

I. <u>INTRODUCTION</u>	3
I.1 <u>Le patient d'oncologie solide en réanimation</u>	3
I.2 <u>Le patient atteint de néoplasie métastatique en réanimation</u>	4
II. <u>MATERIEL ET MÉTHODE</u>	4
III. <u>ANALYSES STATISTIQUES</u>	5
IV. <u>RÉSULTATS</u>	5
IV.1 <u>Résultats généraux</u>	5
IV.2 <u>Retour à domicile à 3 mois</u>	8
IV.3 <u>Mortalité à un an</u>	9
V. <u>DISCUSSION</u>	12
V.1 <u>Discussion générale</u>	13
V.2 <u>Caractéristiques de l'admission</u>	13
V.3 <u>Caractéristiques du cancer</u>	14
V.4 <u>État général et fragilité</u>	15
V.5 <u>Hormonothérapie et immunothérapie</u>	15
V.6 <u>Qualité de vie et éthique</u>	16
VI. <u>CONCLUSION</u>	17
ANNEXES	18

I. INTRODUCTION :

I.1 Le patient d'oncologie solide en réanimation :

Il y a en France 382 000 nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2018 (INCA) avec 157 000 décès liés aux cancers.

Le nombre de nouveaux cas de cancers a augmenté de 65% entre 1990 et 2018, principalement du fait du vieillissement (39%) et de l'augmentation de la population française (20%). (1)

C'est également la première cause de décès prématuré.

La proportion de patients atteints de pathologie cancéreuse admis en réanimation est aussi en constante augmentation, en parallèle de l'augmentation de patients vivant avec un cancer. (2)

5 à 10% des patients atteints de cancer nécessitent de la réanimation et, à l'inverse, 20% des patients en réanimation ont un cancer comme antécédent. (3)(4)(5)

L'apparition de thérapeutiques nouvelles augmente l'espérance de vie de nombreuses néoplasies ; notamment les inhibiteurs de check-point, les inhibiteurs de tyrosine-kinase, auxquels on peut ajouter les traitements antifongiques, le traitement prophylactique des aplasies par GCSF et les prophylaxies des infections opportunistes.

Les nouvelles thérapeutiques antinéoplasiques peuvent justifier une réanimation dans l'espoir d'accéder à ces thérapeutiques, mais elles créent également des effets indésirables graves pouvant nécessiter une suppléance d'organe. (6)

Certaines indications chirurgicales d'exérèse de lésions métastatiques peuvent mener les patients en postopératoire en soins intensifs pour surveillance ou pour des complications du fait de chirurgies lourdes chez des individus déjà fragiles. (7)

Des patients qui auparavant auraient relevé de soins palliatifs sont aujourd'hui pris en charge avec des chirurgies majeures et des traitements cytotoxiques, immunomodulateurs ou ciblés.

La présence de nouvelles lignes thérapeutiques donne un espoir aux patients, aux cliniciens et aux familles.

Les causes les plus fréquentes d'admission en soins critiques sont la surveillance postopératoire, le sepsis et les détresses respiratoires aiguës. Suivent les complications des traitements antinéoplasiques, les urgences oncologiques et les saignements. (8)

On retrouve en soin intensif principalement des hommes, entre 60 et 70 ans. Les cancers les plus pourvoyeurs d'admission en réanimation sont les cancers de l'intestin grêle et le cancer colorectal (3) du fait de l'élargissement des indications de chirurgie.

L'admission en réanimation était jusqu'à peu restreinte pour ces patients cancéreux. Une étude de 2005 montre que le fait de présenter une néoplasie métastatique est la deuxième cause de refus d'admission en réanimation. (9)

Pourtant, l'évaluation médicale du pronostic de ces patients à court, moyen et long terme est difficile. Le meilleur moyen est de réaliser des discussions interdisciplinaires. (10)

Le pronostic des patients d'oncologie a été analysé dans de nombreuses études. Un tableau récapitulatif d'études sur le pronostic des patients d'oncologie est disponible en annexe 1.

Le fait de présenter un cancer solide à l'admission en réanimation n'est pas un facteur de risque de mortalité comme le montre l'étude de Taccone et al. (5)

On peut également citer la méta-analyse de Puxty et al, qui reprend 48 articles internationaux avec au total 25 539 patients et retrouve des mortalités moyennes similaires aux autres patients de réanimation, avec une mortalité en réanimation de 31,2% et mortalité hospitalière de 38,2%.

(3)

I.2 Le patient atteint de néoplasie métastatique en réanimation :

Une grande proportion de ces patients d'oncologie présente une néoplasie métastatique. Cela concerne près de la moitié des patients d'oncologie admis en réanimation pour une indication médicale.

Nous avons résumé les principales études sur le pronostic du patient avec une néoplasie solide métastatique dans le tableau annexe 2.

Le fait de présenter des métastases est un facteur de risque de mortalité de plus en plus débattu.

II. MATERIEL ET MÉTHODE :

Nous avons inclus rétrospectivement 253 patients sur trois centres dans le sud de la France : la réanimation de l'Institut Paoli-Calmette Centre Régional de Lutte contre le Cancer à Marseille, la réanimation de l'hôpital Sainte Musse à Toulon Centre Hospitalier Régional, et la réanimation polyvalente de l'Hôpital Nord de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. La période d'inclusion est située entre janvier 2017 et décembre 2020.

Ce projet a été approuvé par le Groupe de Sélection des Projets de Recherches Cliniques « institutional review board » de l'Institut Paoli-Calmette (n°2020-067).

Nous avons inclus tous les patients ayant pour antécédent un cancer solide métastatique ou une tumeur métastatique en cours de diagnostic, quel que soit le primitif, admis en réanimation pour une défaillance d'organe imprévue.

Nous avons exclu les patients d'hématologie, les patients en surveillance postopératoire d'une chirurgie programmée, les patients non défaillants, et les patients mineurs. Nous avons également exclu les cancers du testicule métastatique dont le profil et les thérapeutiques diffèrent des autres primitifs. (11) Pour les admissions multiples, seule la première admission sur la période a été analysée.

L'analyse des données a été anonymisée.

Nous avons analysé les détails de l'admission en réanimation avec l'origine d'admission, la cause et le diagnostic; les antécédents avec le score de Charlson (12), l'« ECOG Performans status » 1 mois avant l'admission (13) (annexe 3) et la nutrition.

Nous avons ensuite colligé les détails du cancer avec le primitif et le nombre de métastases, le statut contrôlé ou en progression, les traitements anticancéreux déjà réalisés ; la gravité clinique et biologique avec les scores IGS ONCOSCORE (14) et SOFA à J1 et J3 (15) (annexe 4) ; et enfin les limitations.

Nous avons analysé le devenir à la sortie d'hospitalisation après réanimation, à 3 mois puis à 6 mois, en différenciant le retour à domicile du non-retour à domicile (séjour en SSR, institutionnalisation, unité de soin palliatif). Une hospitalisation à domicile est incluse dans les retours à domicile.

Une rechute après le passage en réanimation et l'administration de traitement spécifique a été suivie sur minimum 6 mois. Une rechute a été définie sur la base de compte-rendu de radiologie, tous examens confondus.

Nous avons défini la dénutrition par une IMC $< 18,5\text{cm/m}^2$, ou une perte de poids de 5% en 1 mois, ou de 10% dans les 6 mois précédant l'admission, ou une albuminémie à l'admission $< 30\text{G/L}$. (16)

La Neutropénie a été définie par des polynucléaires neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$. (17) ; la thrombopénie par un compte plaquettaire < 150 giga/litre.

Les causes néoplasiques sont toutes les causes de la défaillance en lien direct avec la néoplasie comme une compression d'organe, une lymphangite, les épanchements de séreuses, ...

Nous nous sommes référés à la « surviving sepsis campaign » (18) pour la définition du choc septique, à la classification KDIGO (19) pour l'insuffisance rénale aiguë et à la recommandation SFAR (20) pour la limitation des thérapeutiques qui comprend également les arrêts des thérapeutiques actives.

L'objectif de l'étude est d'analyser les facteurs associés au devenir des patients métastatiques après un passage en réanimation à court et long terme.

Nous avons tout d'abord analysé les facteurs associés à un retour à domicile de ces patients à 3 mois, puis avons analysé les facteurs associés à la mortalité à 1 an.

