparative Cohort Study With Nononcologic Patients. *J Glob. Oncol* (2019). doi:10.1200/JGO.19
  25. Normilio-Silva, K. *et al.* Long-Term Survival, Quality of Life, and Quality-Adjusted Survival in Critically Ill Patients With Cancer\*. *Crit. Care Med.* **44**, 1327–1337 (2016).
  26. Soares, M. *et al.* Effect of age on survival of critically ill patients with cancer. *Crit. Care Med.* **34**, 715–721 (2006).
  27. Auclin, É. *Devenir des patients de plus de 65 ans admis en réanimation avec une tumeur solide.* (2016).
  28. Murphy, K., Cooksley, T. & Haji-Michael, P. Short- and long-term outcomes of patients with solid tumours following non-surgical intensive care admission. *QJM* **111**, 379–383 (2018).
  29. Herrscher, H. *et al.* Intensive care for patients with gastric cancers: Outcome and survival prognostic factors. *J. Gastrointest. Oncol.* **10**, 292–299 (2019).
  30. Heo, S. J., Sohn, J. H., Chung, K. S. & Lee, S. Predictions for short- and long-term survival after ICU admission in advanced cancer patients. *J. Clin. Oncol.* **32**, e20534–e20534 (2014).
  31. Caruso, P. *et al.* Short- and long-term survival of patients with metastatic solid cancer admitted to the intensive care unit: Prognostic factors. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*. **19**, 260–266 (2010).
  32. Roques, S. *et al.* Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* **35**, 2044–2050 (2009).
  33. Tan, A., Freyberg, S., Oatley, M. & Guminski, A. D. Characteristics and outcomes of oncology patients requiring admission to an Australian intensive care unit. *J. Clin. Oncol.* **35**, e21653–e21653 (2017).
  34. Darmon, M. & Azoulay, E. Critical care management of cancer patients: cause for optimism and need for objectivity. *Curr. Opin. Oncol.* **21**, 318–326 (2009).
  35. McGrath, S., Chatterjee, F., Whiteley, C. & Ostermann, M. ICU and 6-month outcome of oncology patients in the intensive care unit. *QJM* **103**, 397–403 (2010).
  36. Lecuyer, L. *et al.* The ICU Trial: A new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit. Care Med.* **35**, 808–814 (2007).
  37. Samuels, J. *et al.* Small increases in serum creatinine are associated with prolonged ICU stay and increased hospital mortality in critically ill patients with cancer. *Support. Care Cancer* **19**, 1527–1532 (2011).
  38. Song, J. U. *et al.* Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med.* **38**, 1505–1513 (2012).
  39. Biskup, E., Cai, F., Vetter, M. & Marsch, S. Oncological patients in the intensive care unit: Prognosis, decision-making, therapies and end-of-life care. *Swiss Medical Weekly* **147**, w14481 (2017).
  40. Thiéry, G. *et al.* Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: A hospital-wide prospective study. *J. Clin. Oncol.* **23**, 4406–4413 (2005).
  41. Kochanek, M. *et al.* Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* **98**, 1051–1069 (2019).
  42. Ahn, S. *et al.* Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support. Care Cancer* **19**, 1151–1158 (2011).
  43. Bouteloup, M. *et al.* Outcomes in adult critically ill cancer patients with and without neutropenia: A systematic review and meta-analysis of the Groupe de Recherche en

- Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). *Oncotarget* **8**, 1860–1870 (2017).
44. Darmon, M. *et al.* Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med.* **28**, 1775–1780 (2002).
  45. Schnell, D. *et al.* *Recommandations Formalisées d'Experts MANAGEMENT OF THE NEUTROPENIC PATIENT IN THE ICU (NEWBORNS EXCLUDED) Coordonnateur d'experts SRLF.*
  46. Williams, M. D. *et al.* Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit. Care* **8**, R291-8 (2004).
  47. Puxty, K. *et al.* Risk of Critical Illness Among Patients With Solid Cancers. *JAMA Oncol.* **1**, 1078 (2015).
  48. Reisfield, G. M. *et al.* Survival in cancer patients undergoing in-hospital cardiopulmonary resuscitation: A meta-analysis. *Resuscitation* **71**, 152–160 (2006).
  49. Champigneulle, B. *et al.* What is the outcome of cancer patients admitted to the ICU after cardiac arrest? Results from a multicenter study. *Resuscitation* **92**, 38–44 (2015).
  50. Azoulay, E. *et al.* Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med.* **40**, 1106–1114 (2014).
  51. Gwilliam, B. *et al.* Prognosticating in patients with advanced cancer--observational study comparing the accuracy of clinicians' and patients' estimates of survival. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **24**, 482–8 (2013).
  52. Kao, S. C. H., Butow, P., Bray, V., Clarke, S. J. & Vardy, J. Patient and oncologist estimates of survival in advanced cancer patients. *Psychooncology.* **20**, 213–218 (2011).
  53. Kim, Y. J. *et al.* Who should be admitted to the intensive care unit? the outcome of intensive care unit admission in stage IIIB-IV lung cancer patients. *Med. Oncol.* **31**, (2014).
  54. Epstein, A. S. *et al.* Outcomes of ICU Admission of Patients With Progressive Metastatic Gastrointestinal Cancer. doi:10.1177/0885066617748874
  55. Sharma, G., Freeman, J., Zhang, D. & Goodwin, J. S. Trends in End-of-Life ICU Use Among Older Adults With Advanced Lung Cancer\*. doi:10.1378/chest.07-1007
  56. Mendoza, V., Lee, A. & Marik, P. E. The hospital-survival and prognostic factors of patients with solid tumors admitted to an ICU. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* **25**, 240–3 (2008).
  57. Detsky, M. E. *et al.* Six-Month Morbidity and Mortality among Intensive Care Unit Patients Receiving Life-Sustaining Therapy A Prospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc* **14**, 1562–1570 (2017).
  58. Myhren, H., Ekeberg, Ø. & Stokland, O. Health-related quality of life and return to work after critical illness in general intensive care unit patients: A 1-year follow-up study. *Crit. Care Med.* **38**, 1554–1561 (2010).
  59. Cox, C. E. *et al.* Surviving Critical Illness: The Acute Respiratory Distress Syndrome as Experienced by Patients and Their Caregivers NIH Public Access. *Crit Care Med* **37**, 2702–2708 (2009).
  60. Pandharipande, P. P. *et al.* Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *N. Engl. J. Med.* **369**, 1306–1316 (2013).
  61. Herridge, M. S. *et al.* *Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. n engl j med* **364**, (2011).
  62. Oeyen, S. G. *et al.* Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies: a single center study. *Intensive Care Med.* **39**, 889–898 (2013).
  63. Cameron, J. I. *et al.* One-Year Outcomes in Caregivers of Critically Ill Patients. *N. Engl. J. Med.* **374**, 1831–1841 (2016).
  64. Wright, A. A. *et al.* Place of death: Correlations with quality of life of patients with cancer and predictors of bereaved caregivers' mental health. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4457–4464 (2010).
  65. Romano, A. M. *et al.* Early Palliative Care Reduces End-of-Life Intensive Care Unit (ICU) Use but Not ICU Course in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist* **22**, 318–323 (2017).
  66. Temel, J. S. *et al.* *Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer A bs tr ac t. N Engl J Med* **363**, (2010).
  67. Bakitas, M. A. *et al.* Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care:

- Patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* **33**, 1438–1445 (2015).
68. Ferrell, B. R. *et al.* Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* **35**, 96–112 (2017).
  69. Brinkman-Stoppelenburg, A., Rietjens, J. A. C. & Van Der Heide, A. The effects of advance care planning on end-of-life care: A systematic review. *Palliative Medicine* **28**, 1000–1025 (2014).
  70. Kim, M. M., Barnato, A. E., Angus, D. C., Fleisher, L. F. & Kahn, J. M. The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality. *Arch. Intern. Med.* **170**, 369–376 (2010).

**AUTEUR : Nom : HAUTECLOQUE-RAYSZ**

**Prénom : Ségolène**

**Date de soutenance : vendredi 18 septembre 2020**

**Titre de la thèse : État des lieux du devenir des patients métastatiques adressés en réanimation**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : *Oncologie et Réanimation***

**DES + spécialité : *Oncologie médicale***

**Mots-clés : métastatique, réanimation, état général, chimiothérapie**

**INTRODUCTION :** le pronostic des patients ayant un cancer s'est amélioré ces dernières années. Ceci a permis de chroniciser la maladie, laissant davantage l'accès à la réanimation pour ces patients. Des études décrivent le pronostic des patients ayant un cancer en réanimation et détaillent également les facteurs pronostiques de décès à court terme. Il est retrouvé qu'il s'agit majoritairement des critères liés à la gravité de la maladie aiguë et au motif d'entrée lié à la maladie cancéreuse. Les études portant sur les patients métastatiques sont moins fréquentes et leur devenir après la réanimation est peu montré.

**OBJECTIF :** décrire le devenir des patients métastatiques adressés en réanimation.

**METHODES :** nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective menée sur les patients ayant un cancer métastatique suivis au Centre Oscar LAMBRET, adressés en réanimation. Nous avons décrit la survie, la reprise du traitement systémique, la récupération de l'état général, et nous avons cherché des facteurs pronostiques.

**RESULTATS :** 129 patients ont été analysés depuis 2014. Les cancers les plus représentés étaient poumon, sarcome, sein, gynécologique. Les motifs d'entrée en réanimation étaient respiratoire, infectieux et cardiaque. Les retentissements initiaux d'organe étaient hémodynamique, respiratoire, cardiaque et rénal. Le nombre de support d'organe était 0 pour 52%, 1 pour 27%, >1 pour 21%, avec notamment utilisation d'amines et de ventilation mécanique invasive.

La survie après la réanimation était de 84%, soit 71% après l'hospitalisation qui suivait la réanimation, 47% à 3 mois, 36% à 6 mois. Les facteurs pronostiques de survie globale étaient l'OMS <2, la cause d'admission liée aux comorbidités et/ou traitement vs liée à la maladie.

La récupération de l'état général a concerné 52% des patients rentrés à domicile, dont 60% dans le mois qui suivait la sortie de réanimation. Il n'a pas été retrouvé de facteur pronostique de récupération de l'OMS.

La reprise du traitement systémique a concerné 55% des patients sortis vivants de réanimation, dont 57% pour plus de 3 mois. Les facteurs pronostiques de non reprise de la chimiothérapie étaient une défaillance d'organe >1.

**CONCLUSION :** Les patients ayant un cancer métastatique peuvent récupérer de leur état général et reprendre un traitement systémique après passage en réanimation. Une sélection est indispensable pour ces patients afin de faire profiter au mieux ceux dont la réanimation serait bénéfique.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Nicolas PENEL**

**Assesseurs : Professeur Eric LARTIGAU, Professeur Alexis CORTOT, Docteur Vincent PAGES**

**Directeur de thèse : Docteur Aurélien CARNOT**