**Université de Poitiers**
**Faculté de Médecine et Pharmacie**

**ANNEE 2013** **Thèse n°**

**THESE**
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**
**(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 07 octobre 2013 à Poitiers
par **Mademoiselle Lucie VIGNOT**

# Evaluation des pratiques de prescription des traitements anti-tumoraux palliatifs dans le dernier mois de vie des patients :

# une étude rétrospective monocentrique poitevine sur 168 cas.

**COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI

**Membres** : Monsieur le Professeur René-Jean BENSADOUN
Monsieur le Professeur René ROBERT
Madame Isabelle INGRAND

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Aurélie FERRU

UNIVERSITE DE POITIERS

*Faculté de Médecine et de Pharmacie*

*Le Doyen,*

Année universitaire 2013 - 2014

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

***Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers***

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie **(surnombre)**
15. DROUOT Xavier, physiologie
16. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
17. EUGENE Michel, physiologie **(surnombre)**
18. FAURE Jean-Pierre, anatomie
19. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
30. HERPIN Danie, cardiologie
31. HOUETO Jean-Luc, neurologie
32. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
33. IRANI Jacques, urologie
34. JABER Mohamed, cytologie et histologie
35. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation **(de septembre à décembre)**
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
44. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
45. MACCHI Laurent, hématologie
46. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie **(surnombre)**
47. MARECHAUD Richard, médecine interne
48. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
49. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
50. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
51. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
52. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
53. NEAU Jean-Philippe, neurologie
54. ORIOT Denis, pédiatrie
55. PACCALIN Marc, gériatrie
56. PAQUEREAU Joël, physiologie
57. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
58. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
59. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
60. POURRAT Olivier, médecine interne
61. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
62. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
63. RICHER Jean-Pierre, anatomie
64. ROBERT René, réanimation
65. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
66. ROBLOT Pascal, médecine interne
67. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
68. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
69. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
70. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
71. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
72. TOUCHARD Guy, néphrologie
73. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
74. WAGER Michel, neurochirurgie

6 rue de la Milétrie - B.P. 199 - 86034 POITIERS CEDEX - France

***Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers***

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. HURET Jean-Loup, génétique
13. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
14. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
15. MIGEOT Virginie, santé publique
16. ROY Lydia, hématologie
17. SAPANET Michel, médecine légale
18. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
19. THILLE Arnaud, réanimation
20. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

***Professeur des universités de médecine générale***

GOMES DA CUNHA José

***Professeur associé des disciplines médicales***

MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

***Professeur associé de médecine générale***

VALETTE Thierry

***Maîtres de Conférences associés de médecine générale***

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

***Enseignants d'Anglais***

DEBAIL Didier, professeur certifié
JILWALL Amy, maître de langues étrangères

***Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine***

MAGNET Sophie microbiologie, bactériologie

***Professeurs émérites***

1. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
3. GIL Roger, neurologie
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique

***Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires***

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. DECQ-CIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOTCatherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
16. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
17. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
18. GOMBERT Jacques, biochimie
19. GRIGNON Bernadette, bactériologie
20. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
21. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
22. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex émérite)
23. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
24. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
25. MARILLAUD Albert, physiologie
26. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

# REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Tourani,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, d'avoir été disponible et de m'avoir soutenue tout au long de mon internat dans votre service. Je suis honorée de poursuivre ma formation à votre côté. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Bensadoun,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Encore merci pour tout l'enseignement que vous m'avez dispensé lors de mon passage dans votre service, toujours dans la bonne humeur.

**A Monsieur le Professeur Robert,**

Vous avez accepté de juger ce travail, soyez assuré de toute ma gratitude et de mes sincères remerciements.

**A Madame Isabelle Ingrand,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Il n'aurait pas été possible de le faire sans votre disponibilité et votre précieuse aide. J'espère poursuivre notre collaboration pour d'autres études.

**A Madame le Docteur Aurélie Ferru,**

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse (ainsi que mon mémoire !) avec patience, disponibilité et rigueur du début à la fin. Merci pour ton soutien tout au long de ce travail et tout au long de mon internat. Avec toi, j'ai travaillé mon côté empathique, appris que rien n'était impossible en oncologie et à ne pas contredire une persévérante ! Je suis heureuse de pouvoir travailler à tes côtés dans peu de temps.

**A Virginie**, grâce à toi, ce projet a pu prendre forme ! Merci pour tes idées et tes conseils lors de l'élaboration de ce travail.

**Au Docteur Hugues Bourgeois**, pour vos conseils au moment de débuter ce travail.

**A tous les médecins du service** qui ont participé à ce travail en répondant à mes questions (pas toujours faciles et souvent intrusives !) et qui ont été à mes côtés tout au long de ma formation : Stéphanie, Claire, Karine, Nadia, Valérie, Laurence, Emmanuelle, Corinne, Patrick et David.

**A toute l'équipe paramédicale du PRC** pour les bons moments passés à vos côtés au travail ou autour d'un café !!

**Aux secrétaires de tous les étages du PRC** sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Merci d'avoir mis de côtés tous ces dossiers pour moi !

**A tous mes co-internes** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler durant mon internat et qui m'ont supportée durant ce dernier stage !! A Pierre (pour tous ces déjeuners où l'on a appris beaucoup de choses, sauf de la médecine), à Laurianne et Elise (pour tous les scoops appris au cours de nos dîners), à Claire (pour toutes les crêperies testées dans l'ouest de la France), à Caroline (pour ton soutien dans les dernières épreuves de notre internat), à Marie et Déborah (pour votre humeur toujours bonne qui m'a permis de décompresser durant ce semestre et les boucles d'oreilles !!) et à tous les autres.

**A Céline et Benoît**, je suis heureuse de pouvoir vous considérer comme mes amis ! Et surtout merci de m'avoir appris ce qu'était un vrai entrainement de piscine !

**A ma Liliane**, pour tous les stages à me tenir compagnie, pour tous les débriefings, pour ton soutien tout au long des épreuves de l'internat, pour tous ces repas identiques pris ensemble le midi, bref pour tout ! Sans toi, rien n'aurait été possible et surtout pas aussi drôle !!Je te considère comme une vraie amie. Je suis bien contente de poursuivre notre duo au PRC et j'espère dans le même bureau !

**A mes parents** : merci pour votre soutien perpétuel et votre affection tout au long de ma vie. Vous m'avez toujours encouragé, vous avez toujours été présents à tous les moments et surtout vous m'avez supportée !!! Je vous aime.

**A mes frères.** A François et Déborah, je suis heureuse pour vous. Merci de m'héberger à chaque séjour parisien et d'être là, à mes côtés, aujourd'hui ! A Pierre, pour tes conseils éclairés radiophoniques et télévisuels qui m'ont permis de toujours décompresser ! Je vous aime.

**A Nora**, pour sa force et son humanité tout au long de sa vie, trop courte.

**A Youcef,** merci pour tout : ton soutien, ton amour, ta gentillesse, tes conseils, ta présence…. Merci, surtout, d'être auprès de moi chaque jour et de m'avoir supportée durant ces derniers mois !! Sans toi, je n'y serai pas arrivé. Je suis heureuse et comblée que toi et ta famille fassiez partie de ma vie. Je te dédie ce travail. Je t'aime.

# LISTE DES ABBREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AFSOS : Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

EGF : Epidermal Growth Factor

EGF-R : Epidermal Growth Factor Receptor

EMSP : Equipe Mobile de Soins Palliatifs

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor

IMC : Indice de Masse Corporelle

Inca : Institut National du Cancer

INSERM : Institut National de la santé et de la recherche médicale

InVS : Institut National de veille sanitaire

m-TOR : Mammalian Target Of Rapamycin

NRI : NutritionalRisk Index

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SMR : Service Médical Rendu

TDM-1 : TrastuzumabEmtansine

V-EGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

**TABLE DES MATIERES**

**INTRODUCTION ..... 13**

**I-ETAT DES CONNAISSANCES ..... 14**

A) EPIDEMIOLOGIE ..... 14
*a-Incidence ..... 14*
*b-Evolution de l'incidence ..... 14*
*c-Mortalité ..... 15*
*d-Evolution de la mortalité ..... 17*
-La mortalité globale ..... 17
-La mortalité par cancer ..... 17
*e-Pronostic et survie ..... 19*
-La survie à cinq ans ..... 19
-Médiane de survie ..... 21
-Evolution de la médiane de survie ..... 21
-Survie sans progression et survie sans récidive ..... 22
B) HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE ..... 23
*a-Les étapes de la carcinogenèse ..... 23*
*b-Classification anatomopathologique ..... 24*
*c-Histoire naturelle du cancer ..... 25*
*d-Définition des stades ..... 26*
C) ARSENAL THERAPEUTIQUE ..... 28
*a-La chimiothérapie ..... 28*
-Définition ..... 28
-Développement des chimiothérapies ..... 28
-Modes d'action et classe thérapeutique ..... 29
-Toxicité ..... 30
-Chimio-sensibilité ..... 32
*b-Les thérapies ciblées ..... 32*
-Définition ..... 32
-Différentes classes ..... 33
-Développement des thérapies ciblées ..... 34
-Toxicités des thérapies ciblées ..... 35
*c-L'hormonothérapie ..... 36*
*d-Soins de support ..... 37*
-Historique et définition ..... 37
-Prise en charge des effets secondaires des traitements spécifiques ..... 38
-Prise en charge de la douleur ..... 39
-Prise en charge nutritionnelle ..... 39

-Prise en charge psychologique ..... 40
-Kinésithérapie et rééducation fonctionnelle ..... 41
-Médecine parallèle ..... 41
D) LE COUT DE LA PRISE EN CHARGE DU CANCER ..... 41
*a-Définition ..... 42*
*b-Le coût général du cancer en France ..... 42*
*c-Le coût par patient ..... 43*
*d-Poids des ALD en France ..... 44*
*e-Poids des anticancéreux ..... 45*
E) LES ETAPES DE LA PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT EN CANCEROLOGIE ..... 46
*a-Plan cancer ..... 46*
-Le premier Plan cancer ..... 46
-Le deuxième Plan cancer ..... 47
*b-Réunion pluridisciplinaire ..... 48*
*c-Programme personnalisé de soins ..... 48*
*d-Séquences thérapeutiques ..... 49*
-La phase curative ..... 50
-La phase palliative ..... 51
-La phase terminale ..... 51
F) LE TRAITEMENT PALLIATIF ..... 51
*a-Définition du traitement palliatif ..... 51*
*b-La qualité de vie ..... 52*
-Historique ..... 52
-Définition ..... 53
-Mesure de la qualité de vie ..... 54
*c-Estimation du pronostic ..... 54*
-Une demande ..... 54
-Les différents scores ..... 55
-score Pronopall ..... 56
-En pratique quotidienne ..... 57
*d-Soins palliatifs ..... 58*
-Historique ..... 58
-Définition ..... 59
-Champ d'action ..... 59
G) L'ARRET DES TRAITEMENTS SPECIFIQUES ..... 59
*a-Le cadre législatif : la loi Léonetti ..... 60*
*b-Définition de l'obstination déraisonnable en fin de vie ..... 61*
*c-Indicateurs d'agressivité de prise en charge en oncologie ..... 62*
*d-L'arrêt de la chimiothérapie : point de vue médical ..... 62*
*e-L'arrêt de la chimiothérapie : point de vue du patient ..... 63*
H) RATIONNEL DE LA THESE ..... 64

**II- MATERIEL ET METHODE ..... 66**

A) METHODOLOGIE ..... 66
B) CRITERE D'INCLUSION ..... 66
C) OBJECTIFS ..... 67
*a-Objectif principal ..... 67*
*b-Objectifs secondaires ..... 67*
D) RECUEIL DE DONNEES ..... 67
*a-Inclusion ..... 67*
*b-Données du dossier médical ..... 67*
*c-Données sur la décision médicale ..... 68*
E) ANALYSE STATISTIQUE ..... 69

**III- RESULTATS ..... 70**

A) POPULATION GENERALE DE L'ETUDE ..... 70
*a-Caractéristiques générales ..... 70*
*b-Causes de décès ..... 73*
*c-Caractéristiques de la population des médecins ..... 73*
B) POPULATION ANALYSEE ..... 74
C) COMPARAISON DES GROUPES 1 ET 2 ..... 75
*a-Caractéristiques de la maladie dans les groupes 1 et 2 ..... 75*
-Concernant la localisation primitive ..... 76
-Concernant l'extension de la maladie ..... 76
-Concernant les caractéristiques biologiques de la maladie ..... 76
-Concernant le calcul de score pronostique ..... 77
*b-Caractéristiques des patients dans les groupes 1 et 2 ..... 78*
-Concernant le sexe des patients ..... 79
-Concernant l'âge des patients ..... 79
-Concernant l'état général des patients ..... 79
-Concernant l'entourage des patients ..... 79
-Concernant la prise en charge extérieure au service d'oncologie médicale ..... 79
*c-Caractéristiques des traitements dans les groupes 1 et 2 ..... 81*
-Caractéristiques des traitements antérieurs ..... 81
-Caractéristiques de la dernière ligne ..... 81
*d-Caractéristiques des éléments de la décision médicale dans les 2 groupes ..... 83*
-Eléments de la discussion médicale dans les 2 groupes ..... 83
-Devenir des patients au cours de la dernière ligne dans les 2 groupes ..... 85
D) IDENTIFICATION D'UNE SITUATION D'OBSTINATION DERAISONNABLE ..... 89
*a-Concernant la population de patients ..... 89*
*b-Concernant la maladie ..... 89*
*c-Concernant les traitements antérieurs ..... 89*
*d-Concernant la dernière ligne ..... 90*

E) POINT DE VUE DES ONCOLOGUES ..... 92
*a-Taux de réponse* ..... *92*
*b-Thèmes abordés dans les commentaires libres* ..... *93*
-Commentaires lorsqu'il y a eu décision d'arrêt des traitements ..... 94
-Commentaires lorsqu'il n'y a pas eu de décision d'arrêt ..... 97

**IV- DISCUSSION ..... 99**

A) ANALYSE CRITIQUE DE LA METHODOLOGIE ..... 99
B) ANALYSE CRITIQUE DES DONNEES GENERALES ..... 100
*a-La population générale* ..... *100*
*b-Le cancer* ..... *101*
*c-Les causes de décès* ..... *101*
*d-Les commentaires libres* ..... *101*
C) DELAI ENTRE LA DERNIERE CURE DE TRAITEMENT ET LE DECES ..... 102
*a-Pourcentage de patients traités dans le dernier mois de vie* ..... *102*
*b-Pourcentage de patients traités dans les 14 derniers jours de vie* ..... *103*
*c-Temps entre la dernière cure de traitement reçu et le décès* ..... *104*
D) IDENTIFICATION DE FACTEURS DE RISQUE D'AGRESSIVITE EN FIN DE VIE ..... 104
*a-L'âge* ..... *105*
*b-Prise en charge par l'EMSP* ..... *106*
-Bénéfice de l'EMSP dans la prise en charge des patients ..... 106
-Intégration précoce d'une équipe de soins palliatifs ..... 106
-Réticence des oncologues à l'implication de l'EMSP ..... 107
*c-LDH élevés* ..... *108*
*d-OMS altéré* ..... *108*
*e-Autres facteurs retrouvés dans la littérature* ..... *109*
-Prise en charge par un oncologue médical ..... 109
-Le sexe masculin ..... 109
-Le cancer primitif ..... 110
E) INDICATION ET OBJECTIF DU TRAITEMENT PALLIATIF ..... 111
*a-Objectifs principaux* ..... *111*
*b-Demande du patient* ..... *111*
*c-Discussion avec le patient* ..... *112*
F) DIFFICULTE DE PRISE DE DECISION EN PHASE PALLIATIVE ..... 113
*a-Fréquence des difficultés* ..... *113*
*b-L'utilisation du score Pronopall* ..... *114*
*c-Réponse aux lignes antérieures* ..... *115*
*d-Pluridisciplinarité* ..... *116*
G) COMMENT AMELIORER NOS PRATIQUES ..... 116

**CONCLUSION ..... 118**

**BIBLIOGRAPHIE ..... 119**

**ANNEXES .....125**

**RESUME.....130**

**SERMENT D'HIPPOCRATE .....131**

# INTRODUCTION

Malgré de nombreux progrès dans le dépistage et le traitement, le cancer reste la première cause de décès en France avec 147500 décès en 2011 (Institut de veille sanitaire).