III. ANALYSES STATISTIQUES

Toutes les données sont présentées en taux (pourcentages) pour les variables qualitatives, et en médiane (25ème-75ème percentile) pour les variables quantitatives. Les facteurs des patients ont été comparés entre deux groupes de patients à trois mois : ceux qui sont retournés à domicile et les autres patients. Aucun patient n'est perdu de vue avant la sortie de l'hôpital, et les 14 patients perdus de vue à 3 mois ont été mis dans le groupe de ceux qui ne sont pas retournés à domicile.

La comparaison entre ces deux groupes a été faite avec le test de Mann-Whitney pour les variables qualitatives et avec le test du Chi-2 ou de Fisher pour les variables quantitatives.

Tous les petits $p < 0,05$ ont été considérés statistiquement significatifs.

Nous avons réalisé une régression logistique pour identifier les variables indépendantes associées au retour à domicile à 3 mois, mesurées par des Odds ratios estimés avec un intervalle de confiance de 95% (IC95%). Les variables présentant un p inférieur à 0,10 dans l'analyse univariée ont été rentrées dans le modèle de régression logistique.

La survie à un an a été calculée depuis le jour de l'entrée en réanimation jusqu'au décès toutes causes (événements) confondues, ou jusqu'à la date des dernières nouvelles (censure). Le suivi a été censuré après 12 mois. La corrélation entre les caractéristiques des patients pour la mortalité à un an a été réalisée à partir de la régression univariée et multivariée de Cox. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux. Nous avons de nouveau considéré un petit $p < 0,05$ comme significatif. Le modèle de Cox utilise dans l'analyse multivariée toutes les variables présentant un $p < 0,10$. La variable d'intérêt était la mortalité à un an, et les résultats sont exprimés en hazard ratio (HR) avec des intervalles de confiance de 95% (95%IC).

Enfin, la courbe des incidence cumulées a été utilisée pour illustrer la progression des cancers des patients retournés à domicile. La survie sans progression a été définie comme l'intervalle entre la date d'entrée en réanimation et la date de progression du cancer, ou la date où le patient est perdu de vue, ou la date du décès.

IV. RÉSULTATS :

IV.1 Résultats généraux :

Sur 253 patients métastatiques en réanimation inclus dans notre étude, l'âge médian est de 65 ans IQR[56-72]. 50% (n=127) sont des femmes.

Un mois avant l'admission, 40 % (n=101) des patients ne sont pas alités (Performans Status 0 ou 1).

54% (n=137) des patients sont dénutris.

Les primitifs les plus fréquents sont les cancers pulmonaires non à petites cellules (33%), suivis du cancer du sein (16%) puis du cancer colorectal (9%).

Avant leur admission en réanimation, 27% (n=68) des patients n'auront jamais eu de traitement anticancéreux, 60% (n=154) auront déjà eu de la chimiothérapie, 35% (n=89) une thérapie ciblée et 14% (n=35) de l'hormonothérapie. Parmi les 35 patients sous hormonothérapie, 25 patientes sont suivies pour un cancer du sein et 10 patients pour une néoplasie de prostate. L'étiologie la plus fréquente est l'infection (46% n=117), suivie des causes néoplasiques (36% n=92), puis des effets secondaires des thérapeutiques antinéoplasiques (9% n=22).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avant l'arrivée en réanimation
(et analyse univariée du retour à domicile à 3mois) :

	Total (n=253)	Retour à domicile (n=94)	Non (n=159)	p
Âge (ans)	65.00 [56.00-72.00]	63.00 [54.00-69.00]	65.00 [58.50-74.00]	0.03
Sexe (femme, %)	127 (50%)	61 (65%)	66 (42%)	0.001
Score de Charlson	10.00 [8.00-11.00]	9.00 [8.00-10.00]	10.00 [8.00-11.00]	0.045
<u>Performans Status 1 mois avant admission n, (%)</u>				
0-1	101 (40%)	52 (55%)	49 (32%)	<0.001
2-3-4	150 (59%)	41 (44%)	109 (71%)	<0.001
Dénutrition n, (%)	137 (54%)	33 (35%)	104 (65%)	<0.001
Albuminémie à l'admission (g/L)	28 [24-32]	30 [25-33]	27 [23-30]	0.002
<u>Primitif n, (%)</u>				
Poumon non à petites cellules	82 (33%)	25 (27%)	57 (36%)	0.17
Sein	41 (16%)	22 (24%)	19 (12%)	0.027
Colorectal	23 (9%)	10 (10%)	13 (8%)	0.67
Rein	12 (5%)	2 (2%)	10 (6%)	0.23
Poumon petite C	13 (5%)	6 (7%)	7 (4%)	0.69
Prostate	10 (4%)	4 (4%)	6 (4%)	1.00
Estomac	9 (4%)	2 (2%)	7 (4%)	0.55
Pancréas	9 (4%)	5 (5%)	4 (3%)	0.42
Vessie	9 (3%)	3 (3%)	6 (4%)	1.00
Hépatobiliaire	8 (3%)	0 (0%)	8 (5%)	0.30
Autre	37 (14%)			
<u>Localisation métastase n, (%)</u>				
Poumon/plèvre	124 (49%)	48 (51%)	76 (50%)	1.00
Os	103 (41%)	38 (40%)	65 (41%)	1.00
Foie	97 (38%)	32 (34%)	65 (41%)	0.34
Cérébral	44 (17%)	18 (19%)	26 (16%)	0.69
Péritoine	39 (15%)	19 (20%)	20 (13%)	0.15
Surrénales	28 (11%)	8 (9%)	20 (13%)	0.43
Autre	23 (9%)			
Nombre de localisations de métastases	2.00 [1.00-3.00]	2.00 [1.00-3.00]	2.00 [1.00-3.00]	0.39
LDH à l'admission (UI/L)	321 [219-478]	315 [190-434]	329 [232-619]	0.165
<u>Traitement avant réa : n, (%)</u>				
Chimiothérapie	154 (60%)	69 (73%)	85 (53%)	0.003
Hormonothérapie	35 (14%)	16 (17%)	19 (12%)	0.35
Thérapie ciblée	89 (35%)	37 (40%)	52 (33%)	0.35
Radiothérapie	70 (27%)	31 (33%)	39 (25%)	0.17
AUCUN traitement	68 (27%)	13 (14%)	55 (35%)	0.001
Nombre de lignes thérapeutiques avant réanimation	2.00 [0.00-2.00]	1.00 [1.00-3.00]	1.00 [0.00-2.00]	<0.001

Tableau 2 : Caractéristiques des patients en réanimation
(et analyse univariée du retour à la domicile à 3mois) :