Malgré de grandes avancées dans la découverte de nouvelles molécules, un grand nombre de cancers évolue vers un stade métastatique ou localement avancé au-delà de toute ressource thérapeutique curative. Dans cette situation, le traitement est qualifié de « palliatif » car non curatif.

Ce traitement qu'il s'agisse d'une hormonothérapie, d'une chimiothérapie ou d'une thérapie ciblée a, alors, plusieurs buts intriqués : améliorer la survie sans progression, la survie globale, la qualité de vie, le contrôle des symptômes et le maintien de l'espoir des patients. Il s'associe à une prise en charge globale des patients (prise en charge diététique, de la douleur, soutien psychologique, prise en charge sociale…).

Le nombre de lignes de traitement validé par des AMM est de plus en plus important pour chaque pathologie. Par ailleurs, les durées médianes de survie sont très variables en fonction des types de cancer allant de quelques mois à quelques années au stade métastatique. Trouver le juste moment pour arrêter les traitements spécifiques du cancer est donc souvent très difficile. Cette décision se pose lorsque les risques et les désagréments sont supérieurs au bénéfice attendu. C'est une problématique quotidienne pour tous les praticiens prescrivant un traitement palliatif.

Au stade palliatif, la qualité de vie des patients reste un critère décisif majeur dans leur prise en charge et la décision d'arrêt du traitement au moment approprié en fait intégralement partie. Il ne faut pas poursuivre des traitements lourds responsables de toxicités, d'hospitalisations à répétition, de stress et de fatigue avec un coût non négligeable, ce qui s'apparenterait à la notion d'obstination déraisonnable. Cependant, il ne faut pas mésestimer une chance d'améliorer la survie des patients ou détruire leurs espoirs.

L'objectif de ce travail est de décrire les pratiques de prescription de traitement palliatif des médecins de notre service et d'analyser les facteurs pouvant influencer leur choix lors de la décision d'arrêt ou de poursuite des traitements chez les patients atteints d'un cancer métastatique.

## I-Etat des connaissances

Afin d'appréhender la problématique de l'arrêt des traitements d'un patient suivi pour un cancer, il faut comprendre la complexité de la prise en charge de cette maladie ainsi que tout ce que cela implique au niveau médical, économique et social.

### *A) Epidémiologie*

Depuis de nombreuses années, le cancer, en devenant la première cause de mortalité, est devenu un problème de santé publique majeur. On observe, sur les trente dernières années, une augmentation de son incidence alors que la survie et le pronostic s'améliorent grâce aux progrès des thérapeutiques.

#### a-Incidence

L'incidence du cancer (nombre de nouveaux cas par an) augmente d'année en année, du fait de l'amélioration du dépistage, des méthodes de détections, de l'augmentation de l'exposition aux facteurs de risques et de l'allongement de l'espérance de vie. De plus en plus de personnes ont, ainsi, vu leur vie marquée par cette maladie. Selon l'institut national du cancer (Inca), 2 millions de personnes vivent en France avec un antécédent de cancer et près d'une personne sur deux atteinte d'un cancer a moins de 65 ans.

Pour l'année 2011, on compte 365500 nouveaux cas de cancers : 207000 hommes pour 158500 femmes (InVS). Les cancers les plus fréquents en 2011 sont :

- chez l'homme : le cancer de la prostate est, avec 71 000 nouveaux cas, le cancer le plus fréquent devant le cancer du poumon (27 500 cas) et le cancer colorectal (21 500 cas).

- Chez la femme : le cancer du sein (53 000 nouveaux cas) est le cancer le plus fréquent devant le cancer colorectal (19 000 cas) et le cancer du poumon (12 000 cas).

#### b-Evolution de l'incidence

L'incidence du cancer augmente de façon importante depuis les années 1980 que ce soit chez l'homme ou chez la femme (figure 1). Ceci est expliqué par le vieillissement de la population mais aussi par l'amélioration des techniques de dépistage et de diagnostic.

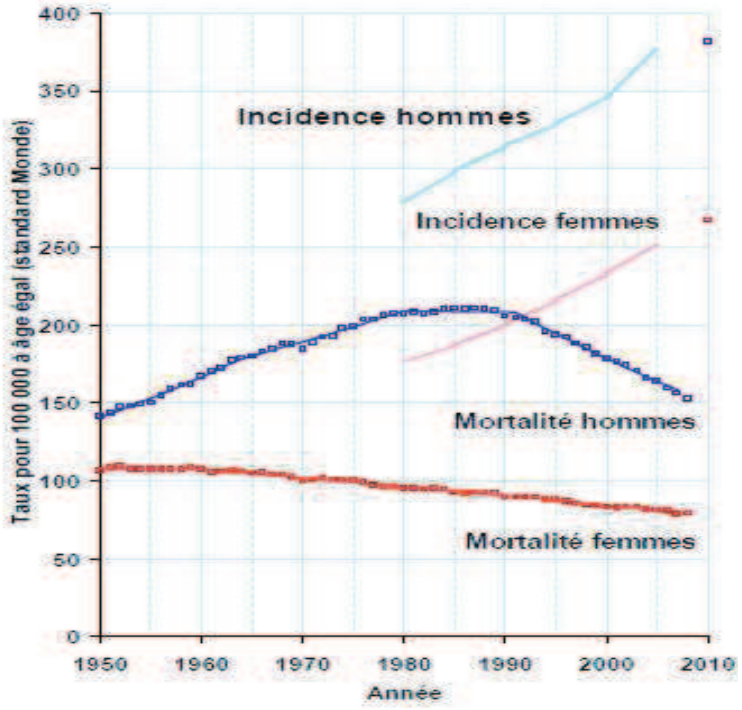
Ainsi, depuis les années 2000, les pouvoirs publics ont mis en place plusieurs campagnes nationales de dépistages. C'est le cas pour :

- Le cancer du sein avec la réalisation d'une mammographie tous les 2 ans chez les femmes de 50 à 74 ans.

- Le cancer colorectal avec la réalisation d'un test Hémoccult (recherche de sang dans les selles) tous les deux ans chez tous patients de 50 à 74 ans.
- Le cancer du col de l'utérus par la réalisation d'un frottis cervical tous les deux ans chez les femmes entre 25 et 65 ans

Chez les hommes l'augmentation de l'incidence est en grande partie liée à l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate. En effet, on note l'augmentation de 60 % des diagnostics de cancer de la prostate sur les 30 dernières années (InVS). Ceci est lié à la généralisation du dosage de PSA en ville alors que l'efficacité d'un tel dépistage reste, encore, très controversée (1).

**Figure 1 : évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer (Inca).**



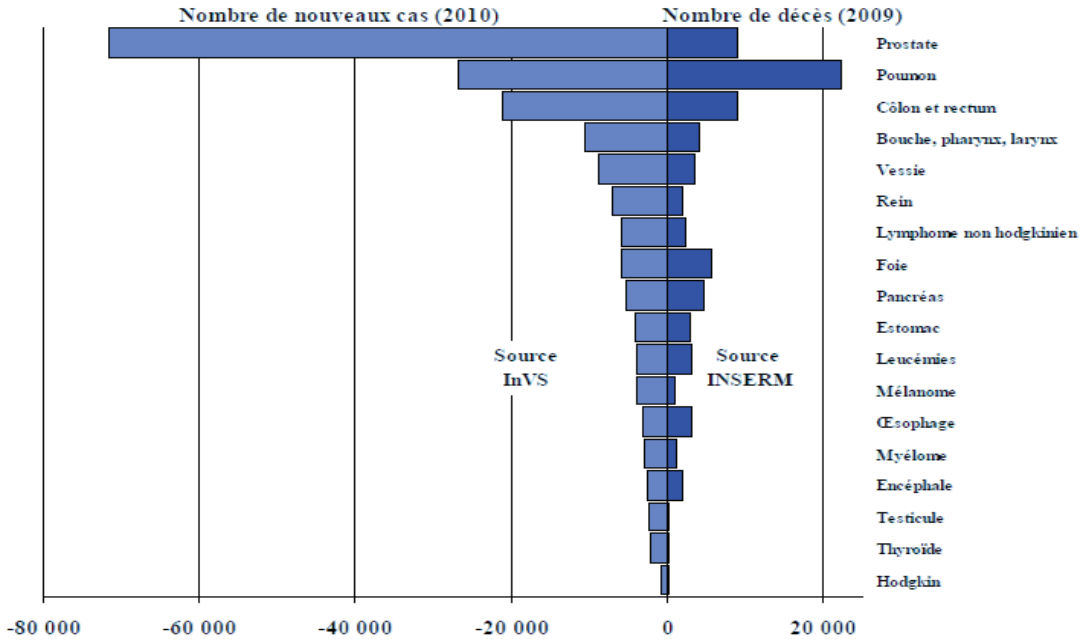

c-Mortalité

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés, le cancer reste une maladie mortelle dans beaucoup de cas.

Selon les données de l'Inca, en 2011, 147 500 décès par cancer ont été recensés : 84 500 hommes et 63 000 femmes.

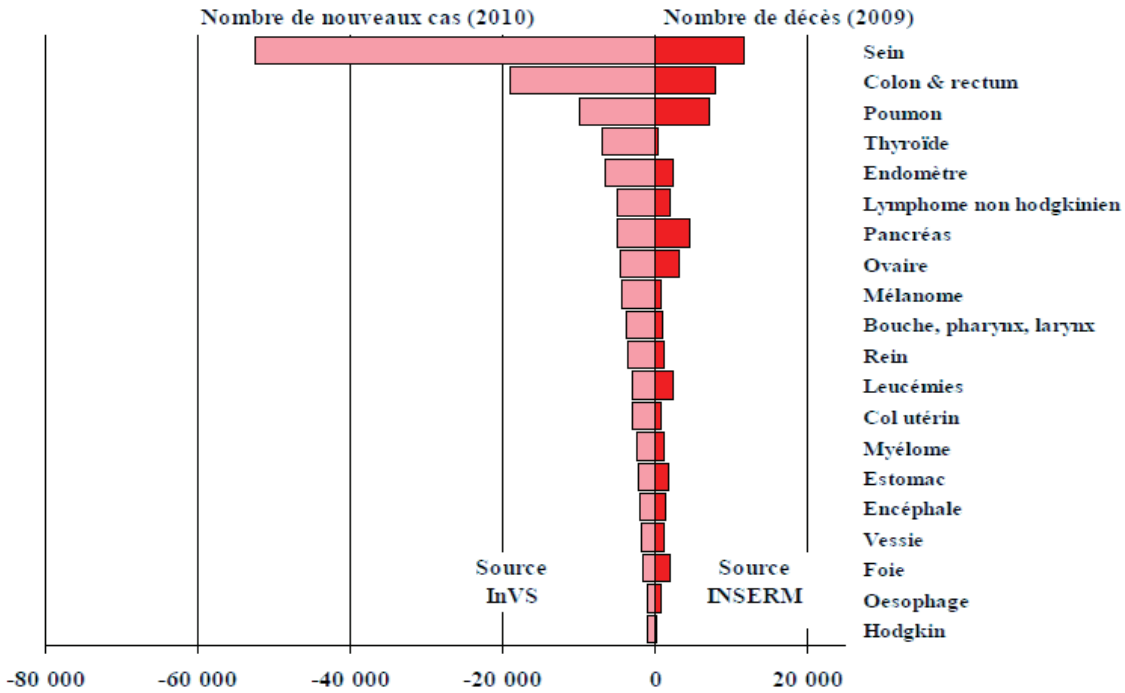
Pour l'homme : le cancer du poumon reste le plus meurtrier (21 000 décès), devant le cancer colorectal (9200 décès) et le cancer de la prostate (8 700 décès) (figure 2).

**Figure 2 : incidence et mortalité par cancer chez l'homme.**




Pour la femme : le cancer du sein est responsable du plus grand nombre de décès, avec 11500 en 2011, devant le cancer colorectal avec 8300 décès puis le cancer du poumon, 8100 décès (figure 3).

**Figure3 : incidence et mortalité par cancer chez la femme.**



A noter, que certains cancers ont une incidence proche de leur mortalité. Par exemple, il y a autant de cancers du poumon diagnostiqués par an que de décès liés à cette pathologie alors qu'il s'agit du troisième cancer le plus fréquent en France. Le même profil est observé pour les cancers du pancréas, du foie et de l'œsophage, ainsi que chez l'homme le cancer de l'estomac et le cancer des ovaires chez la femme. Il s'agit de cancers souvent diagnostiqués à un stade avancé pour lesquels les traitements sont peu efficaces (maladie peu chimio-sensible).

d-Evolution de la mortalité

*-La mortalité globale*

L'incidence et la mortalité ont des courbes évolutives très différentes (figure 1). Alors qu'on observe une augmentation de l'incidence, le taux de mortalité par cancer a diminué sur les 30 dernières années de 17 % chez l'homme et de 8 % chez la femme (Inca).

Cette diminution s'explique par l'amélioration des techniques de dépistage : on diagnostique plus de cancers, mais à des stades encore locorégionaux qui se traitent facilement. De plus l'amélioration des techniques de traitement, que ce soit la chirurgie, la radiothérapie ou les traitements systémiques, a contribué grandement à faire évoluer la mortalité par cancer.

Cependant même si la mortalité globale par cancer a tendance à diminuer, le cancer est depuis 2002 la première cause de décès en France devant les maladies cardiovasculaires (Inserm). Les progrès thérapeutiques majeurs réalisés en cardiologie ont modifié le pronostic de ces pathologies qui se guérissent bien mieux.

*-La mortalité par cancer*

Selon les localisations tumorales, l'amélioration de la mortalité est plus ou moins importante (figure 4 et 5) (2).
La mortalité liée au cancer du poumon chez la femme a augmenté de façon importante alors que chez l'homme, elle commence à diminuer doucement. C'est une conséquence du début plus tardif du tabagisme chez la femme, alors qu'actuellement les hommes diminuent leur consommation.

Au contraire des cancers ORL, où on observe la baisse de la mortalité la plus prononcée sur les dix dernières années : moins 35 %. Cette baisse est expliquée en grande partie par la diminution de l'exposition aux facteurs de risque (tabac et alcool).

Pour le cancer du sein, l'InVS a noté depuis 30 ans le doublement du nombre de cas de cancers du sein diagnostiqués. Ceci correspond à l'amélioration des appareils de mammographie et d'échographie permettant de découvrir des lésions de plus en plus petites. Ainsi, la mise en place de la campagne nationale de dépistage organisée a permis de

réduire de 25 à 30% la mortalité par cancer du sein (3) grâce au diagnostic de cancers de stade précoce qui se traitent bien.

**Figure 4 : évolution de la mortalité des différents cancers chez l'homme.**

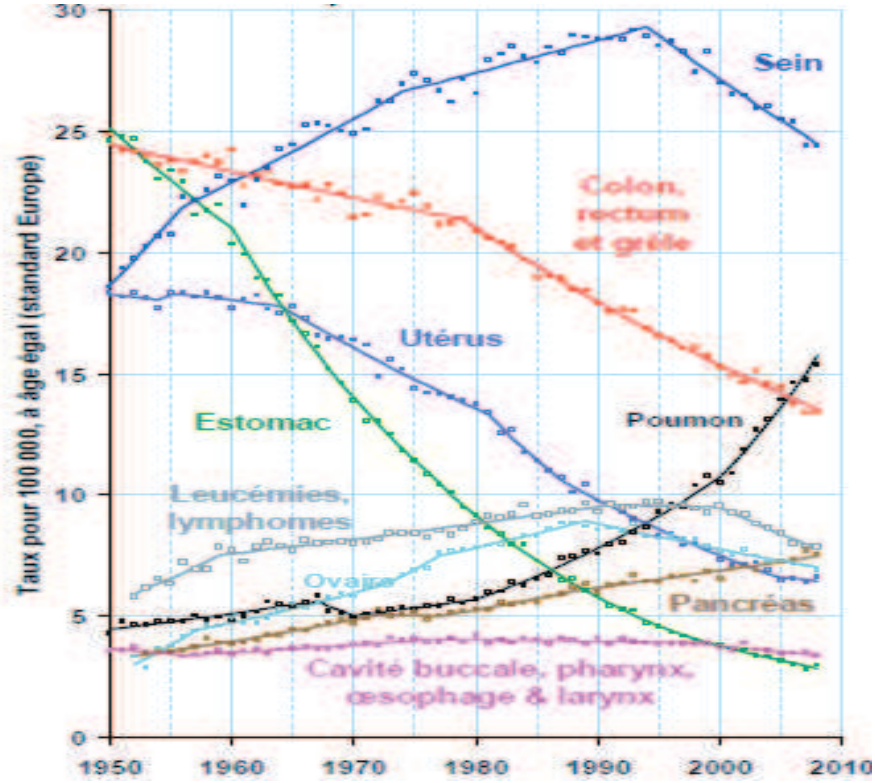
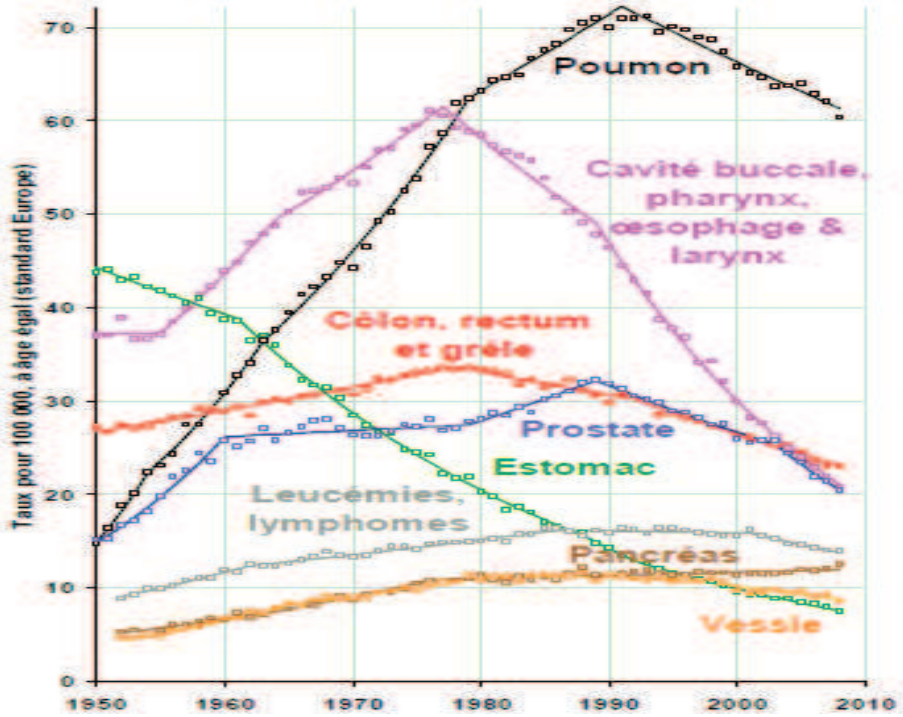



**Figure 5 : évolution de la mortalité par cancer chez la femme.**



Ces données épidémiologiques permettent de réaliser que le cancer est un véritable problème de santé publique avec un nombre croissant de patients. Cependant en parallèle de l'amélioration de la mortalité, on note un changement dans le pronostic de ces maladies.

e-Pronostic et survie

Plusieurs outils de mesure peuvent être utilisés pour préciser la survie et le pronostic du cancer. Leur estimation reste primordiale dans la prise en charge des patients, surtout en phase palliative, afin d'apprécier au mieux les traitements à mettre en place. De plus, ils sont primordiaux dans les essais thérapeutiques pour évaluer l'apport d'une nouvelle molécule.

*-La survie à cinq ans*

En cancérologie, le pronostic est souvent défini par la survie à cinq ans. Il s'agit du pourcentage de patients encore en vie cinq ans après le diagnostic. Celle-ci va différer énormément selon le type de cancer et le stade du cancer.

Les objectifs de traitement vont être différents en fonction des pronostics des patients. Pour ceux présentant un pronostic sombre, les buts seront d'améliorer leur qualité de vie et de contrôler leurs symptômes en limitant les toxicités des traitements. Alors qu'au contraire pour les pathologies curables, le but étant la guérison, le choix des thérapeutiques est moins limité par les toxicités aigues éventuelles.

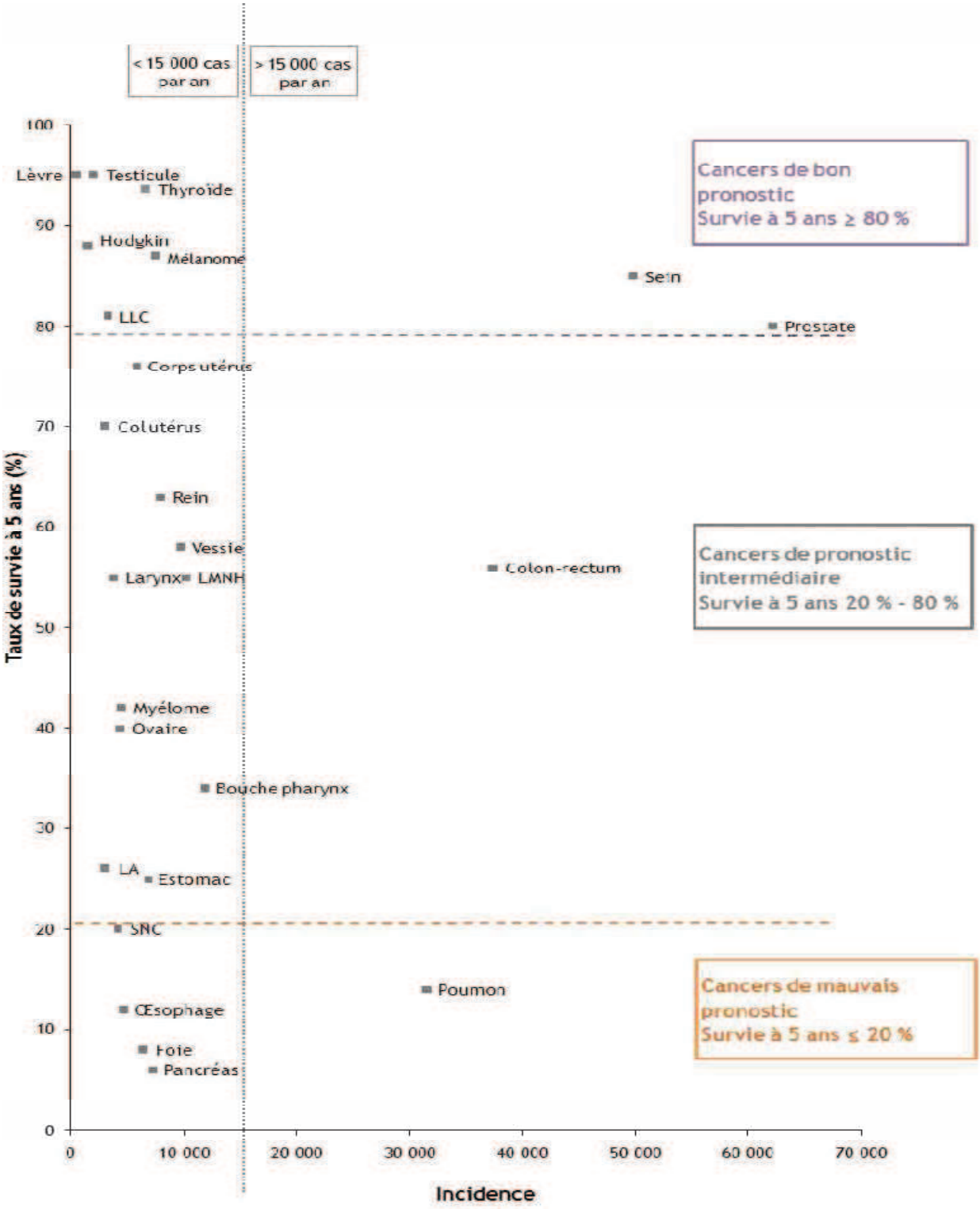
Ainsi les traitements, les séquences thérapeutiques, les buts, les toxicités et les contraintes acceptables vont être différents pour un patient atteint d'un cancer du poumon qui a une survie à 5 ans tous stades confondus de 15 % et celui atteint d'un cancer de la prostate qui lui a une survie à 5 ans de 75%.

La figure 6 permet d'avoir à l'esprit les différentes survies à cinq ans associés aux différents cancers. Elle permet de classer, schématiquement, les maladies en trois catégories :

- les cancers de bon pronostic qui ont un taux de survie à cinq ans supérieur à 80 %,
- les cancers de moyen pronostic avec un taux allant de 20 à 80 %,
- les cancers de mauvais pronostic avec un taux inférieur à 20 %.

Cette notion est primordiale à prendre en compte lors de la prise en charge des patients en oncologie médicale afin de mettre en place dès le début les traitements adaptés à la maladie et préparer le patient et ses proches.

**Figure 6 : survie relative à 5ans des cancers en fonction de leur incidence selon l'Inca.**



*-Médiane de survie*

L'autre notion importante, pour appréhender le pronostic des patients, est la médiane de survie. Cela correspond à la durée de suivi au bout de laquelle la moitié des patients sont décédés.

La médiane de survie va différer d'un cancer à un autre, et pour un cancer donné, elle va varier en fonction du stade de la maladie (tableau 1).

**Tableau 1 : différentes médiane de survie des cancers les plus fréquents**.

| Cancer | Poumon non à petite cellule | Sein | Colorectal | prostate |
|---|---|---|---|---|
| Stade localisé (I) | 5 ans | | | |
| Stade métastatique (IV) | 7 mois | 24 à 36 mois | 28 mois | 36 mois |

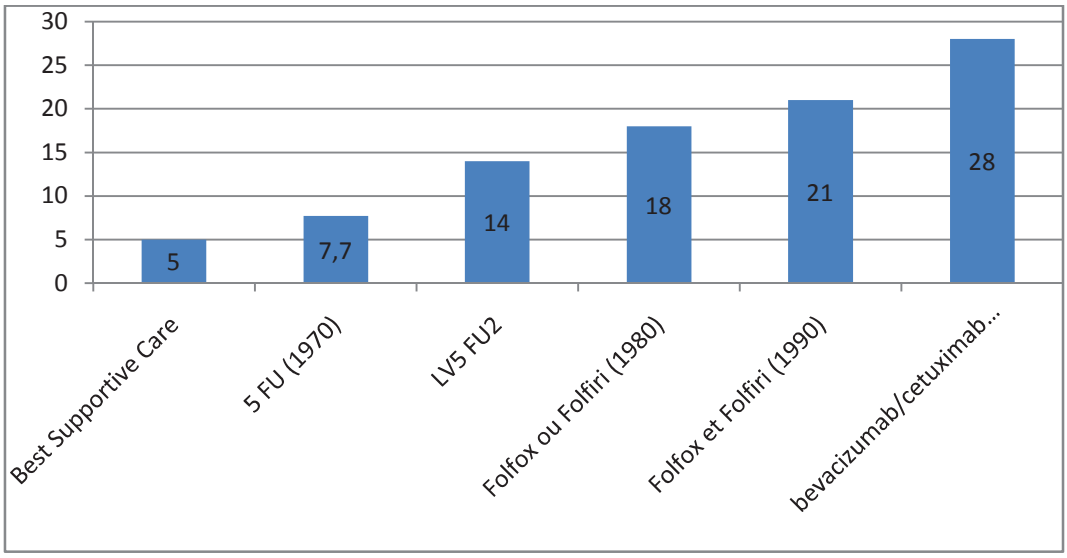
*-Evolution de la médiane de survie*

Depuis plusieurs années, la médiane de survie de différents cancers a tendance à s'améliorer. Ceci est dû à l'amélioration des traitements locorégionaux (chirurgie, radiothérapie), les avancées dans la recherche et la découverte de nouvelles molécules. Depuis 30 ans, le nombre de traitements est en constante augmentation permettant d'accroitre les stratégies thérapeutiques.

Prenons le cas du cancer du colon en phase métastatique (figure 7). Il y a quarante ans, les oncologues n'avaient que le 5-FU à leur disposition : la médiane de survie des patients était alors de 7.7 mois. La première avancée a été l'arrivée dans les années 1980 de l'oxaliplatine et de l'irinotecan permettant d'avoir deux lignes de traitement à disposition : le folfox et le folfiri. La médiane de survie a progressé jusqu'à 21 mois. Actuellement cette dernière est de 28 mois grâce à l'apparition des thérapies ciblées, le cetuximab, le panitumumab et le bévacizumab d'abord puis dernièrement l'aflibercept et le régorafenib. Il existe ainsi de nombreuses associations possibles avec plusieurs lignes thérapeutiques envisageables.

La décision thérapeutique dépend, donc, du pronostic global mais aussi du nombre de traitements possibles.

**Figure 7 : évolution de la médiane de survie du cancer colorectal métastatique.**




*-Survie sans progression et survie sans récidive*

La survie sans progression et la survie sans récidive sont des indicateurs fiables pour estimer l'apport d'une thérapeutique.