	Total (n=253)	Retour à domicile (n=94)	Non (n=159)	p
<u>Origine d'admission n, (%)</u>				
Primaire SAMU	24 (10%)	11 (12%)	13 (8%)	0.48
Service des urgences	74 (29%)	32 (34%)	42 (26%)	0.25
Service hospitalier	155 (61%)	51 (54%)	104 (65%)	0.10
<u>Cause d'admission n, (%)</u>				
DRA hypoxique	149 (58%)	49 (52%)	100 (63%)	0.12
Choc septique	53 (21%)	13 (14%)	40 (25%)	0.048
Coma	41 (16%)	15 (16%)	26 (16%)	1.00
Insuffisance Rénale	31 (12%)	11 (12%)	20 (13%)	0.994
Trouble hydro-électrolytique sévère	20 (8%)	13 (14%)	7 (4%)	0.015
DRA hypercapnique	18 (7%)	7 (7%)	11 (7%)	1.00
Choc hémorragique	13 (5%)	5 (5%)	8 (5%)	1.00
<u>Étiologie n, (%)</u>				
Infection	117 (46%)	41 (44%)	76 (50%)	0.519
Pulmonaire	71 (28%)	50 (53%)	21 (13%)	
Intra-abdominale	30 (12 %)	20 (21%)	10 (6%)	
Urinaire	11 (4%)	5 (5%)	6 (4%)	
Cause néoplasique	92 (36%)	32 (43%)	60 (38%)	0.65
Épanchement pleural	38 (15%)	15 (16%)	23 (15%)	0.89
Effet secondaire de thérapeutique antinéoplasique	22 (9%)	11 (12%)	11 (7%)	0.28
OAP cardiogénique	14 (6%)	4 (4%)	10 (6%)	0.69
Inhalation	10 (4%)	0 (0%)	10 (6%)	0.032
Embolie pulmonaire	9 (4%)	3 (3%)	6 (4%)	1.00
Épanchement péricardique	6 (2%)	3 (3%)	3 (2%)	0.82
<u>Supports n, (%)</u>				
Amines	105 (41%)	29 (31%)	76 (50%)	0.008
Ventilation mécanique	60 (24%)	15 (16%)	45 (29%)	0.026
Épuration extra rénale	7 (3%)	0 (0%)	7 (5%)	0.039
Score IGS	45.00 [38.00-53.00]	42.00 [36.00-47.00]	48.00 [41.00-56.00]	<0.001
Score SOFA à l'admission	5.00 [3.00-8.00]	4.00 [3.00-6.00]	6.00 [4.00-9.00]	<0.001
Score SOFA à l'admission >5	106 (42%)	25 (27%)	81 (51%)	<0.001
DELTA SOFA J1-J3	3.00 [0.00-3.00]	2.00 [1.00-4.00]	2.00 [-0.50-3.00]	0.045
Score ONCOSCORE	4.00 [3.00-6.00]	4.00 [3.00-5.00]	4.00 [3.00-6.00]	0.001
Neutropénie n, (%)	17 (7%)	9 (10%)	8 (5%)	0.25
Thrombopénie n, (%)	67 (26%)	25 (27%)	42 (26%)	1.00
Délai entre le premier signe clinique et l'admission en réanimation (jour)	2.00 [1.00-6.00]	2.00 [1.00-5.00]	2.00 [1.00-5.75]	0.66
Durée de séjour en réa (jour)	3.00 [3.00-7.00]	4.00 [3.00-6.75]	4.00 [3.00-7.00]	0.78
Limitations avant la réa n, (%)	5 (2%)	1 (1%)	4 (2,5%)	0.74
Limitations pendant la réa n, (%)	90 (36%)	15 (16%)	75 (47%)	<0.001

DRA = Détresse Respiratoire Aiguë / OAP = Œdème Aiguë Pulmonaire

Le reste des caractéristiques de la population est disponible dans les tableaux 1 et 2.
Les détails des traitements anticancéreux les plus retrouvés dans notre étude sont disponibles dans l'annexe 5.

La mortalité en réanimation est de 16% (n=40) et la mortalité hospitalière est de 37% (n=94).
La moyenne de suivi sur 1 an est de 311 jours CI95%[293-329] avec 32 perdus de vue. Les perdus de vue sont tous sortis de l'hôpital vivants.

IV.2 Retour à domicile à 3 mois

À 3 mois, 94 patients sur 253 (**37%**) seront retournés à domicile.
Parmi les 159 patients non rentrés à domicile, 94 sont décédés à l'hôpital (37%), 40 sont décédés dans les 3 mois qui ont suivi leur sortie (16%), 14 ont été perdus de vue (5%) et 12 ont été admis dans une structure de soin adaptée (5%). Les patients perdus de vue ont été analysés dans le groupe non-retour à domicile.
La mortalité à 3 mois est de **53%** (n=133).

En analyse **univariée**, avant l'hospitalisation en réanimation nous retrouvons peu d'associations statistiques entre les caractéristiques du cancer des patients de notre étude et le retour à domicile ou la mortalité à un an.

Parmi les primitifs, seul le cancer du sein est associé au retour à domicile.

Un âge bas, le sexe féminin, le score de Charlson bas (donc peu d'antécédents), un Performans Status faible, une absence de dénutrition sont déjà associés au retour à domicile.

Avoir déjà eu de la chimiothérapie avant l'admission en soins intensifs et un nombre de ligne élevé est associé au retour à domicile.

Pendant l'hospitalisation en réanimation, les scores de gravité SOFA et IGS, la différence entre le score SOFA à l'admission et à 3 jours appelé « Delta SOFA » ainsi que les défaillances d'organe prises isolément ressortent significatives sur le retour à domicile à 3 mois.

L'ensemble des facteurs testés sont dans les tableaux 1 et 2.

L'analyse **multivariée** retrouve six facteurs indépendamment associés au retour à domicile à 3 mois : un Performans Status bas (0 ou 1), une absence de dénutrition, le sexe féminin, un score SOFA bas et la réalisation d'une chimiothérapie avant la réanimation quel que soit le délai. Une limitation des thérapeutiques durant la réanimation diminue fortement le retour à domicile indépendamment des autres facteurs.

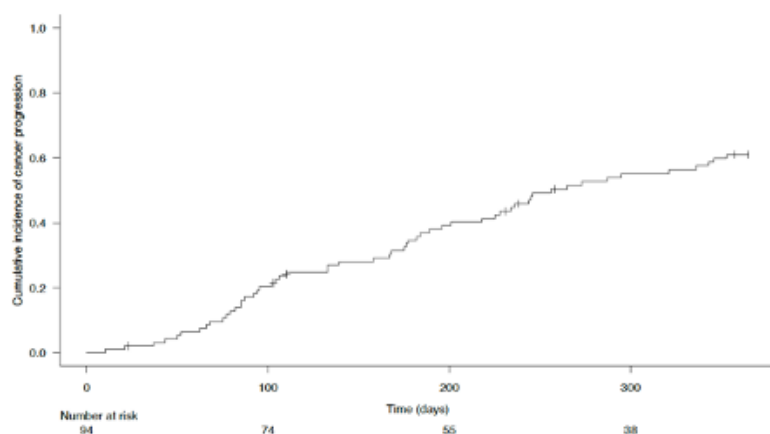
Ils sont répertoriés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Facteurs significatifs associés à un retour à domicile à 3 mois en multivariée :

	Odd Ratio	95% IC	p value
PS 0 / 1	2.17	1.14 – 4.17	0.018
Absence de dénutrition	2.94	1.56 – 5.56	0.001
Femme	2.22	1.19 – 4.17	0.013
Chimiothérapie avant la réanimation	2.22	1.19 – 4.17	0.013
SOFA J1 =<5	2.04	1.04 – 4.00	0.038
Limitations pendant la réanimation	0.30	0.15 – 0.62	0.001

La Médiane de survie sans progression des patients retournés à domicile est de 256 jours CI95%[196-316]. L'incidence cumulée de la progression chez les patients retrouvés à domicile est de 56,51% CI95%[48.4%-68.4%].

Figure 1 : Incidences cumulées des progressions des cancers après retour à domicile



IV.3 Mortalité à un an.

La mortalité à un an est de **71,5%** CI95%[66%-77.7%].

En analyse **univariée**, avant la réanimation un cancer du sein primitif est protecteur, tandis que le primitif hépato-biliaire ainsi que la présence de métastases hépatiques sont associés à la mortalité. Le primitif pulmonaire, de la prostate ou colorectal sont non significatifs.

De nouveau, les scores de gravité ressortent tous comme étant significatifs.

Pour les causes d'admission, la détresse respiratoire aiguë hypoxique est associée avec la mortalité à un an. Les étiologies « causes néoplasiques » sont à la limite de la significativité. Une tendance est également notable chez les patients admis pour un effet secondaire d'une thérapeutique antinéoplasique (chimiothérapie ou immunothérapie) entraînant plutôt une plus faible mortalité. Enfin, l'intégralité des patients admis pour une inhalation sont décédés à un an (10 patients).

L'admission depuis un service d'hospitalisation est associée à la mortalité à un an, contrairement à une admission primaire par le SAMU ou après un passage par un service d'accueil des urgences.

Nous avons également étudié le nombre de localisations métastatiques et le taux de LDH à l'admission pour essayer de quantifier la masse tumorale. Le nombre de métastases est non significatif pour nos deux analyses, tandis que le taux de LDH à l'admission est associé à la mortalité à un an.

La neutropénie, facteur souvent retrouvé chez les patients d'hématologie (17), est non significative tout comme la thrombopénie.