La survie sans progression est le délai entre la date de début de traitement (cela peut être aussi le début de la randomisation d'un patient, la date d'opération, date de diagnostic, date de début de la chimiothérapie) et la première progression de la maladie. On l'emploie surtout dans le cadre des maladies métastatiques ou localement évoluées.

La survie sans récidive est le délai entre la date d'obtention d'une rémission et la date de récidive de la maladie.

Ce sont des outils très utilisés dans les essais thérapeutiques. L'obtention d'AMM pour les traitements repose sur l'amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression.

La multiplicité des pathologies et des traitements rendent de plus en plus complexe la prise en charge des patients. Afin de prendre les meilleures décisions thérapeutiques, il est important de comprendre l'histoire naturelle du cancer pour pouvoir adapter au mieux les traitements aux différentes étapes de la maladie.

### *B) Histoire naturelle de la maladie*

Le cancer ne représente pas une maladie homogène mais un ensemble hétérogène de pathologies avec des profils évolutifs différents relevant de prises en charge différentes. A chaque stade de son développement des voies de signalisation vont être mises en jeu et offrir des cibles possibles à de nouvelles thérapeutiques.

#### a-Les étapes de la carcinogenèse

Le développement du cancer est lié à une prolifération incontrôlée de cellules au sein de l'organisme.

La première phase est la transformation d'une cellule normale de l'organisme en cellule cancéreuse : l'initiation. Cela résulte de plusieurs évènements qui créent une instabilité de l'ADN de la cellule aboutissant à des modifications génétiques irréversibles. Les facteurs étiologiques aboutissant à la transformation d'une cellule peuvent être multiples :

- Facteurs exogènes : radiations ionisantes entrainant des cassures double brins, rayonnement ultraviolet provoquant des dimères de pyrimidines, exposition à des carcinogènes chimiques (amiante, arsenic…).
- Facteurs endogènes : stress oxydatif, erreurs spontanées non réparées au niveau de l'ADN.

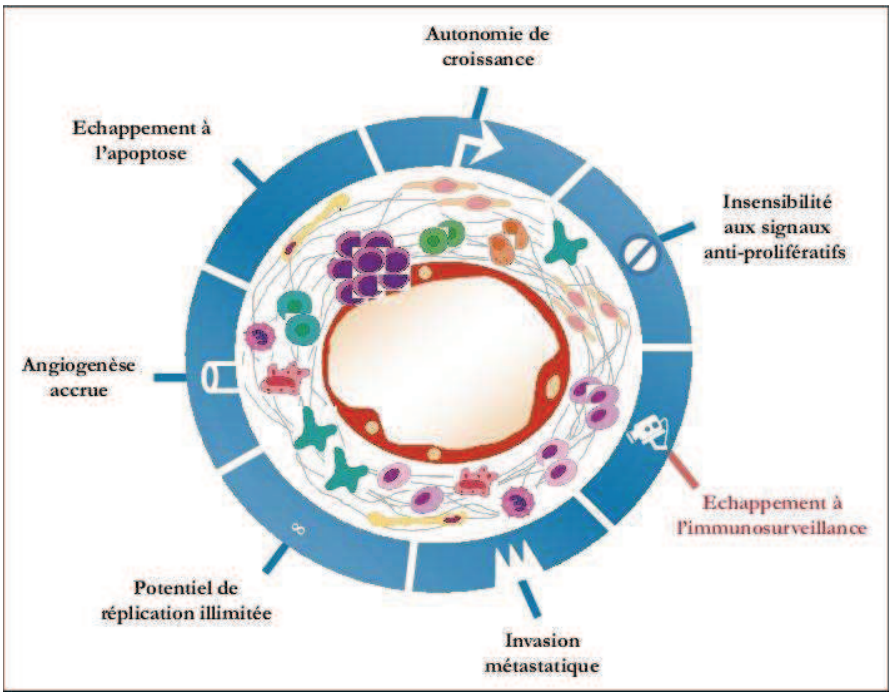
Au sein de la cellule transformée, dite initiée, les altérations génétiques vont toucher des gènes codant pour des protéines impliquées dans : le contrôle de la prolifération cellulaire, le contrôle de l'apoptose, la différenciation cellulaire, la réparation de l'ADN, l'adhésion cellulaire, l'angiogénèse.

Ensuite, la cellule initiée va acquérir de nouvelles capacités et va se multiplier : c'est la promotion. Les cellules filles vont acquérir de nouvelles modifications génétiques et vont proliférer de plus en plus vite pour aboutir à un amas de cellules anormales.

Enfin, en se multipliant les cellules vont acquérir de nouvelles propriétés : invasion des tissus normaux, formation de néo vascularisation (angiogénèse), dissémination métastatique. C'est la phase de progression.

A chaque stade de développement tumoral, l'altération de voies de signalisation va permettre à la cellule d'acquérir les caractéristiques indispensables à la cellule tumorale (4) : initiation de la cancérogénèse, échappement à l'apoptose, adaptation de la cellule à son environnement et développement indépendant aux stimulations extérieurs, progression tumorale, angiogénèse, et acquisition de pouvoir invasif (figure 8).

**Figure 8 : caractéristiques des cellules tumorales (5).**




Depuis le début des années 1990, les chercheurs ont travaillé à identifier les acteurs impliqués dans les voies de signalisation de la carcinogénèse permettant d'isoler des cibles moléculaires thérapeutiques.

b-Classification anatomopathologique

Le cancer peut se développer à partir de n'importe quelle cellule de l'organisme et donc toucher n'importe quel organe.

En fonction du type de cellule à l'origine de la prolifération, on peut différencier plusieurs types de cancer après examen anatomopathologique (tableau 2) : adénocarcinome, cancer épidermoïde, cancer neuroendocrine, sarcome, lymphome, leucémie, tumeur germinale.

**Tableau 2 : Classification histologique des tumeurs.**

| Tissu d'origine | Tumeur bénigne | Tumeur maligne |
|---|---|---|
| Tissu épithélial :<br>- Malpighien<br>- Glandulaire<br>- Urothélial | <br>- Papillome malpighien<br>- Adénome<br>- papillome | <br>- Carcinome épidermoïde<br>- Adénocarcinome<br>- Carcinome urothélial |
| Tissu conjonctif commun :<br>- Fibrocyte | <br>- Fibrome | <br>- Fibrosarcome |
| Tissu conjonctif spécialisé :<br>- Adipeux<br>- Musculaire lisse<br>- Musculaire strié<br>- Vasculaire<br>- Osseux | <br>- Lipome<br>- Léiomyome<br>- Rhabdomyome<br>- Angiome<br>- Ostéome | <br>- Liposarcome<br>- Léiomyosarcome<br>- Rhabdomyosarcome<br>- Angiosarcome<br>- Ostéosarcome |
| Tissu hématopoïetique :<br>- Lymphoïde<br>- Myeloïde | | <br>- Lymphomes<br>- Syndrome myéloproliferatif |
| Tissu nerveux :<br>- Méninge<br>- Tissu de soutien du SNC | <br>- Méningiome bénin<br>- Gliome | <br>- Méningiome malin<br>- Glioblastome |
| Tissu germinal | - Tératome | - Tératocarcinome |
| Tissu mélanique | - Naevus | - Mélanome |

c-Histoire naturelle du cancer

Les différentes étapes du développement d'un cancer représentent différents stades cliniques.

Le stade précancéreux est la phase de transformation d'une cellule normale et de son expansion clonale. Cela correspond à la phase d'initiation.

La multiplication des cellules aboutie à une masse tumorale cliniquement détectable pendant la promotion. C'est le carcinome in situ.

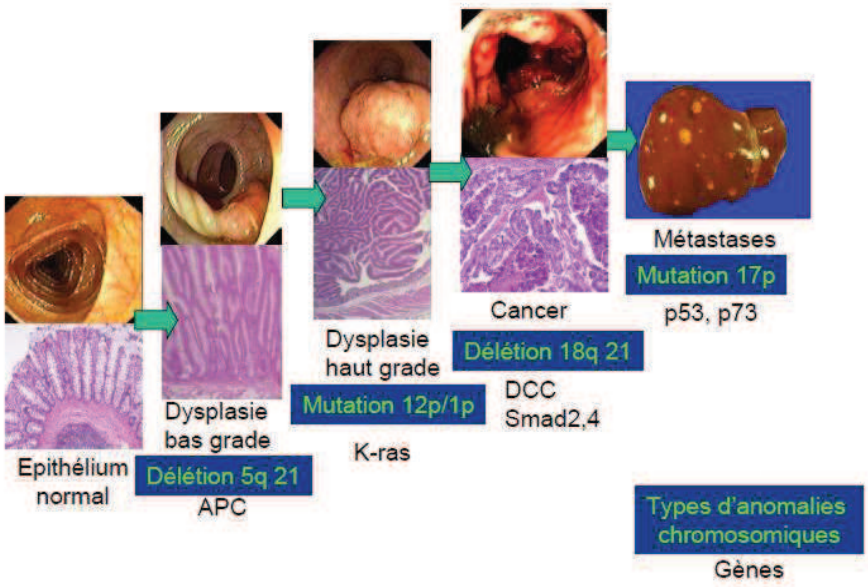
Durant la progression, il y a invasion locorégional par le tissu cancéreux. Cela correspond à l'apparition d'un carcinome invasif.

Enfin, il y a dissémination des cellules cancéreuses à distance du foyer tumoral initial et la formation de foyers tumoraux secondaires : c'est la phase métastatique.

Par exemple dans le cancer colorectal (figure 9), le point de départ est la muqueuse tapissant l'intérieur du colo-rectum. Il va se développer tout d'abord une lésion précancéreuse, bénigne, due à une prolifération de cellules de la muqueuse colorectale appeler adénome. Il se présente visuellement comme un polype, pédiculé ou sessile. La prévalence de l'adénome dans la population est très fréquente : de 7% à 45 ans jusqu'à 33% à 74 ans. La phase suivante est la transformation cancéreuse de l'adénome en carcinome in

situ avec un développement d'abord dans la paroi de l'intestin. Le risque de cancérisation d'un adénome est plus élevé si le nombre d'adénome est supérieur à 3, si sa taille est supérieure à 1 cm, ou s'il possède un contingent villeux supérieur à 25%. Puis les cellules cancéreuses migrent en dehors de la muqueuse, c'est la phase invasive. Elles vont gagner les ganglions lymphatiques (disposés le long d'un vaisseau lymphatique) pendant la phase locorégionale. Puis elles vont essaimer dans l'ensemble de l'organisme avec invasion de différents organes (foie, poumon, péritoine) : phase métastatique.
Chaque étape est caractérisée par l'apparition de nouvelles anomalies moléculaires.

**Figure 9 : carcinogénèse colique selon le modèle de Vogelstein.**




Les phases de développement du cancer (cancer in situ, invasif, métastatique) vont correspondre à des stades cliniques de prise en charge différente.

d-Définition des stades

La classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) permet de grouper les patients selon l'extension anatomique de leur maladie.
Elle a pour but :

- d'évaluer le pronostic,
- de guider l'indication thérapeutique,
- de comparer les résultats de différents protocoles thérapeutiques.

Pour chaque tumeur, un système de classification a été élaboré en fonction des trois critères qualifiant l'évolution de la maladie :

- T = taille de la tumeur primaire,
- N = atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques (nodes en anglais),

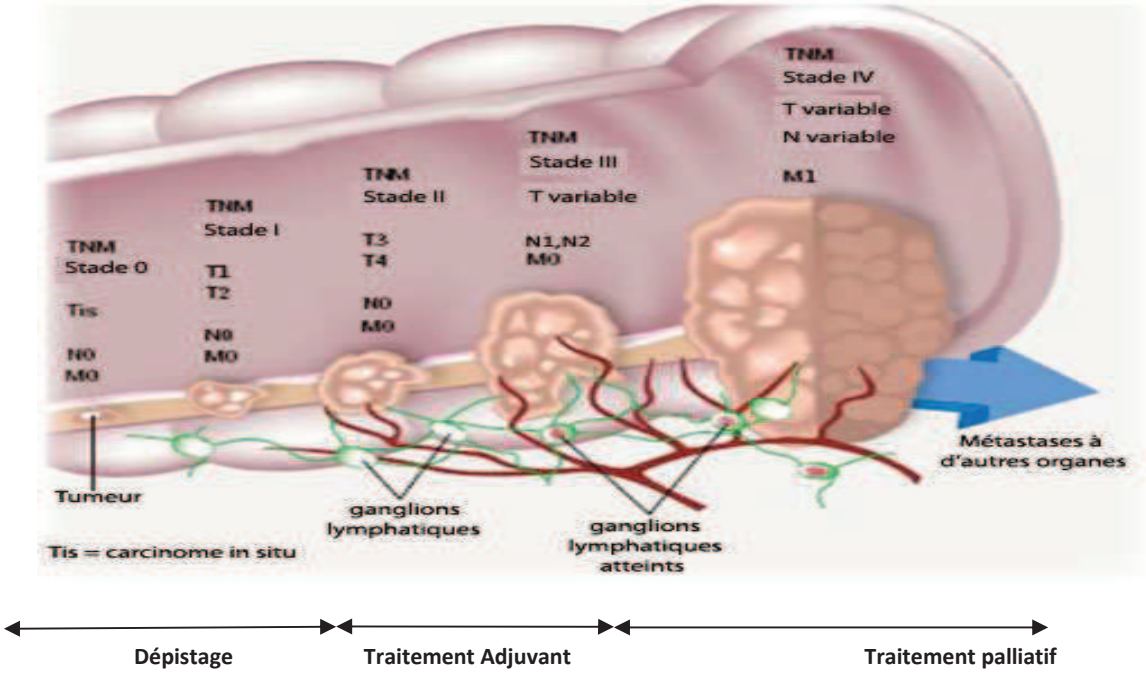
- M = présence éventuelle de métastases.

Le regroupement des trois codes définit les stades. La classification TNM est établie avant tout traitement, elle est alors désignée par le sigle « cTNM » (c pour clinical). La classification anatomo-pathologique ou pTNM (p pour pathological) englobe en plus les informations obtenues par l'examen pathologique de la tumeur primaire et des ganglions, après intervention chirurgicale.

A partir de là, il est possible d'identifier des stades tumoraux. Le stade I correspond aux cancers avec une extension uniquement local et peu importante, le stade II à une extension locale plus importante, le stade III à une dissémination locorégionale avec atteinte ganglionnaire et enfin le stade IV à un développement métastatique.
L'identification du stade au moment de la prise en charge d'un patient est très importante puisque les traitements d'une part et le pronostic d'autre part en dépendent.

Dans le cancer colique (figure 10) : les tumeurs de stade I (soit T1 ou 2 N0 M0) ont une survie à 5 ans de 94% alors que les stades IV (soit T1, 2, 3,4 N 0, 1,2 M1) de 5%. Lors de la prise en charge de ces deux stades tumoraux, les questions et les réflexions abordées seront totalement différentes.

**Figure 10 : les stades du cancer colorectal selon le NCI.**




Depuis quelques années, avec la meilleure compréhension des voies de signalisation mises en jeu dans la carcinogénèse, de nouveaux traitements apparaissent ciblant plus précisément la cellule tumorale. Les oncologues ont ainsi à leur disposition de plus en plus

de traitements multipliant les choix thérapeutiques face aux malades avec pour conséquence, quelque fois, de différer le moment d'arrêt des traitements.

### *C) Arsenal thérapeutique*

Les progrès faits dans la prise en charge des patients en oncologie sont, en partie, liés à l'augmentation des possibilités thérapeutiques. Les oncologues ont à leur disposition différents traitements aux profils de tolérance distincts. L'arsenal thérapeutique se développe et associe :

- La chimiothérapie
- Les thérapies ciblées
- L'hormonothérapie
- Les soins de support

#### a-La chimiothérapie

*-Définition*

La chimiothérapie est un traitement systémique cytotoxique. Son but est de détruire les cellules tumorales en s'attaquant aux différentes étapes du cycle cellulaire. C'est un traitement non spécifique qui touche, donc, toutes les cellules en division : les cellules cancéreuses sont plus touchées que les autres car elles se développent plus rapidement.

Le nombre de patients traités par chimiothérapie a augmenté de 24 % entre 2005 et 2009 (Inca). La chimiothérapie reste à ce jour le traitement anti tumoral le plus utilisé.

*-Développement des chimiothérapies*

Au fil des années le nombre de chimiothérapies mis à disposition des oncologues a beaucoup augmenté (tableau 3).

Les premières molécules découvertes furent les agents alkylants avec les moutardes à l'azote en 1917. Puis à partir de 1950, les essais sur les chimiothérapies vont se multiplier pour aboutir à l'ère thérapeutique d'aujourd'hui.

**Tableau 3 : Evolution des traitements au fil des années.**

| 1953 | 1956 | 1970 | 1980 à 1990 | 2000 à 2013 |
|---|---|---|---|---|
| -Méthotrexate | -5-FU<br><br>-Guérison des choriocarcinomes par le Méthotrexate | -Alcaloide de la pervanche<br><br>-Procarbazine<br><br>-Cisplatine<br><br>-Anthracycline<br><br>-Développement des protocoles de poly-chimiothérapie | -Développement des essais permettant de valider les stratégies thérapeutiques actuelles<br><br>-Développement de molécule moins toxique : Epirubicine, Carboplatine<br><br>-Nouvelle classe thérapeutique : taxane, inhibiteur topoisomérase | -Découverte et développement des thérapies ciblées : Imatinib, Bevacizumab, Cétuximab, … |

*-Modes d'action et classe thérapeutique*

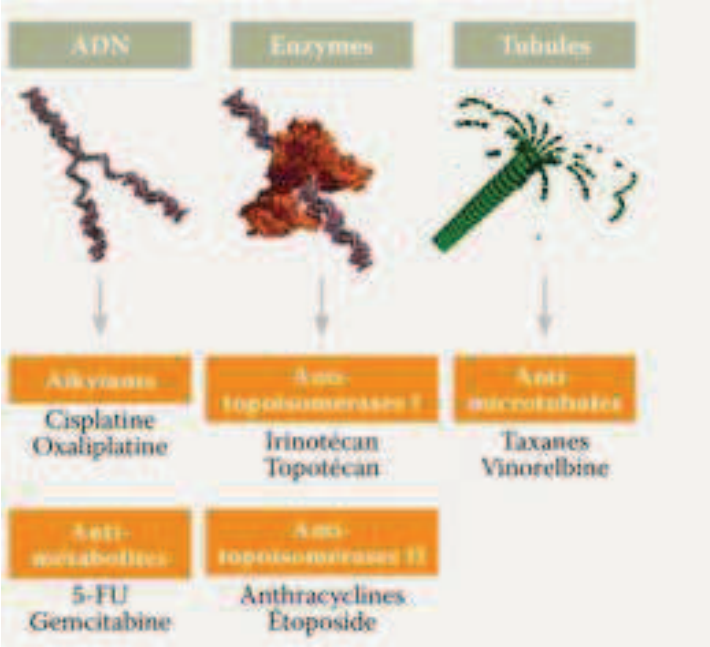
Les chimiothérapies détruisent les cellules en division en s'attaquant à la machine de division (ADN, microtubule) (6). En fonction du niveau d'action des molécules, on différencie trois classes thérapeutiques (figure 11) :

- Les chimiothérapies avec une action directe sur l'ADN. Ce sont les agents alkylants (cyclophosphamide, cisplatine, l'oxaliplatine et le carboplatine), les inhibiteurs de la topo-isomérase (irinotécanet le topotecan, etoposide et anthracycline) et les agents scindants (bleomycine).

- Les chimiothérapies avec une action indirecte sur l'ADN. Elles inhibent la synthèse d'ADN : ce sont les anti-foliques (pemetrexed et le méthotrexate), les anti-puriques (fludarabine) et les anti-pyrimidiques (fluorouracile (5FU) et la gemcitabine).

- Les chimiothérapies avec une action en aval de la synthèse d'ADN en interagissant avec les tubulines nécessaires à la mitose. Ce sont les poisons du fuseau avec les vinca-alcaloides (vinorelbine et la vincristine) et les taxanes (docetaxel et le placlitaxel).

**Figure 11 : Cibles des chimiothérapies (7).**




L'inconvénient majeur de la chimiothérapie est sa toxicité. C'est le facteur essentiel limitant l'utilisation de ces traitements.

*-Toxicité*

Les chimiothérapies s'attaquent de façon non sélective aux cellules avec une croissance rapide qu'elles soient tumorales ou non. Leurs toxicités sont liées à leurs actions sur les cellules saines de l'organisme. Les effets secondaires aigus font partie des problèmes quotidiens en oncologie médicale car c'est une des causes d'arrêt de traitement et d'altération de la qualité de vie des patients.

On différencie plusieurs types de toxicité :

- les toxicités communes à toutes les classes de chimiothérapie et celles spécifiques d'une classe,
- les toxicités aigües et tardives.

Les toxicités communes sont celles qui touchent les organes avec des cellules à développement rapide. Afin d'homogénéiser le langage entre les différents thérapeutes, l'Organisation Mondiale de la Santé a publié des tables de toxicité allant du grade 0 (pas de toxicité) au grade 4 (toxicité potentiellement mortelle) (tableau 4).

**Tableau 4 : grade des toxicités les plus fréquemment observées selon l'OMS.**

| Organes atteints | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| Toxicité hématologiques :<br>- Hémoglobine (g/dl)<br>- Leucocytes (10^9/l)<br>- Plaquettes (10^9/l) | <br>> 11<br>> 4<br>> 100 | <br>9.5 à 10.9<br>3 à 3.9<br>75 à 99 | <br>8 à9.4<br>2 à 2.9<br>50 à 74 | <br>6.5 à7.9<br>1 à 1.9<br>25 à 49 | <br>< 6.5<br>< 1<br>< 25 |
| Muqueuse buccale | Pas de modification | érythème | Ulcère, possibilité de manger solide | Ulcère avec nécessité d'un régime hydrique | Alimentation impossible |
| Tractus digestif :<br>- Nausée et vomissement<br>- Diarrhée | <br>-Aucun<br>-Aucun | <br>-Nausées, perte d'appétit<br>-Passagère, <2/J | <br>-Vomissements transitoires, 2 à 5/24h<br>-Tolérable >2/J | <br>-Vomissements nécessitants un traitement<br>-Intolérable nécessitant un traitement | <br>-Vomissement incoercibles<br>-Déshydratation diarrhée hémorragique |
| Système nerveux périphérique | Pas de signe de neuropathie | Paresthésie | Paresthésie sévère et/ou faiblesse musculaire légère | Paresthésie intolérable et/ou perte motrice marquée | Paralysie |
| Système pileux | Pas de perte de cheveux | Perte minime | Alopécie modéré en plaque | Alopécie complète mais réversible | Alopécie irréversible |
| Système cutané | Pas de modification | Erythème | Desquamation sèche, prurit | Desquamation humide, ulcération | Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale |

En plus de ces effets secondaires possibles, chaque classe de chimiothérapie présente des toxicités spécifiques. Il est important de les connaître afin de les prévenir et d'amoindrir au maximum les conséquences des traitements sur la qualité de vie des patients.

Pour certaine chimiothérapie, il existe des facteurs prédictifs de toxicités. Pour le 5-FU, par exemple, en cas de déficit constitutionnel en Dihydro-Pyrimidine Déshydrogénase (enzyme nécessaire au métabolisme de la chimiothérapie), les toxicités sont majorées et l'utilisation de ce médicament aux doses habituelles est dangereuse.

La chimiothérapie est potentiellement toxique. Afin de bien mener ce traitement, il faut prendre en compte le patient dans son ensemble. Chercher des facteurs de risque de mauvaise tolérance (jeune femme, antécédent de mal des transports, résection digestive étendu, antécédent de toxicité hématologique…) est un point essentiel. Chaque toxicité, même minime, peut compromettre le déroulement du traitement et avoir de lourdes conséquences sur la qualité de vie du patient.

*-Chimio-sensibilité*

Les tumeurs ne répondent pas toutes de la même façon aux traitements par chimiothérapie. On distingue trois profils évolutifs :

- Les tumeurs dites très chimio-sensibles vont avoir une réponse rapide et complète au traitement. Il s'agit des tumeurs très proliférantes : leucémie, tumeurs testiculaires.
- Les tumeurs dites chimio-réfractaires ne vont jamais répondre à la chimiothérapie : c'est le cas du cancer du rein ou de la thyroïde.
- Entre les deux, il y a des tumeurs qui sont chimio-sensibles au départ puis qui, au fil des traitements, vont devenir résistantes. C'est le cas pour la majorité des cancers : sein, colon…

Savoir dans quel profil évolutif se classe la maladie de son patient est important pour ne pas multiplier des traitements toxiques inutiles. Les recherches actuelles essayent d'identifier des facteurs moléculaires prédictifs de réponse à la chimiothérapie afin de proposer des traitements personnalisés aux patients.

Depuis les années 2000, grâce à la meilleure connaissance des voies de signalisation cellulaire, on a vu apparaitre une nouvelle classe thérapeutique : les thérapies ciblées.

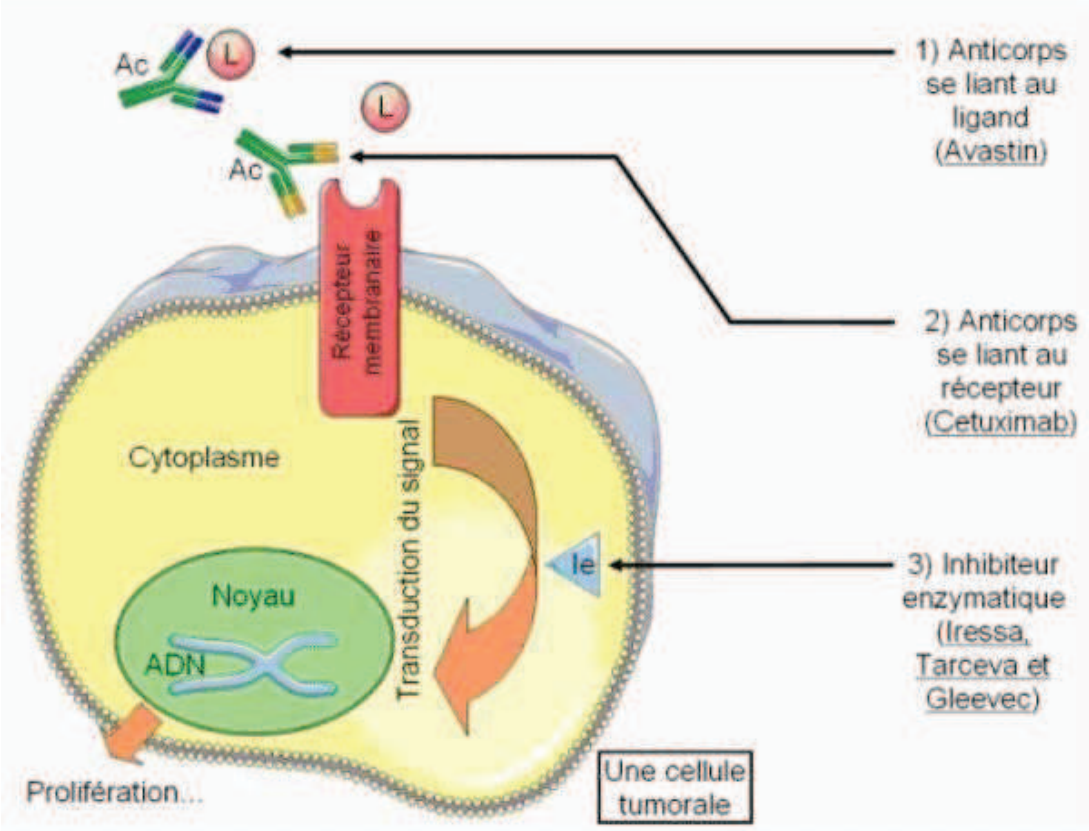
b-Les thérapies ciblées

*-Définition*

A la différence de la chimiothérapie, qui reste la pierre angulaire du traitement, les thérapies ciblées vont bloquer une voie de signalisation impliquée dans la prolifération cellulaire, l'angiogénèse ou la dissémination métastatique.

Elles vont bloquer la cascade enzymatique produite par la liaison d'un ligand à son récepteur en interagissant à différents niveaux. Il existe, ainsi, plusieurs cibles potentielles (figure 12).

**Figure 12 : Schématisation des différents modes d'action des thérapies ciblées (d'après Dr Bleichner).**




*-Différentes classes*

En fonction de la cible des molécules et de leur nature on va distinguer plusieurs classes de thérapies ciblées (figure 13) :

- Les anticorps monoclonaux anti-EGFR qui empêchent la liaison de l'EGF à son récepteur l'EGF-R (HER1). Cette liaison entraine normalement une cascade enzymatique aboutissant à la prolifération de la cellule qui est, avec ce traitement, inhibée.
  Il s'agit du cetuximab (anticorps chimérique homme-souris) et du panitumumab (anticorps humanisé).

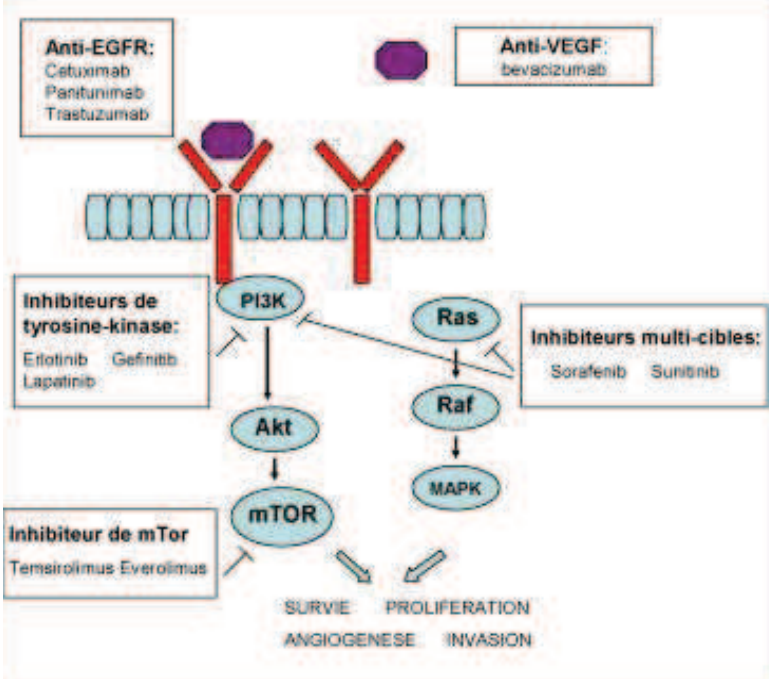
- Les anticorps monoclonaux anti-HER 2 qui empêchent la liaison du ligand HER à son récepteur HER. Il existe 2 principales molécules : le trastuzumab qui cible HER2, le pertuzumab qui cible HER1 HER3 et HER4 et le T-DM1 (chimiothérapie couplée à une molécule de traztuzumab).