Le tableau 4 résume de manière non exhaustive les facteurs étudiés pour la mortalité à un an

Tableau 4 : Facteurs associés à la mortalité à un an

	Analyse	Univariée		Multivariée		
<i>Variable</i>	<i>HR</i>	<i>95% IC</i>	<i>P value</i>	<i>HR</i>	<i>95% IC</i>	<i>P value</i>
Âge	1.01	1.00 – 1.03	0.059			
Femme	0.67	0.50 – 0.90	0.008			
Absence de dénutrition	0.48	0.37 – 0.68	0.001	0.62	0.45 – 0.85	0.003
PS =<1	0.46	0,34 – 0,63	0.001			
<u>Primitif :</u>						
Poumon non petites cellules	1.26	0.93 – 1.71	0.14			
Poumon à petites cellules	1.14	0.62 – 2.10	0.67			
Foie	3.56	1.31 – 9.67	0.013			
Sein	0.55	0.35 – 0.87	0.010			
Prostate	0.49	0.20 – 1.18	0.113			
Colorectal	1.19	0.73 – 1.93	0.49			
<u>Métastases :</u>						
Foie	1.42	1.06 – 1.91	0.019			
Os	0.93	0.69 – 1.25	0.62			
Poumon	0.97	0.72 – 1.32	0.86			
Surrénales	1.32	0.86 – 2.03	0.20			
Nombre de localisations de métastases	1.07	0.94 – 1.22	0.30			
LDH à l'admission	1	1-1	0.024			
<u>Traitement :</u>						
Chimiothérapie avant réanimation	0.55	0.40 – 0.74	<0.001	0.71	0.52 – 0.96	0.029
Hormonothérapie avant réanimation	0.58	0.37 – 0.93	0.024	0.57	0.35 – 0.93	0.024
Immunothérapie avant réanimation	0.88	0.65 – 1.19	0.403			
Radiothérapie avant réanimation	0.55	0.38 – 0.79	0.001			
<u>Origine d'admission :</u>						
Service hospitalier	1.39	1.02 – 1.89	0.035			
Service d'urgence						
Primaire SAMU						
Délai entre le premier signe clinique et l'admission en réanimation	0.99	0.98 – 1.01	0,551			
<u>Diagnostic étiologique :</u>						
Cause néoplasique	1.31	0.97 – 1.76	0.074			
Épanchement pleural	1.01	0.68 – 1.52	0.952			
Effet secondaire de thérapeutique	0.76	0.44 – 1.32	0.092			
Infection	0.93	0.69 – 1.23	0.017			
<u>Motif d'hospitalisation :</u>						
Détresse respiratoire aigüe hypoxique	1.42	1.05 – 1.91	0.024	1.40	1.10 – 1.95	0.043
Choc septique	1.34	0.94 – 1.89	0.102			
Défaillance multiviscérale	4.30	2.21 – 8.82	<0.001			
Score IGS	1.03	1.02 – 1.04	0.001	1.03	1.02 – 1.05	<0.001
Score SOFA à l'admission	1.09	1.05 – 1.14	0.001			
Score ONCOSCORE	1.11	1.04 – 1.19	0.003			
Amines	1.35	1.01 – 1.81	0.046			
Ventilation mécanique	1.47	1.05 – 2.05	0.024			
Épuration extrarénale	2.52	1.18 – 5.41	0.017			
Limitations avant la réanimation	0.91	0.29 – 2.84	0,868			
Limitations pendant la réanimation	3.67	2.73 – 4.99	<0.001	2.80	2.04 – 3.84	<0.001
Limitations après la réanimation	0,29	0,21 – 0,39	<0.001			

En analyse **multivariée**, les facteurs significativement associés à la mortalité sont de nouveau la dénutrition (voir figure 2), le score de gravité IGS, le motif d'hospitalisation détresse respiratoire aiguë hypoxique (figure 5).

Le fait d'être sous hormonothérapie avant la réanimation est très protecteur (voir figure 3), et le fait de n'avoir jamais eu de chimiothérapie est très associé à la mortalité à un an (voir figure 4). Enfin, les limitations thérapeutiques sont un facteur indépendant de mortalité à un an.

Figure 2 : Survies cumulées selon la présence de **dénutrition**

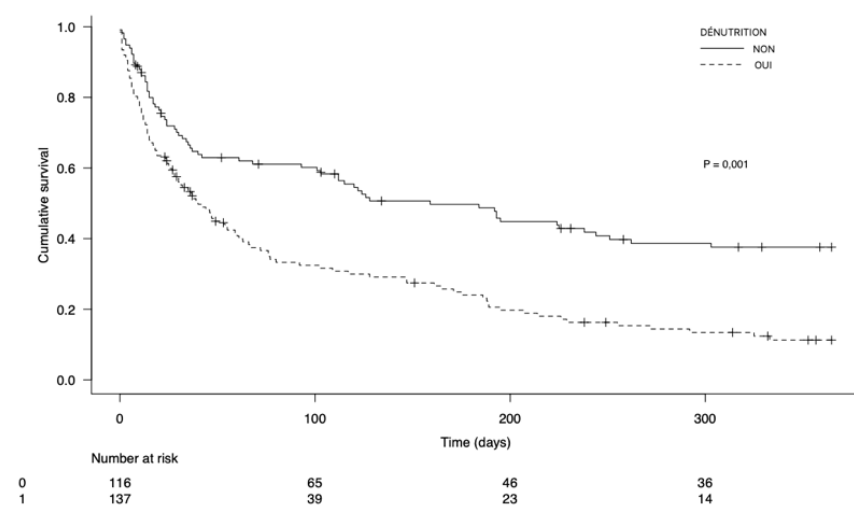


Figure 3 : Survies cumulées selon la mise sous **hormonothérapie** avant la réanimation

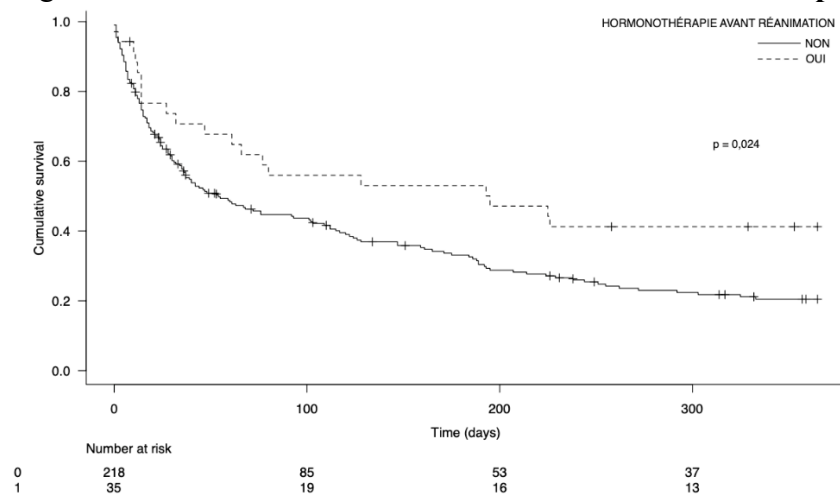


Figure 4 : Survies cumulées selon la réalisation de chimiothérapie avant la réanimation

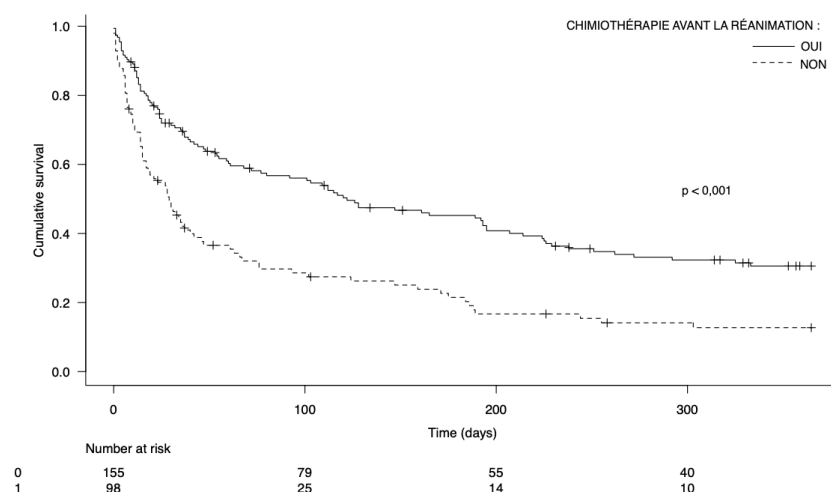
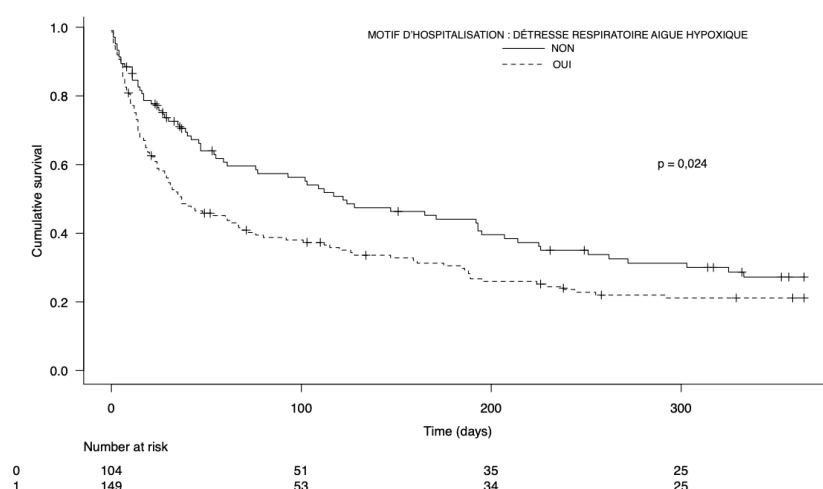