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase vont inhiber la fonction tyrosine kinase des récepteurs présents à la surface des cellules tumorales En fonction du récepteur

auquel ils se lient, on distingue différentes classes : les anti-EGFR (imatinib, erlotinib et gefitinib), les anti-HER2 (lapatinib) et les anti-VEGFR qui font partie de la famille des anti-angiogénique.

- Les inhibiteurs de la voie m-TOR agissent sur la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR. Il s'agit du temsirolimus et de l'everolimus.
- Les anti-angiogéniques sont l'ensemble des molécules qui vont avoir pour cible la voie de signalisation qui aboutit à la synthèse de néo-vaisseaux par la tumeur : bevacizumab, sorafenib, sunitinib, aflibercept.

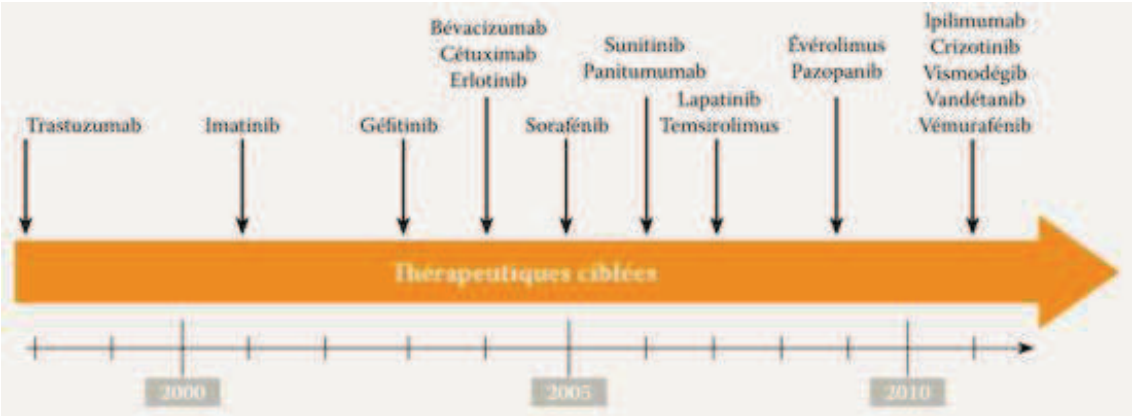
**Figure 13 : les différentes classes de thérapies ciblées.**




*-Développement des thérapies ciblées*

Depuis les années 2000, le nombre de thérapies ciblées mises à disposition des oncologues augmentent de plus en plus (figure 14).

**Figure 14 : chronologie des thérapeutiques ciblées mises sur le marché (7).**




Même s'il s'agit de molécules qui ciblent plus précisément des anomalies de la cellule tumorale, ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires. Au contraire, depuis leur utilisation de plus en plus large, les oncologues ont vu apparaitre des nouveaux profils de toxicités considérablement différents de ceux de la chimiothérapie. Ils ont dus apprendre à les contrôler afin de minimiser leur conséquence sur la qualité de vie du patient.

*-Toxicités des thérapies ciblées*

Leur toxicité est liée au fait que les molécules que ciblent les différentes thérapies ciblées, peuvent être présentes sur d'autres cellules de l'organisme (peau, système hypothalamo-hypophysaire…).

De façon générale, le principal risque des anticorps monoclonaux est la réaction immuno-allergique lors des premières injections surtout s'il s'agit d'anticorps d'origine murine.

Chaque anticorps a une toxicité propre :

- pour les anticorps anti EGFR (cetuximab, panitumumab), c'est une toxicité cutanée et oculaire qui, non prise en charge correctement, peut aller de la simple sécheresse cutanée aux fissures avec des répercussions sur la qualité de vie importante.

- Pour les anticorps anti HER2 (traztuzumab), il s'agit essentiellement d'une toxicité cardiaque réversible à l'arrêt du traitement.

- Les inhibiteur des tyrosines kinases ont des toxicités plus diverses. Ils peuvent entrainer à des degrés divers : asthénie, nausée, vomissement, toxicité hématologique, cutanée risque thromboembolique.

- Les inhibiteurs de la voie mTor ont une toxicité métabolique : dyslipidémie, dysthyroïdie. Mais leur principal risque est la pneumopathie immunologique.

- Les anti-angiogéniques agissent sur des molécules contrôlant la vascularisation systémique. Il existe, donc, une toxicité cardiovasculaire qu'il faut surveiller à chaque perfusion (HTA, protéinurie). Leur utilisation doit toujours être réfléchie car ils exposent à des défauts de cicatrisation, de perforation digestive, et de problèmes hémorragiques. Ils doivent être arrêtés 4 à 6 semaines avant tout geste opératoire.

Même si les thérapies ciblées semblent être le traitement révolutionnaire de ces dernières années, elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires qui peuvent avoir de lourdes répercussions dans la vie des patients.

### c-L'hormonothérapie

Lorsque la tumeur exprime à sa surface des récepteurs hormonaux, une alternative thérapeutique est l'hormonothérapie. Il s'agit, en fait, de la première forme de thérapie ciblée puisque ce traitement est dirigé contre les voies de signalisations spécifiques mises en jeu dans la croissance tumorale des tumeurs dites hormono-sensibles (cancer du sein, de la prostate).
Leur but est d'arrêter toutes secrétions hormonales par l'organisme pour empêcher la croissance tumorale.

Il existe deux principales indications de l'hormonothérapie :

- Le cancer du sein exprimant à sa surface des récepteurs hormonaux (aux estrogènes ou à la progestérone). Le traitement a pour but d'inhiber la synthèse de ces hormones pour bloquer la croissance tumorale.

- Le cancer de prostate dont la croissance est stimulé par la testostérone. Le but de l'hormonothérapie est de bloquer cette stimulation.

Souvent sous-estimées, l'hormonothérapie a des conséquences importantes. La principale est la castration chimique. Les effets secondaires communs sont donc la baisse de la libido, l'asthénie, les bouffées de chaleur, l'ostéoporose et l'impuissance chez l'homme.

Ce ne sont pas des effets dangereux pour les patients, cependant ils altèrent de façon importante leur qualité de vie. Ces traitements sont administrés au long cours dès qu'une tumeur est hormono-sensible. Les effets secondaires se manifestent le plus souvent après de longues périodes d'utilisation. Les oncologues sous-estiment probablement les répercussions de ces traitements sur la qualité de vie de leur patient.

Avec les thérapies ciblées et la chimiothérapie, les effets secondaires aigus sont limitants avec de lourdes conséquences sur la vie des patients. Avec l'hormonothérapie, les effets ne sont pas visibles tout de suite et peu importants en comparaison de ceux des autres traitements. En fin de vie, l'arrêt de l'hormonothérapie est très rarement discuté du fait de leur toxicité moindre et de leur mode d'administration (injection tous les mois, comprimé).

d-Soins de support

Avec l'augmentation du nombre de thérapeutiques possible, il ne faut pas perdre de vue l'essentiel : le patient. En effet, les traitements et la maladie elle-même peuvent altérer de façon importante la qualité de vie en ayant des répercussions variées : fatigue, essoufflement, effets secondaires, douleur, amaigrissement, désocialisation, trouble psychologique, anorexie… Depuis plusieurs années, se développe en parallèle des traitements spécifiques et des soins palliatifs une nouvelle discipline : les soins de support (8).

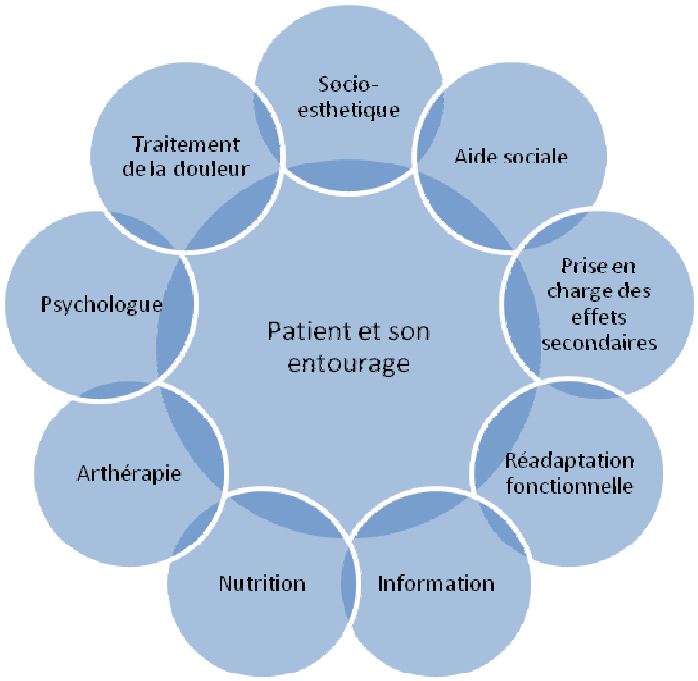
Ils font, désormais, partie intégrante de l'arsenal thérapeutique car on ne peut plus traiter un patient sans s'assurer de préserver sa qualité de vie. Cette notion, que nous développerons plus tard, est devenue essentielle dans la gestion des traitements palliatifs.

*-Historique et définition*

Ce n'est pas une nouvelle discipline mais plus un nouveau mode de réflexion fait autour des soins d'accompagnement du patient depuis les années 1980. Un texte fondateur a été publié en juin 2003 par un groupe national d'experts indépendants avec pour but de mettre au point une coordination des soins de support dans les établissements de lutte contre le cancer.
Ainsi le 22 février 2005, la circulaire DHOS/SDO/2005/101 de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (8), a permis de définir les soins de support comme l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a.

Les buts des soins de support sont donc multiples : améliorer la qualité de vie, assurer une continuité et une globalité des soins et combattre les effets secondaires.
C'est un ensemble de compétences médicales, paramédicales et sociales (figure 15) mis au service du patient et de sa famille pour une prise en charge globale, continu et pluridisciplinaire tout au long de sa maladie. Les soins de support concernent de multiples domaines aussi divers que : la prise en charge des effets secondaires des traitements, le traitement de la douleur, la prise en charge psychologique, la prise en charge sociale, la nutrition ou la rééducation et la réadaptation à l'effort.

**Figure 15 : champs d'action des soins de supports.**




*-Prise en charge des effets secondaires des traitements spécifiques*

Un des buts essentiels des soins de support est la prise en charge des effets secondaires des traitements. En effet, même si les possibilités thérapeutiques sont de plus en plus importantes, si un traitement est mal toléré par un patient, il sera arrêté. Pour qu'une chimiothérapie soit bien acceptée, il faut qu'elle n'ait pas de répercussion majeure sur la qualité de vie. Ainsi les prises en charges des effets secondaires sont codifiées grâce aux recommandations des sociétés savantes.

Par exemple, la prise en charge des nausées et des vomissements chimio-induits est aujourd'hui indispensable. Les moyens à notre disposition sont tellement importants qu'un patient ne doit plus présenter de tels effets secondaires. En 30ans, sont apparus 4 molécules indispensables pour les combattre: le métoclopramide en 1970, les neuroleptiques en 1978, puis les sétrons en 1990 et au début des années 2000, l'aprépitant.

Les autres effets secondaires bénéficiant de traitement bien établis sont par exemple : la prise en charge de l'anémie par les EPO et la supplémentation martiale, la prise en charge des neutropénie par l'utilisation de GCSF, l'utilisation de vernis pour la toxicité unguéale.

*-Prise en charge de la douleur*

L'autre volet important des soins de support est la prise en charge de la douleur. En effet ce symptôme peut avoir des conséquences importantes sur la vie du patient : dépression, anorexie, désocialisation.
En plus des traitements antalgiques classiques (les différents paliers de l'OMS), il existe d'autres molécules à associer pour mieux soulager les différents types de douleurs (nociceptive, mécanique).

*-Prise en charge nutritionnelle*

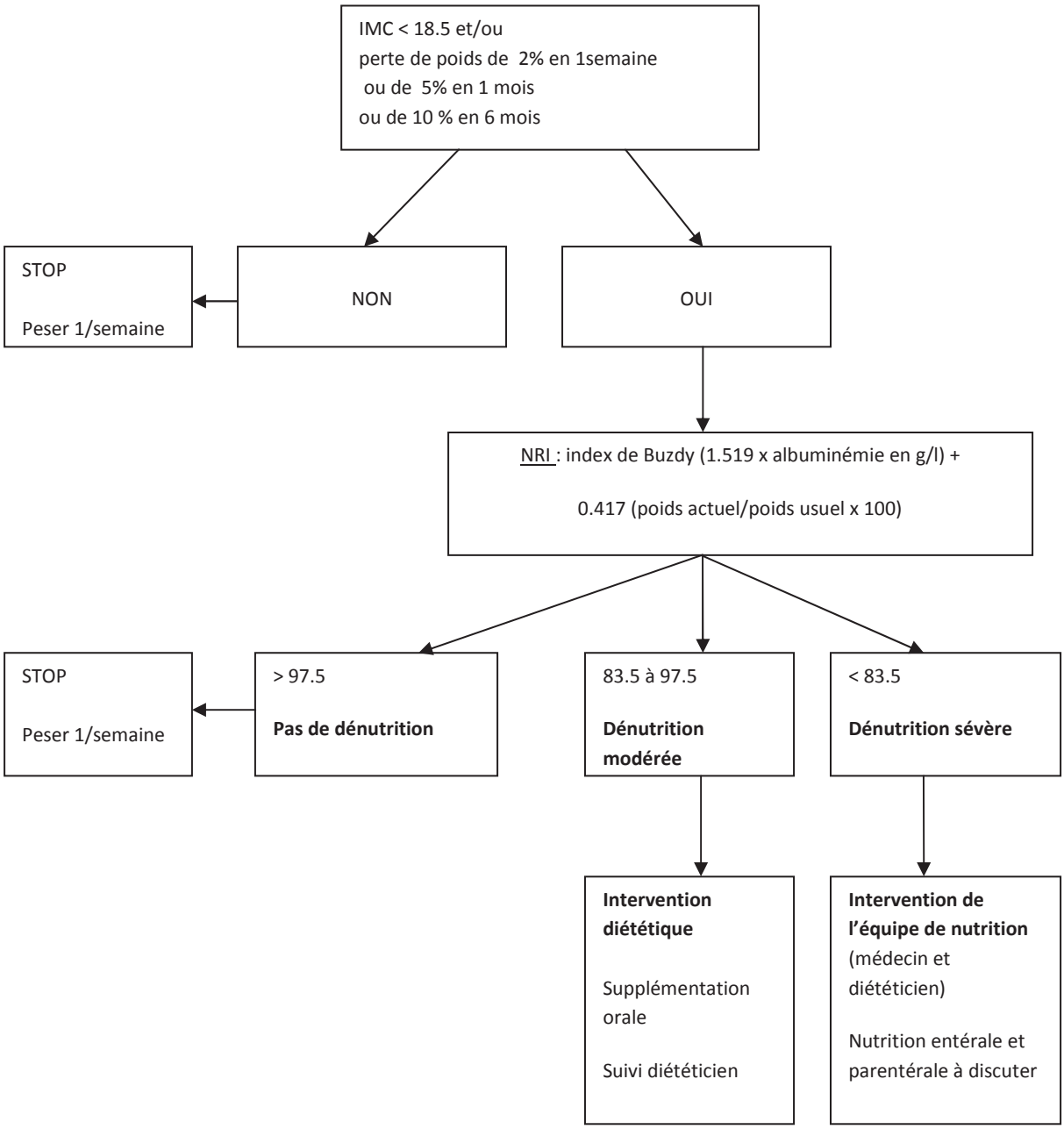
Chez les patients suivis pour un cancer, le risque de dénutrition est accru. Les causes sont multiples : défaut d'apport lié à une perte d'appétit secondaire aux traitements, modification du métabolisme lié à la maladie, dépression.
La dénutrition a de graves conséquences :

- des effets délétères sur les traitements (9). Chez les patients dénutris on note une toxicité accrue, une progression tumorale plus rapide et des complications post opératoires plus fréquentes.
- Un risque d'infection nosocomiale accru (10).

La prise en charge de la dénutrition en cancérologie est donc indispensable.

La première étape est de reconnaitre une dénutrition et de la grader selon le pourcentage de perte de poids, l'albuminémie et l'IMC. Il existe un score composite, le NRI, qui permet de coter la dénutrition et ainsi d'adapter sa prise en charge.
Ensuite le soutien nutritif doit être adapté à la gravité du diagnostic et peut se faire sous forme de simple conseil d'enrichissement, de compléments nutritif oraux, de nutrition entérale ou de nutrition parentérale par voie veineuse (figure 16).

**Figure 16 : Stratégie de prise en charge de la dénutrition selon le plan national de dénutrition de 2003.**




Pour éviter toutes les complications, chaque patient doit être vu par un diététicien au moment du diagnostic mais aussi tout au long de l'évolution de la maladie pour adapter les besoins. Le premier signe d'alerte de la dénutrition est la perte de poids, lors du suivi oncologique, la prise du poids du patient est obligatoire à chaque consultation.

*-Prise en charge psychologique*

Beaucoup de personnes considèrent qu'il est normal qu'un patient atteint d'un cancer soit « un petit peu déprimé ».

Cependant sous-estimer la dépression peut avoir de grosses répercussions dans la prise en charge du patient (11) :

- Détérioration de la qualité de vie (12).
- Plus grande sensibilité à la douleur (13).
- Difficulté d'observance des traitements (14).

La dépression en situation palliative a une prévalence de 24 à 29% (15).Sa prise en charge fait intervenir aussi bien le psychologue, que le psychiatre ou l'oncologue.

*-Kinésithérapie et rééducation fonctionnelle*

C'est une étape fondamentale après une chirurgie pour que le patient puisse retrouver ses capacités physiques. Mais il faut aussi savoir y penser pour le contrôle de certaine douleur ou le réentrainement à l'effort. C'est aussi une aide pour que le patient puisse retrouver son autonomie.

*-Médecine parallèle*

Près d'un malade sur deux se tourne vers les médecines complémentaires tout en étant soigné de manière conventionnelle pour un cancer (16).
Les médecines alternatives et complémentaires, appelées maintenant Pratiques Non Conventionnelles A Visée Thérapeutique, regroupent différentes pratiques pouvant être utilisées pour accompagner et soutenir les patients.
Il peut s'agir, entre autres, d'acupuncture, d'auriculothérapie, de réflexologie plantaire, d'arthérapie ou de musicothérapie.

Il existe de plus en plus de traitements à disposition des oncologues avec de nouveaux profils de toxicité et de nouveaux outils pour les combattre. Cependant, la multiplicité de ces choix thérapeutiques a aussi des répercussions sur l'économie française puisque ces traitements possèdent un coût pour la société.

### *D) Le coût de la prise en charge du cancer*

L'incidence du cancer augmente, le nombre des possibilités thérapeutiques se multiplie et la durée de vie d'un patient atteint d'un cancer s'allonge. Les dépenses pour le cancer sont, donc, de plus en plus importantes. Lors de la prescription de traitement, il faut avoir une idée du coût et plus largement du retentissement du cancer sur notre économie.

a-Définition

Le calcul du coût du cancer est compliqué. Il doit prendre en compte toutes les dépenses relatives aux traitements de la maladie mais aussi aux conséquences de la maladie pour l'économie (perte de revenu, affection de longue durée) (17).
Le coût du cancer correspond à l'ensemble des valeurs utilisées dans la prise en charge de cette maladie.
C'est une somme :

- des coûts directs médicaux liés aux hospitalisations, aux traitements, aux examens complémentaires, à la surveillance, à la rééducation.
- Des coûts directs non médicaux : transports, aide et service à domicile.
- Des coûts indirects : arrêt de travail, perte d'autonomie.
- Des coûts intangibles : humains et psychologiques.

La recherche du coût du cancer permet d'améliorer la qualité des prises de décision, des choix collectifs. En effet, avec l'augmentation des possibilités thérapeutiques, l'oncologue doit faire face à des choix de thérapeutique de plus en plus importants. Avoir une idée des répercussions économiques de ces traitements permet de prendre du recul dans certaine situation où l'indication peut être discutable.

b-Le coût général du cancer en France

A l'échelle nationale, le cancer a coûté en 2004 (tableau 5), selon le rapport détaillé de l'Inca de 2007, environ 13 milliards d'euros en dépense de soins (8,7 % des dépenses de santé) qui comprend 10 milliards pour les soins (en établissement et en ville), 780 millions d'euros pour la recherche, 350 millions pour les dépistages et 120 millions pour la prévention dont plus de 100 millions pour la lutte contre le tabagisme et la consommation excessive d'alcool. L'autre composante du coût du cancer correspond aux pertes de production dues à l'impact de la maladie sur l'offre de travail. Le coût pour les employeurs des arrêts maladies est de l'ordre de 500 millions d'euros. La valeur de la production potentiellement perdue du fait de la mortalité par cancer est évaluée à 17 milliards d'euros.

**Tableau 5 : le coût du cancer en 2007 selon l'Inca.**

| Types de coûts | Evaluation (en k€ sauf #1) |
|---|---|
| Impact de la maladie sur la vie des personnes<br>- Année potentielle de vie perdue | <br>**Environ 2 300 000** |
| Le coût des soins<br>- Soins en établissement de santé<br>- Soins de ville | **10 886 190**<br>7 184 885<br>3 701 305 |
| Pertes de production<br>- Perte de productivité par les agents économiques du fait d'arrêt maladie, évalué par la méthode de « coût de friction »<br>- Perte de productivité potentielle du fait de la mortalité par cancer, évalué par la méthode « flux de revenus actualisés » | <br>527 811<br><br>16 921 070 |
| Politique de prévention primaire participant à la lutte contre les cancers<br>- Tabac<br>- Alcool<br>- Nutrition/exercices physiques | **120 000**<br>46 000<br>63 000<br>11 000 |
| Dépistages organisés<br>- Cancer du sein<br>- Cancer colorectal | **247 900**<br>194 200<br>53 700 |
| Recherche publique<br>- Subventions de l'Etat aux organismes de recherche et aux universités<br>- Subventions de l'Assurance Maladie aux établissements de santé<br>- Contrats publics de recherche fléchés cancer | **670 000**<br>324 000<br>302 000<br>44 000 |

c-Le coût par patient

Ce coût global peut être difficile à intégrer à l'échelle clinique. Certaines études se sont intéressées au coût de la prise en charge moyen par patient pour certains des cancers les plus fréquents.

Par exemple, la prise en charge d'un cancer du poumon coûte entre 12000 et 30000 euros par patient (18).

Pour le cancer du colon, la dépense médicale totale par personne est de 28900 euros : les soins hospitaliers concentrent 85 % de cette dépense. Le stade de gravité du cancer détermine largement la dépense médicale : 35600 euros en moyenne pour le stade le plus sévère contre 17000 euros pour le stade le moins sévère (19).

Pour le cancer du sein, le coût médical moyen évalué en 2002 par patiente a été évalué à 10072 euros, variant entre 6384 euros et 12351 euros selon les stratégies mises en œuvre (20).

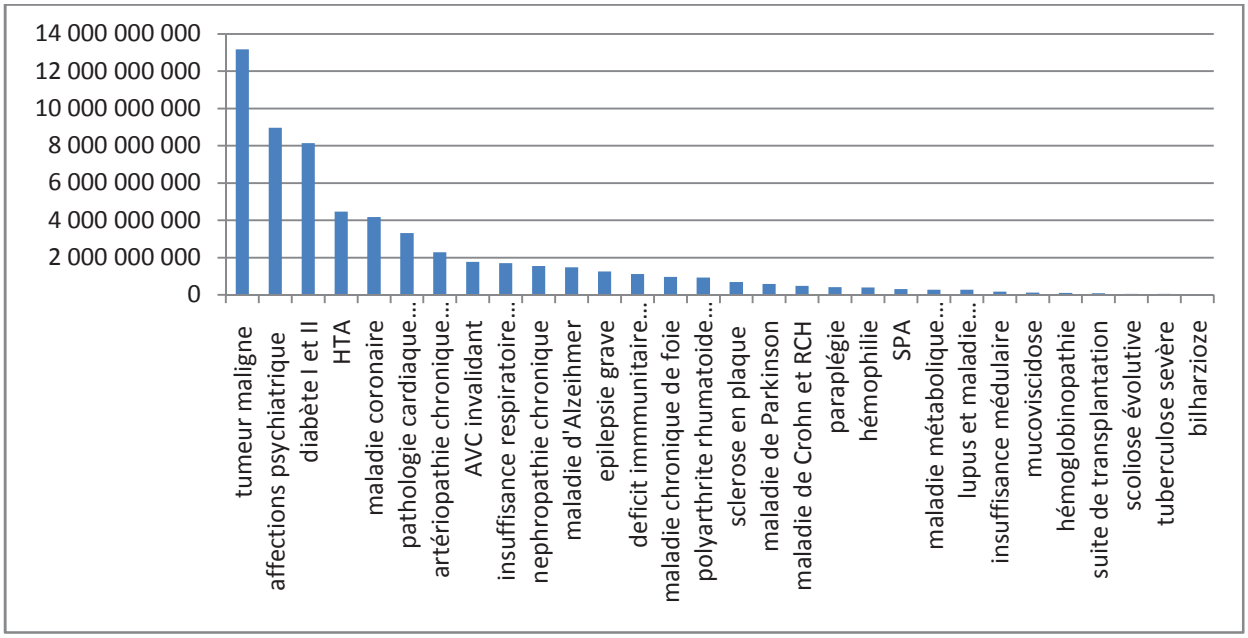
Cependant ces études ont été réalisées avant l'utilisation plus large des thérapies ciblées dans les stratégies thérapeutiques. L'autre aspect du coût du cancer à évaluer est la répercussion des Affections de Longue Durée sur l'économie française.

d-Poids des ALD en France

D'après le rapport de l'Assurance maladie d'octobre 2012 sur le coût des 30 ALD, plus de 1 500 000 de personnes sont prises aujourd'hui en charge à 100% au titre de l'Affection de Longue Durée cancer.

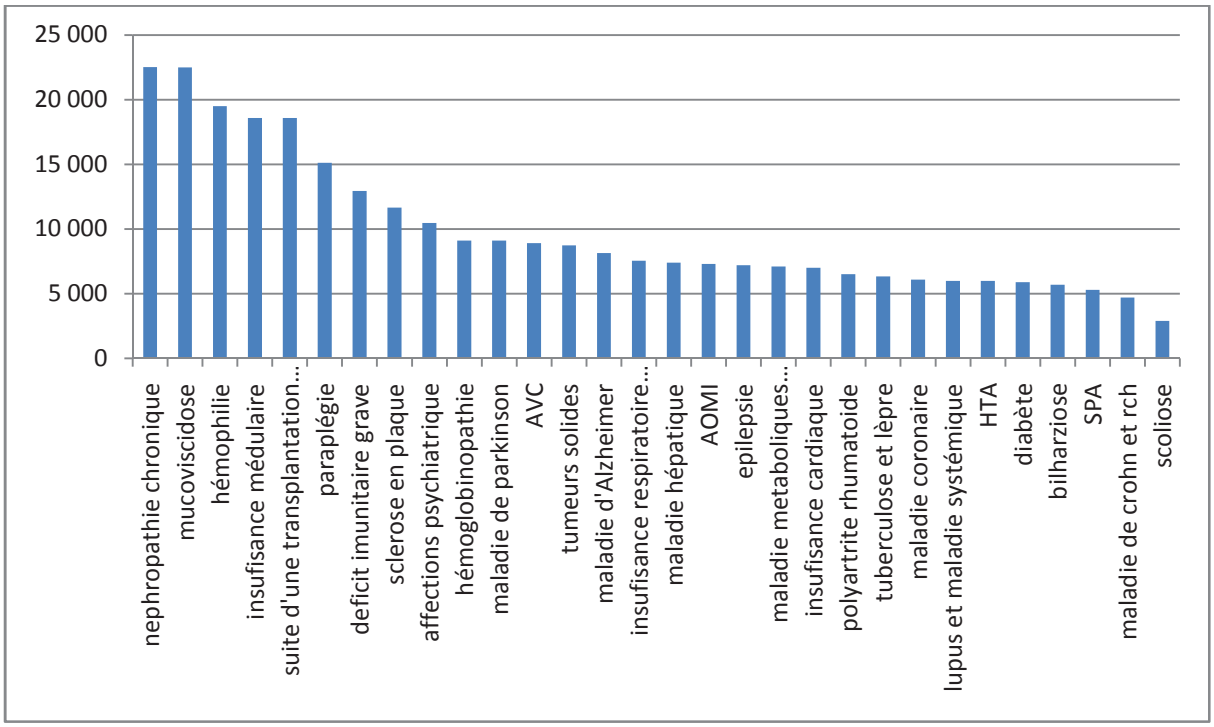
Il s'agit de la première dépense annuelle de l'assurance maladie pour les personnes bénéficiant d'une ALD avant les affections psychiatriques ou le diabète (figure 17). Cette dépense s'élevant à 13 milliards d'euros pour l'année 2012.

**Figure 17 : les 15 premières dépenses annuelles totales de l'Assurance maladie pour les personnes en ALD.**




Cependant, le cancer n'est pas l'affection de longue durée la plus coûteuse par patient. En effet l'assurance maladie débourse en moyenne 8729 euros par patient et par an contre plus de 20 000 euros pour les patients dyalisés ou atteints d'une mucoviscidose (figure 18).

**Figure 18 : les 15 premières dépenses annuelles par patient en ALD.**




e-Poids des anticancéreux

Selon le rapport de l'Inca de 2011, les anticancéreux représentent 20% des dépenses pharmaceutiques d'un établissement soit 895 milliards d'euros sur toute la France.