Figure 5 : Survies cumulées selon le motif d'hospitalisation détresse respiratoire aiguë hypoxique



V. DISCUSSION

Notre étude a montré que 37% des patients présentant un cancer solide métastatique admis en réanimation pour une indication médicale retournaient à domicile à trois mois.

Les facteurs indépendants associés à ce retour à domicile sont un Performans Status bas, une absence de dénutrition, le sexe féminin, une faible gravité à l'arrivée en réanimation et la réalisation de chimiothérapie préalable.

La mortalité à un an est de 71,5%. Les facteurs indépendamment associés à la mortalité sont la dénutrition et l'IGS. La présence préalable de chimiothérapie et d'hormonothérapie est protectrice.

Une limitation durant la réanimation est un facteur indépendant pour ces deux objectifs de notre étude.

V.1 Discussion générale :

Cette étude rétrospective est multicentrique et inclut de nombreux patients. Cela rajoute une validité externe importante par rapport aux travaux déjà existants. En effet, le recrutement des patients métastatiques en réanimation s'avère être très différent en fonction de l'origine de l'admission et du stade de prise en charge oncologique.

Sur 253 patients, nous retrouvons 48 patients qui sortent de leur hospitalisation pour une structure médicalisée. À 3 mois ils ne sont plus que 12, et 5 à 6 mois.

Cela montre que, quelques mois après leur hospitalisation, les patients métastatiques retournent à domicile ou décèdent. Très peu sont institutionnalisés.

La mortalité en réanimation (16%) et hospitalière (37%) est, contre toute attente, plus basse que celle retrouvée habituellement dans les études sur les patients d'oncologie en réanimation (Annexe 1). De plus, nous avons inclus uniquement des patients métastatiques ce qui laisserait attendre une plus grande mortalité.

Une étude récente concernant principalement des patients métastatiques avec une indication médicale retrouve une mortalité en réanimation de 5% et hospitalière de 22%. (21)

Dans une autre étude de 2017, sur 101 patients avec une néoplasie métastatique on retrouve une mortalité en réanimation de 15% et une mortalité hospitalière de 35%. (22)

Cela concorde avec la lente mais constante décroissance de la mortalité en réanimation des patients d'oncologie médicale. (23)

Nous n'avons pas exclu les patients dont le séjour en réanimation était de 24h ou moins. Cela concerne 31 patients sur 253 (12,2%). 10 décèderont dans les 24 premières heures, et 7 décèderont à l'hôpital, ce qui nous fait dire que cette petite proportion de patients ne fausse pas nos données sur la mortalité.

La gravité des patients de notre étude est élevée (IGS moyen= 47, SOFA J1 moyen = 5,8) et ne peut pas non plus expliquer cette faible mortalité.

L'admission précoce des patients, un processus de limitation en amont, les nouvelles thérapies antinéoplasiques et l'amélioration de nos pratiques de réanimation des patients d'oncologie peuvent apporter une partie des explications. (24)

V.2 Caractéristiques de l'admission :

Les **scores de gravité** sont, comme dans toutes les études, très liés à la mortalité mais nous montrons qu'ils sont également un facteur indépendant associé au retour à domicile.

Le **délai d'admission** en réanimation après l'apparition d'une défaillance influe aussi l'évolution en réanimation, principalement pour les patients présentant une défaillance respiratoire. (25) L'association entre le délai des premiers symptômes et la mortalité est non significative dans notre étude. Une prise en charge précoce de ces patients fragiles nécessite sûrement plus de puissance pour ressortir. De plus, l'admission précoce est devenue un standard de prise en charge du patient d'onco-hématologie et peut ne pas être significative du fait de l'admission déjà précoce des patients le nécessitant.

Le différentiel entre le SOFA J1 et le SOFA J3 « DeltaSOFA » illustre le concept du **Time Limited Trial** (TLT), aussi appelé réanimation d'attente. Il permet d'estimer au mieux le pronostic des patients en comparant l'évolution des défaillances d'organes durant les premiers jours de réanimation. Au bout du délai fixé a priori par l'équipe médicale, si le patient continue à avoir les mêmes défaillances ou en présente de nouvelles, un arrêt des thérapies actives peut être proposé.

Le concept de TLT fut d'abord évoqué par JL. Vincent en 2005. (26) Cette attitude permet de proposer un essai de réanimation intensive à des patients chez qui une réanimation lourde et prolongée semble se rapprocher d'une obstination déraisonnable.

Les patients pouvant bénéficier de TLT sont les patients avec de grandes chances de décès ou de non-récupération fonctionnelle, et chez qui l'effet de prise en charge invasive est incertain. Cette attitude paraît particulièrement adaptée aux patients d'oncologie, en particulier si le cancer est de mauvais pronostic (27), surtout si ceux-ci sont âgés (28) ou présentent d'autres antécédents majeurs.

Shrime et al a montré spécifiquement chez le patient d'oncologie solide qu'un TLT de 4 jours permettait d'aussi bien discriminer les issues défavorables qu'une prise en charge sans aucune limitation. (29)

Cette durée est nuancée pour les patients d'oncohématologie pour lesquels la durée nécessaire paraît plus longue. Il paraît également nécessaire de la rallonger si les patients présentent des scores de gravité bas. Bien sûr, chaque patient étant unique, il n'est pas possible de définir une durée exacte et elle doit être individualisée.

Le Delta SOFA revient positif dans notre analyse et montre donc qu'un TLT pourrait être utile pour évaluer le retour à domicile.

L'infection est l'étiologie la plus souvent retrouvée dans notre étude, avec près de 50% des patients. Une maladie cancéreuse rend nos patients plus à même de développer une infection sévère. (5) On estime que le risque **d'infection** sévère est augmenté de 3 à 5 chez ces patients. (30) Mais cette étiologie revient non significative pour nos deux analyses.

Le motif d'hospitalisation **détresse respiratoire aiguë** est associé de manière indépendante à la mortalité à un an. Pourtant il n'est pas connu pour être un facteur de risque chez les patients d'oncologie médicale. Nous ne parvenons pas à expliquer pourquoi il ressort de manière indépendante de la ventilation mécanique et de la gravité générale. Il faudrait analyser spécifiquement les patients présentant ce motif d'hospitalisation pour mieux comprendre cette association.

V.3 Caractéristiques du cancer :

Les caractéristiques du cancer ne ressortent que peu en analyse univariée et aucune n'est significative en multivariée.

Le **primitif** le plus souvent cité comme de mauvais pronostic en réanimation est le cancer du poumon, tandis que le cancer du sein et le cancer colorectal seraient de meilleur pronostic. (14) La méta-analyse de Puxty et al retrouve également une mortalité plus importante chez les cancers du poumon mais montre une mortalité aussi augmentée chez les cancers du sein. (3) Cette discordance peut s'expliquer par la diversité des cancers du sein en fonction de la présence ou non de récepteurs aux hormones ou de HER2, qui lorsqu'ils sont exprimés rendent ces cancers de bien meilleur pronostic. (31) On peut également citer le cancer de la prostate hormonosensible dont le pronostic, même métastatique, est bon. (32)

De nombreuses études ont retrouvé le **stade du cancer** comme étant un facteur de risque important de mauvaise évolution en réanimation, ce qui ne fait pas consensus dans la littérature. Les articles retrouvant une association statistique significative entre une néoplasie métastatique et la mortalité ne prennent pas en compte dans leur analyse multivariée le Performans Status et la nutrition. (14)(33)(34)(35)

Ces deux facteurs (PS élevé et dénutrition) sont plus souvent retrouvés chez les patients métastatiques que chez les patients d'oncologie tout venant et pourraient être des biais de confusion majeurs.

Une étude récente de Ha et al en 2017 sur 101 patients métastatiques montre qu'un faible taux d'albumine et un PS élevé ressortent comme étant fortement significatifs pour la mortalité (en réanimation et hospitalière) dans cette population. (22)

Les études prenant en compte le Performans Status et l'albuminémie ou la dénutrition dans leur multivariée reviennent quasiment toutes non significatives sur la mortalité pour le stade du cancer. (36)(37)(38)

À notre connaissance, seulement deux études prenant en compte le Performans Status dans leur multivariée sont significatives pour le stade du cancer sur la mortalité, et elles ne prennent pas en compte la dénutrition. (39)(40)

Notre étude concorde avec la littérature qui tend à dire que les caractéristiques du cancer influent peu sur la mortalité à court et moyen terme pendant et après la réanimation. (24)

V.4 État général et fragilité

L'état général et plus précisément la **dénutrition** sont des facteurs pronostics connus depuis longtemps en réanimation. (41) On retrouve la dénutrition comme un facteur de risque de mortalité, d'infection et de défaillances chez le patient de réanimation tout venant. (42)

La dénutrition n'est que très peu retrouvée dans l'ensemble des articles sur le pronostic des patients d'oncologie en réanimation, alors qu'elle est très fréquente chez ces patients.

Dans notre étude, l'absence de dénutrition paraît être le facteur le plus associé avec le retour à domicile (Odd Ratio = 2,94 95%IC[1,56-5,56] p=0,001) et il est associé également à la mortalité à un an de manière indépendante.

Le **Performans Status** a été imaginé pour définir les patients d'oncologie et analyser leur capacité à recevoir de la chimiothérapie (13). Depuis, cette classification aide également à guider l'admission des patients oncologiques en réanimation. Elle est disponible en annexe 3.

Les Oncologues médicaux ont depuis longtemps démontré que la réalisation de chimiothérapie palliative n'améliorait la qualité de vie que chez les patients PS 0 ou 1. (43)

Une autre étude montre que la réalisation de chimiothérapie chez les patients PS 3 ou 4 n'augmente pas la survie. (44)

Les autres facteurs influençant la survie chez ces patients avec une néoplasie solide avancée PS 3 ou 4 sont les mêmes que ceux que nous retrouvons dans notre étude, c'est-à-dire l'absence de chimiothérapie antérieure et la dénutrition.

Enfin, les patients PS 3 ou 4 lors de réalisation de chimiothérapie palliative ont une survie significativement abaissée par rapport aux autres patients. (45)

La réalisation de chimiothérapie conditionne la mortalité à moyen et long terme des patients avec des néoplasies actives (39) et paraît d'autant plus essentielle chez les patients métastatiques.

V.5 Hormonothérapie et immunothérapie :

Être sous hormonothérapie est un facteur très protecteur de mortalité à un an. Comme vu précédemment, une grande partie des patients atteints de cancer du sein ou de la prostate, une fois leur séjour en réanimation passé, reviennent à un état de base avec leur maladie en second plan.

Les patients sous immunothérapie inclus dans l'étude sont souvent en deuxième ligne ou avec une néoplasie en progression, ce qui peut expliquer la non-association avec la mortalité ou le retour à domicile.

Les nouvelles immunothérapies et plus précisément des bloqueurs du checkpoint avec les anti-CTLA4, anti-PD1 et anti-PDL1 ainsi que les thérapies ciblées anti-protéine kinase (VEGF, HER2...) ont des indications qui se diversifient. Les avancées les plus notables concernent les mélanomes (46), les cancers du poumon (47) et les cancers du sein (48).

Nous allons voir de plus en plus de patients en **réponse partielle prolongée** sous immunothérapie ou thérapie ciblée et dont la pathologie métastatique deviendra probablement une maladie chronique.

V.6 Qualité de vie et éthique :

La qualité de vie des patients après la réanimation n'a pas été étudiée dans son ensemble dans notre recueil. Le retour à domicile, qu'il soit pour retrouver une vie normale ou pour une fin de vie entourée de ses proches, est un bon indicateur du bénéfice qu'apporte une thérapeutique invasive au patient.

L'amélioration du pronostic en réanimation des patients d'oncologie pose des questions éthiques. En effet, l'augmentation de la survie peut être au détriment de la qualité de vie si elle consiste en une hospitalisation prolongée avec des souffrances physiques et psychiques.

L'analyse seule de la mortalité ne permet pas de décrire réellement l'intérêt de thérapeutiques invasives réalisées en réanimation.

Toute prise en charge en réanimation doit être dirigée par des objectifs qui peuvent varier selon les situations : la survie, la récupération fonctionnelle partielle ou complète, le maintien d'indépendance ou le retour à domicile. (49)

Le retour à domicile, chez ces patients dont le parcours de soin est parfois long et difficile, peut être un objectif raisonnable de réanimation.

Retourner à son domicile nécessite évidemment de survivre à la réanimation mais aussi de garder ou de récupérer un statut fonctionnel relativement bon.

Nous n'avons pas étudié si les patients vivaient à domicile avant l'admission en réanimation.

La proportion de patients retournés à domicile retrouvée dans notre étude (37%) correspond aux autres données de la littérature, voire est en amélioration. Mendoza et al retrouvent 34% de retour à domicile chez des patients d'oncologie après un séjour en réanimation, quel que soit le délai de retour. (35)

Les **limitations des thérapeutiques actives** durant une prise en charge augmentent sans surprise la mortalité des patients, car elles traduisent l'analyse par le praticien de critères de mauvais pronostic. Contre toute attente, il persiste de nombreux patients vivants après une décision de limitation thérapeutique ou d'arrêt des thérapeutiques actives. Une étude retrouve que 20% des patients oncologiques sortent de l'hôpital vivants après une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques en réanimation. (50) Une autre étude retrouve jusqu'à 25% de survie à un an chez des patients d'oncologie limités en réanimation. (39)

Notre étude retrouve les limitations ou arrêts des thérapeutiques durant la prise en charge en réanimation comme un facteur associé de manière indépendante au retour à domicile et à la mortalité.

Les patients sont souvent limités en réanimation pour des arguments liés à leur gravité ou leur état général, l'association en analyse univariée est évidente.

Mais que la limitation pendant la prise en charge soit un facteur associé de manière indépendante dans nos deux analyses multivariées laisse penser que d'autres facteurs pronostics sont analysés par le praticien, facteurs que nous n'avons pas pris en compte dans notre recueil. En retirant les limitations de notre modèle multivarié sur la mortalité à un an, celui-ci reste intégralement le même (annexe 6).

Nous avons analysé de manière certaine l'aptitude des patients à recevoir une thérapeutique antinéoplasique, mais nous n'avons pas recueilli l'absence de possibilité thérapeutique antinéoplasique qui est une cause fréquente de limitations thérapeutiques et pourrait expliquer ces résultats. (39)

La réalisation d'autres études relevant le détail des limitations et l'arrêt des thérapeutiques actives chez les patients d'oncologie pourrait nous aider à mieux comprendre ces résultats.

VI. CONCLUSION :

La population des patients métastatiques en réanimation est très hétérogène.

Les facteurs indépendants associés au retour à domicile sont un faible Performans Status (0 ou 1), l'absence de dénutrition, une faible gravité et/ou la réalisation préalable d'une chimiothérapie.

La mortalité à un an est principalement impactée par les traitements anticancéreux avant l'admission : la présence d'hormonothérapie ainsi que la réalisation de chimiothérapie sont protectrices. La dénutrition ressort de nouveau comme un facteur prédictif majeur, cette fois-ci de mortalité à long terme.

Les caractéristiques du cancer influent moins sur l'évolution à court et moyen terme après la réanimation que le mode de vie et la nutrition.

Il faut donc prendre en compte l'état général, la gravité et les thérapeutiques antinéoplasiques pour évaluer le pronostic des patients métastatiques.

Une partie des patients métastatiques après de nombreuses lignes de chimiothérapies, de thérapies ciblées ou sous hormonothérapie, deviennent porteurs d'une maladie chronique.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

ANNEXES :

Annexe 1 : Tableau des articles sur le pronostic du patient d'oncologie en réanimation

Référence	Année	Méthodologie	Patients	Types de patients : Onco solide	% de patients métastatiques	Type de patients : Onco-hémato	Postopératoire	Facteurs pronostics retrouvés : Mauvais pronostic	Mortalité en réanimation	Mortalité hospitalière
Azoulay et al	2000	Unicentrique Rétrospectif	120	+	42%	-	-	- Vasopresseur - VM - LOD ODIN SAPSII - Neutropénie	54%	NA
Staudinger et al	2000	Unicentrique Rétrospectif	414	+	NA	+	+	- Hématologie - APACHE - Admission imprévue	47%	NA
Christodoulou et al	2007	Unicentrique Rétrospectif	69	+	82%	-		- PS 3-4	46%	NA
Mashmeyer et al	2006	Unicentrique Rétrospectif	189	+	NA	+	-	- Défaillances - Neutropénies	41,3%	64,6%
Mendoza et al	2008	Unicentrique Rétrospectif	147	+	52%	-	-	- Vasopresseur - Métastases	29%	46%
McGrath et al	2009	Unicentrique Rétrospectif	185	+	42%	+	-	- APACHE - Défaillances	28,8%	NA
Taccone et al	2009	Multicentrique Rétrospectif	473	+	NA	+	+	- Médical - Onco-hématologie - SPAS II - SDRA	20%	27%
Soares et al	2010	Multicentrique Prospectif	717	+	27%	+	+	- SOFA SAPSII - Indication médicale - PS 3-4 - progression de la néoplasie	21%	30%
Namendys-Silva et al	2010	Unicentrique Prospectif	177	+	NA	-	+	- Charlson - APACHE II - Vasopresseurs	21%	36%
Bos et al	2012	Unicentrique Rétrospectif	34067	+	42%	+	+	- APACHE - Admission imprévue - Admission médicale	30,4%	44,6%
Mokart et al	2012	Unicentrique Prospectif	111	+	79%	+	+	- LOD score - Infection virale	32%	41%
Aygenel et al	2014	Unicentrique Rétrospectif	162	+	NA	+	+	- APACHE II / SOFA - Vasopresseur - LDH - Albumine - Admission de service	55%	NA
Xia et al	2016	Unicentrique Rétrospectif	141	+	NA	-	-	- APACHE SOFA - Défaillances	14,9%	29,8%
Auelin et al	2017	Unicentrique Rétrospectif	262	+	60%	-	+	- SAPS 2 - ASAT ALAT - bilirubine - Albumine	33,6%	43,9%
Kingah et al	2018	Unicentrique Prospectif	252	+	NA	-	-	- VM / AKI - SOFA SAPS MPM - APACHE - PS >=2	21,8%	34,3%
Murphy et al	2018	Unicentrique Rétrospectif	687	+	44%	+	+	- Métastases - Primitif (pancréas/poumon)	26,7%	41,9%
Tan et al	2018	Unicentrique Rétrospectif	96	+	76%	-	-	- Stade du cancer - Sepsis - SOFA	5%	22%
Vincent et al	2018	Multicentrique Rétrospectif	1053	+	53%	-	-	- ONCOSCORE - Défaillances - Métastases - Cancer du poumon - Défaillances	41,3%	60,7%
Borcoman et al	2020	Unicentrique Rétrospectif	622	+	52%	-	-	- PS 2/3/4 - Métastatique - NON éligible à la CT - Diagnostic onco récent	22,2%	NA

Annexe 2 : Tableau des articles sur le pronostic du patient métastatique en réanimation

Référence	Année	Méthodologie	Nombre de patients	Types de patients : Onco solide	Facteurs pronostics retrouvés : Mauvais pronostic	Mortalité en réanimation	Mortalité hospitalière
Casuro et al	2009	Unicentrique Rétrospectif	83	+ 100% Métastatiques	- SAPS II - Thrombopénie	44,6%	71,1%
Heo et al	2014	Unicentrique Rétrospectif	116	+ 100% Métastatiques	- APACHE - EER - PS	15,5%	31%
Kah Poh Loh et al	2016	Multicentrique Rétrospectif	9348	+ 100% Métastatiques	- Admission imprévue - Afro-américain - Comorbidités - Primitif poumon	NA	33%
Ha et al	2017	Unicentrique Rétrospectif	101	+ 100% Métastatiques	- PS - Albuminémie basse	15%	35%

Annexe 3 : Performans Status de l'OMS ou « ECOG Performans Status »

PERFORMANCE STATUS DE L'OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

(13)

Annexe 4 : Le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

SOFA		0	1	2	3	4
Cardio- -vasc	PAM (mmHg) Traitement (µg/kg/min)	≥ 70 ∅	< 70 ∅	Dopa ≤ 5 Dobu	Dopa > 5 Adré ≤ 0,1 NA ≤ 0,1	Dopa > 15 Adré > 0,1 NA > 0,1
Respi	PaO ₂ /FiO ₂ VM	> 400 ∅	301- 400 ∅	201- 300 ∅	101- 200 +	≤ 100 +
Neuro	GCS	15	13 -14	10 -12	6 - 9	< 6
Reins	Créatininémie (µmol/L) Diurèse (ml/j)	< 110 > 500	110 -170 > 500	171 – 299 > 500	300- 440 ou < 500	> 440 ou < 200
Foie	Bilirubine (mmol/L)	< 20	20-32	33-101	102 - 204	> 204
Coag	Plaquettes (10 ³ /mm ³)	> 150	101-150	51-100	21-50	≤ 20

(15)

Annexe 5 : Détail des traitements antinéoplasiques avant réanimation (non exhaustif) et analyse univariée du retour à domicile à 3mois

	Total (n=253)	Retour à domicile (94)	Non (159)	p
<u>Chimiothérapie</u>	154 (60%)	69 (73%)	85 (53%)	0.003
Capécitabine	51 (20%)	25 (27%)	26 (16%)	0.07
Docétaxel	23 (9%)	12 (13%)	11 (6%)	0.18
Paclitaxel	31 (12%)	15 (16%)	16 (10%)	0.24
Irinotécan	23 (9%)	12 (13%)	11 (7%)	0.18
Étoposide	12 (5%)	8 (8,5%)	4 (2,5%)	0.06
Gemcitabine	19 (8%)	7 (7%)	12 (7%)	1.00
Carboplatine	47 (19%)	21 (22%)	26 (16%)	0.31
Cisplatine	33 (13%)	16 (17%)	17 (11%)	0.21
Oxaliplatine	30 (12%)	12 (13%)	18 (11%)	0.89
Pémétréxed	24 (9%)	11 (12%)	13 (8%)	0.48
Cyclophosphamide	16 (6%)	11 (12%)	5 (3%)	0.015
<u>Hormonothérapie</u>	35 (14%)	16 (17%)	19 (12%)	0.35
Létrozole	13 (5%)	6 (6%)	7 (4%)	0.69
Aromasine-Afinitor	14 (6%)	7 (7%)	7 (4%)	0.46
Tamoxifène	12 (5%)	6 (6%)	6 (4%)	0.52
Fluvestrant	8 (3%)	1 (1%)	7 (4%)	0.27
<u>Thérapie ciblée</u>	89 (35%)	37 (40%)	52 (33%)	0.35
Pembrolizumab	10 (4%)	2 (2%)	8 (5%)	0.42
Bévacizumab	18 (7%)	11 (12%)	7 (4%)	0.054
Trastuzumab	6 (2%)	5 (5%)	1 (1%)	0.052
Palbociclib	11 (4%)	3 (3%)	8 (5%)	0.71
Nivolumab	17 (7%)	8 (9%)	9 (6%)	0.54

Annexe 6 : Modèle de l'analyse multivariée en retirant les LATA de l'analyse

	Hasard Ratio	95% IC	p value
Absence de dénutrition	0.42	0,28 – 0.64	<0.001
IGS	1.03	1.02 – 1.05s	<0.001
Chimiothérapie avant la réanimation	0.60	0.41 – 0.87	0.008
Hormonothérapie avant la réanimation	0.52	0.29 – 0.93	0.026
DRA hypoxique	1.80	1,20 – 2.69	0.004

1. FRANCIM registre des cancers. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Insitut national du cancer; 2019.
2. Darmon M, Bourmaud A, Georges Q, Soares M, Jeon K, Oeyen S, 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 Med.* juill 2019;45(7):977-87.
3. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Risk of Critical Illness Among Patients With Solid Cancers: A Population-Based Observational Study. *JAMA Oncol.* nov 2015;1(8):1078-85.
4. Bos MEM, Verburg IWM, Dumaij I, Stouthard J, Nortier JWR, Richel D, et al. Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis. *Cancer Med.* juill 2015;4(7):966-76.
5. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent J-L. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(1):R15.
6. Joseph A, Simonaggio A, Stoclin A, Vieillard-Baron A, Geri G, Oudard S, et al. Immune-related adverse events: a retrospective look into the future of oncology in the intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 16 oct 2020;10(1):143.
7. Thésaurus national de cancérologie digestive TNCD : Cancer colorectal métastatique. 22 févr 2021;
8. Kostakou E, Rovina N, Kyriakopoulou M, Koulouris NG, Koutsoukou A. Critically ill cancer patient in intensive care unit: issues that arise. *J Crit Care.* oct 2014;29(5):817-22.
9. Garrouste-Orgeas M, Montuclard L, Timsit J-F, Reignier J, Desmettre T, Karoubi P, et al. Predictors of intensive care unit refusal in French intensive care units: a multiple-center study. *Crit Care Med.* avr 2005;33(4):750-5.
10. Gwilliam B, Keeley V, Todd C, Roberts C, Gittins M, Kelly L, 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.* févr 2013;24(2):482-8.
11. Ñamendys-Silva SA, Barragán-Dessavre M, Bautista-Ocampo AR, García-Guillén FJ, Córdova-Sánchez BM, Constantino-Hernández E, et al. Outcome of Critically Ill Patients with Testicular Cancer. *BioMed Res Int.* 2017;2017:3702605.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* déc 1982;5(6):649-55.

14. Vincent F, Soares M, Mokart D, Lemiale V, Bruneel F, Boubaya M, 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*. 27 mars 2018;8(1):40.
15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. juill 1996;22(7):707-10.
16. Haute Autorité de Santé HAS. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Saint-Denis La Plaine; 2019.
17. Mokart D, Darmon M, Resche-Rigon M, Lemiale V, Pène F, Mayaux J, et al. Prognosis of neutropenic patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. févr 2015;41(2):296-303.
18. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. mars 2017;43(3):304-77.
19. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-184.
20. Limitations thérapeutiques en médecine périopératoire SFAR 2018. 2018;
21. Tan AC, Jacques SK, Oatley M, Guminski AD. Characteristics and outcomes of oncology unit patients requiring admission to an Australian intensive care unit. *Intern Med J*. juin 2019;49(6):734-9.
22. Ha FJ, Weickhardt AJ, Parakh S, Vincent AD, Glassford NJ, Warrillow S, 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 J Australas Acad Crit Care Med*. juin 2017;19(2):159-66.
23. Mokart D, Pastores SM, Darmon M. Has survival increased in cancer patients admitted to the ICU? Yes. *Intensive Care Med*. oct 2014;40(10):1570-2.
24. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med*. sept 2017;43(9):1366-82.
25. Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma*. août 2013;54(8):1724-9.
26. Vincent J-L. Withdrawing may be preferable to withholding. *Crit Care Lond Engl*. juin 2005;9(3):226-9.

27. Lamia B, Hellot M-F, Girault C, Tamion F, Dachraoui F, Lenain P, et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med.* oct 2006;32(10):1560-8.
28. Beil M, Sviri S, Flaatten H, De Lange DW, Jung C, Szczeklik W, et al. On predictions in critical care: The individual prognostication fallacy in elderly patients. *J Crit Care.* févr 2021;61:34-8.
29. Shrime MG, Ferket BS, Scott DJ, Lee J, Barragan-Bradford D, Pollard T, et al. Time-Limited Trials of Intensive Care for Critically Ill Patients With Cancer: How Long Is Long Enough? *JAMA Oncol.* janv 2016;2(1):76-83.
30. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care Lond Engl.* oct 2004;8(5):R291-298.
31. Karihtala P, Jääskeläinen A, Roininen N, Jukkola A. Prognostic factors in metastatic breast cancer: a prospective single-centre cohort study in a Finnish University Hospital. *BMJ Open.* 12 oct 2020;10(10):e038798.
32. Gravis G, Salem N, Walz J. [Metastatic hormone-sensitive prostate cancer]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2015;102(1):57-64.
33. Bos MEM, de Keizer NF, Meynaar IA, Bakhshi-Raiez F, de Jonge E. Outcomes of cancer patients after unplanned admission to general intensive care units. *Acta Oncol Stockh Swed.* sept 2012;51(7):897-905.
34. Murphy K, Cooksley T, Haji-Michael P. Short- and long-term outcomes of patients with solid tumours following non-surgical intensive care admission. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 1 juin 2018;111(6):379-83.
35. Mendoza V, Lee A, Marik PE. The hospital-survival and prognostic factors of patients with solid tumors admitted to an ICU. *Am J Hosp Palliat Care.* juill 2008;25(3):240-3.
36. Aygencel G, Turkoglu M, Turkoz Sucak G, Benekli M. Prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *J Crit Care.* août 2014;29(4):618-26.
37. Auclin E, Charles-Nelson A, Abbar B, Guérot E, Oudard S, Hauw-Berlemont C, et al. Outcomes in elderly patients admitted to the intensive care unit with solid tumors. *Ann Intensive Care.* déc 2017;7(1):26.
38. Christodoulou C, Rizos M, Galani E, Rellos K, Skarlos DV, Michalopoulos A. Performance status (PS): a simple predictor of short-term outcome of cancer patients with solid tumors admitted to the intensive care unit (ICU). *Anticancer Res.* août 2007;27(4C):2945-8.
39. Borcoman E, Dupont A, Mariotte E, Doucet L, Joseph A, Chermak A, et al. One-year survival in patients with solid tumours discharged alive from the intensive care unit after unplanned admission: A retrospective study. *J Crit Care.* juin 2020;57:36-41.

40. Gheerbrant H, Timsit J-F, Terzi N, Ruckly S, Laramas M, Levra MG, et al. Factors associated with survival of patients with solid Cancer alive after intensive care unit discharge between 2005 and 2013. *BMC Cancer*. 5 janv 2021;21(1):9.
41. McCluskey A, Thomas AN, Bowles BJ, Kishen R. The prognostic value of serial measurements of serum albumin concentration in patients admitted to an intensive care unit. *Anaesthesia*. août 1996;51(8):724-7.
42. Marchetti J, Reis AMD, Santos AFD, Franzosi OS, Luft VC, Steemburgo T. High nutritional risk is associated with unfavorable outcomes in patients admitted to an intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(3):326-32.
43. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol*. sept 2015;1(6):778-84.
44. Sánchez-Muñoz A, Pérez-Ruiz E, Sáez MI, Trigo JM, Galindo MM, Manzaneque L, et al. Limited impact of palliative chemotherapy on survival in advanced solid tumours in patients with poor performance status. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. juin 2011;13(6):426-9.
45. Fiorin de Vasconcellos V, Rcc Bonadio R, Avanço G, Negrão MV, Pimenta Riechelmann R. Inpatient palliative chemotherapy is associated with high mortality and aggressive end-of-life care in patients with advanced solid tumors and poor performance status. *BMC Palliat Care*. 20 mai 2019;18(1):42.
46. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 15 août 2019;381(7):626-36.
47. Melosky B, Cheema PK, Brade A, McLeod D, Liu G, Price PW, et al. Prolonging Survival: The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *The oncologist*. nov 2020;25(11):981-92.
48. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):209-19.
49. VanKerkhoff TD, Viglianti EM, Detsky ME, Kruser JM. Time-Limited Trials in the Intensive Care Unit to Promote Goal-Concordant Patient Care. *Clin Pulm Med*. sept 2019;26(5):141-5.
50. Praça APA, Nassar APJ, Caruso P. Outcomes of Cancer Patients Discharged From ICU After a Decision to Forgo Life-Sustaining Therapies. *Crit Care Med*. juin 2019;47(6):e454-60.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».