Les dépenses se répartissent à 61.1% pour les thérapies ciblées, 31.7% pour les chimiothérapie et 7.2% pour les autres anticancéreux (hormonothérapies, essai phase I). Cinq molécules représentent 72% des dépenses: le rituximab, le traztuzumab, le bevacizumab, le cetuximab et le panitumumab.

En effet, les thérapies ciblées sont des médicaments chers. Par exemple 2 mois de traitements par panitumumab reviennent à 6880 euros. Par comparaison 2 mois de traitement par 5FU coûtent 1932 euros. Bien sûr, il s'agit de chiffres bruts qu'il faut replacer dans chaque contexte clinique mais il est important d'avoir à l'esprit que les traitements par thérapie ciblées sont chers.

Le cancer est une maladie fréquente nécessitant des traitements de plus en plus nombreux et de plus en plus coûteux mais qui, avec l'amélioration des connaissances des voies de signalisation de la cancérogénèse, améliorent le pronostic des patients.
Il y a de multiples stratégies possibles et les prises en charges deviennent de plus en plus complexes. Depuis les années 2000, les Pouvoirs Publics affichent une volonté d'homogénéisation des pratiques d'où la réalisation des plans cancers qui encadrent les

différentes étapes obligatoires de la prise en charge d'un patient en oncologie.

### *E) Les étapes de la prise en charge d'un patient en cancérologie*

Le diagnostic d'un cancer est toujours un moment traumatisant dans la vie d'un patient. Afin de minimiser ce choc et d'encadrer au mieux le parcours d'un patient en oncologie, l'Etat a mis en place depuis 2003 des mesures nationales regroupées sous le titre de Plan cancer. Ainsi, la prise en charge d'un patient, du diagnostic au décès, est jalonnée d'étapes indispensables : réunion de concertation multidisciplinaire, parcours personnalisé de soins, consultation d'annonce.

#### a-Plan cancer

L'amélioration de la prise en charge du cancer, que ce soit le dépistage, la prévention, le traitement ou la survie, a été rendue possible par l'ensemble des mesures du premier puis du deuxième plan cancer. A partir des années 2000, les Pouvoirs Publics ont eu pour priorité la lutte contre cette maladie. Après de nombreuses collaborations avec le monde médical, ils ont défini un ensemble de priorités avec pour but l'amélioration de la prise en charge du cancer en France.

##### *-Le premier Plan cancer*

Le premier Plan cancer (21) s'est déroulé de 2003 à 2007 et a permis de consacrer 600 millions d'euros à 6 objectifs : rattraper le retard en matière de prévention des cancers, organiser le dépistage, centrer le soin sur le patient, permettre un accompagnement social du malade, mettre en place une formation adaptée en cancérologie et développer la recherche.

Voyons rapidement les principales mesures qui ont révolutionné la prise en charge des patients et qui font aujourd'hui partie de notre quotidien.
Les mesures 1 à 20 traitent du dépistage. Elles permettent de renforcer la lutte contre les cancers professionnels et environnementaux en améliorant la surveillance des personnes exposées et la connaissance des facteurs impliqués dans la cancérogenèse.

Avec les mesures 21 à 28, le plan cancer a permis la généralisation des programmes de dépistage organisés pour le cancer du sein depuis 2004 et pour le cancer colorectal depuis 2007. Ils ont été améliorés par l'automatisation des procédures et l'optimisation des méthodes de recueil de données (généralisation de mammographie numérique).

Les mesures relatives à l'amélioration des soins (mesures 28 à 54) sont celles qui nous touchent de plus près. En effet, avec ce premier plan cancer, le patient est mis au centre de la prise en charge. C'est à la suite des premiers rapports qu'a été mis en place tout le

dispositif d'accompagnement du patient, présent aujourd'hui dans tous les services d'oncologie : le dispositif d'annonce, le plan personnalisé de soins, la réunion de concertation pluridisciplinaire, l'identification d'un médecin référent, le développement de l'hospitalisation à domicile, le développement des soins de support et l'amélioration de l'accès aux soins palliatifs. De plus, les soins en ville et à l'hôpital se sont coordonnés autour du patient avec la création de centre de coordination en cancérologie (les 3C) dans chaque centre traitant les cancers. Enfin, l'amélioration de l'accès à l'innovation diagnostique et thérapeutique est permise avec le développement du parc d'imagerie et l'amélioration des techniques de radiothérapie.

Un volet social (mesure 55 à 60) a permis aux patients d'obtenir des aides financières, des achats plus faciles pour le matériel médical (prothèse capillaire ou mammaire) et a facilité leur retour au travail. Le rôle des associations a été reconnu et renforcé permettant un meilleur accompagnement des patients et de leur famille.

Pour l'amélioration de la formation (mesure 61 à 65), il y a eu une volonté de rendre les maquettes de cancérologie plus attractives pour les internes en collaborant avec l'Inca et les enseignants.

Enfin, pour rendre possible les avancées dans la recherche (mesure 66 à 70), des cancéropôles ont été construits permettant la coordination de la recherche entre les régions. Des demandes de recherches sur des sujets précis ont été lancées: comme pour le cancer du poumon où 1.3 millions d'euros a été alloué sur une période de 3 ans. Enfin une impulsion essentielle a été donnée pour la compréhension du génome des tumeurs en créant des tumorothèques.

Afin de coordonner l'ensemble des acteurs de la lutte contre le cancer, le plan cancer a permis la naissance de l'Institut National du Cancer. Articulé autour des chercheurs, des professionnels de la santé et des représentants des patients, cette nouvelle institution a pour but d'accomplir l'ensemble des mesures des différents plans cancer.

Grace à l'ensemble de ces mesures, la prise en charge d'un patient en cancérologie a changé depuis les années 2000. Dorénavant, l'ensemble des soins est centré sur le patient qui est mis au cœur de la décision médicale.

*-Le deuxième Plan cancer*

Les résultats du premier Plan ont fait l'objet d'une évaluation qui a conduit à la publication d'un rapport afin d'élaborer un nouveau plan, dans la continuité du premier.
Le deuxième Plan Cancer 2009-2013 (22) a été officiellement lancé le 2 novembre 2009. Doté d'un financement de 750 millions d'euros, il propose 30 mesures concrètes rassemblées en 5 axes : la recherche, l'observation, la prévention et le dépistage, les soins, la vie pendant et après le cancer.

On peut citer 6 mesures phares de ce nouveau plan cancer : labéliser 5 centres de recherches pluridisciplinaires avec pour but d'augmenter de 50 % la participation des patients aux essais, analyser chaque année la répartition des cancers sur le territoire, augmenter de 15% la participation aux campagnes de dépistage, personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant, faire bénéficier 50 % des patients au moins d'un programme personnalisé de l'après cancer.

Ces ensembles de mesures ont changé la culture médicale en oncologie. Jusque dans les années 2000, les oncologues pouvaient encore être amenés à prendre des décisions seuls mais depuis l'avènement de la réunion de concertation pluridisciplinaire, le mode de travail des praticiens a changé et plus personne ne doit prendre de décision de façon isolée.

b-Réunion pluridisciplinaire

Sous l'impulsion des différents plans cancer, le patient est mis au centre de la prise en charge. Des étapes clefs sont devenues obligatoires dans son parcours afin de lui apporter le traitement le plus adapté. Le dossier de chaque nouveau patient chez lequel est diagnostiqué un cancer doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. C'est la première étape obligatoire du parcours de soins.

L'organisation de ces réunions répond à un cahier des charges remis par l'Inca (23). Les dossiers relevant d'un traitement standard peuvent ne pas être discutés en RCP. Ces prises en charge standard reposent sur un accord pluridisciplinaire et des recommandations scientifiques. Chaque centre doit, ainsi, rédiger ses référentiels qui devront être mis à jour en fonction des découvertes scientifiques. Tous les autres dossiers doivent être présentés en RCP avant la mise en route du premier traitement que ce soit de la chirurgie, de la radiothérapie, un traitement systémique ou des soins palliatifs.

La décision de traitement devra d'une part être reportée dans le dossier médical du patient et d'autre part présentée à ce dernier pour qu'il prenne part à la discussion.

La réunion devra compter au moins 3 spécialistes différents pour être pluridisciplinaire. Ainsi les oncologues médicaux et radiothérapeutes devront discuter de chaque dossier avec des chirurgiens, des anatomopathologistes, des radiologues ou des spécialistes d'organes.

Après discussion du dossier, le patient va rencontrer son médecin référent en consultation d'annonce. L'ensemble des propositions thérapeutiques proposées lui seront exposées et consignées dans son programme personnalisé de soins.

c-Programme personnalisé de soins

C'est un outil devenu indispensable et obligatoire pour organiser la prise en charge du patient. Il est remis au patient directement après la consultation d'annonce.

C'est un support essentiel tout au long de la prise en charge du malade. Il est présenté le plus souvent par un document renfermant toutes les informations nécessaires à la coordination des soins du patient. Il doit contenir au minimum (24):

-Identification du malade et de sa personne de confiance ;

-Coordonnée de l'établissement de santé ;

-Un volet soin avec le calendrier prévisionnel des soins, des consultations d'évaluation, des examens et du suivi ;

-Les documents transmis au médecin traitant ;

-Un volet social avec le résultat du bilan social réalisé à l'issu de la consultation, les coordonnées de l'assistante social ;

-Les contacts utiles avec les différentes coordonnées des acteurs de soins : médecin référent, médecin généraliste, infirmière, pharmacien de ville, laboratoire d'analyse médicale, kinésithérapeute, structure HAD, associations de malade, organismes sociaux.

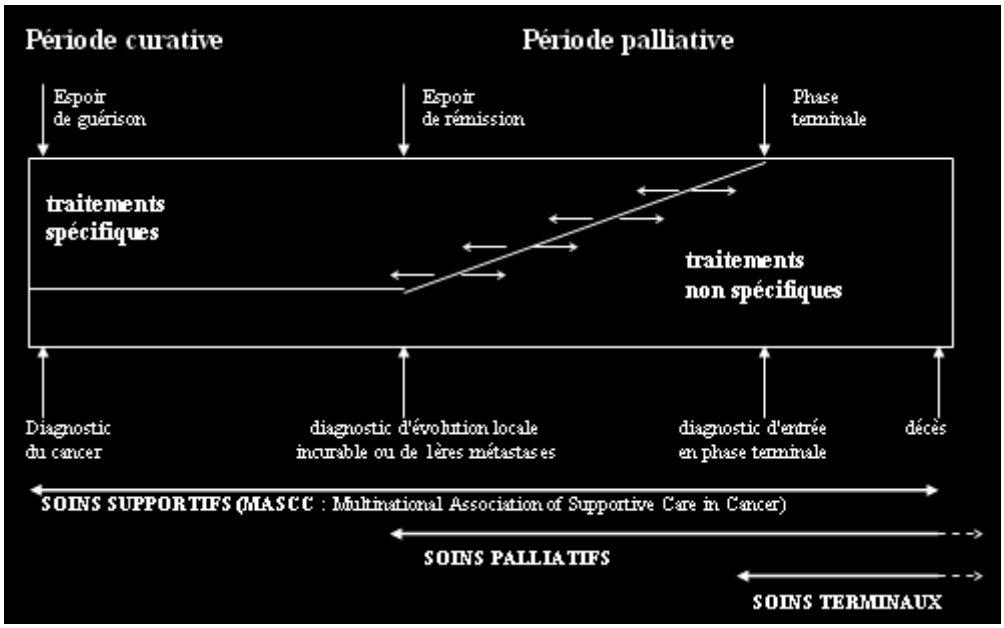
Ce parcours personnalisé va évoluer au cours de la prise en charge du patient. En fonction de l'évolution de la maladie, ce dernier va traverser différentes phases avec des objectifs de traitement différents. En fonction des séquences thérapeutiques, les traitements mis en place et les intervenants vont évoluer.

d-Séquences thérapeutiques

Il existe dans l'évolution d'un cancer, plusieurs étapes avec des objectifs de prise en charge bien définis (25). Elles suivent l'histoire naturelle de la maladie, elles peuvent se succéder ou non. Savoir identifier dans quelle étape se trouve son patient est essentiel pour adapter au mieux les traitements et ne pas altérer sa qualité de vie.

La figure 19 résume l'intrication des différentes phases.

**Figure 19 : les différentes étapes d'un patient en oncologie selon Dr Laval, Dr Villard, EMSP du CHU de Grenoble.**




*-La phase curative*

Le cancer est au stade loco-régional. Le but du traitement est la guérison. Après les thérapeutiques, le patient retrouvera sa vie, le cancer fait office de parenthèse traumatisante.

Les traitements sont dits curatifs. Dans la grande majorité des cas, le traitement est chirurgical avec pour but l'exérèse complète de la tumeur. Il peut s'y ajouter un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie et/ou thérapie ciblée) dit adjuvant, néoadjuvant et/ou un traitement par radiothérapie.

Les traitements adjuvants, après une chirurgie d'exérèse, ont pour but d'éliminer les éventuelles cellules microscopiques qui resteraient dans l'organisme et de diminuer ainsi le risque de récidive. Les indications de ces traitements sont posées après examen de la pièce opératoire en fonction de la taille de la tumeur, des ganglions et de caractéristiques anatomopathologiques. Une fois l'indication posée, l'oncologue applique les standards approuvés par plusieurs essais thérapeutiques.

Pour les traitements néoadjuvants, le but est de rendre une tumeur résécable et de traiter la maladie microscopique. Le but est toujours curatif. Les stratégies sont aussi bien codifiées grâce à des essais thérapeutiques.

Dans tous les cas, les traitements ont une durée bien limitée. Leur but est la guérison et peuvent donc être agressifs. Pour mieux les supporter, on a vu l'importance des soins de support.

*-La phase palliative*

A ce moment, la maladie est évolutive et incurable. Elle devient chronique et le patient doit vivre avec le plus longtemps et le mieux possible.

Les traitements mis en place sont dits palliatifs, cela peut être la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou les thérapies ciblées. Cependant on peut aussi dans cette phase faire appel à la chirurgie ou à la radiothérapie avec pour objectif le soulagement du patient (réalisation d'une stomie de décharge chez un patient en occlusion chronique), la prévention de fracture pathologique (radiothérapie consolidatrice dans le cadre des métastases osseuses) et l'antalgie.

Le but n'est plus la guérison mais l'amélioration de la qualité de vie et l'allongement de la survie. Chaque traitement doit avoir un rapport bénéfice-risque convenable. Lors de la mise en route d'un tel traitement l'oncologue doit donc prendre en compte l'ensemble de l'arsenal qu'il a à sa disposition afin de choisir la molécule ou l'association de molécule susceptible d'aboutir à un résultat optimal à un moment donné. Les traitements vont se succéder et il faut penser aux choix ultérieurs. Avec l'augmentation du nombre d'associations possible, la succession de plusieurs lignes thérapeutiques est possible. Dans cette phase, chaque traitement initié doit être réfléchi avec le patient et sa famille. Nous détaillerons les tenants et aboutissants du traitement palliatif dans le chapitre suivant.

*-La phase terminale*

La mort est à ce moment inéluctable. Cette phase peut durer de quelques jours à quelques semaines. Le patient ne reçoit plus de traitement palliatif spécifique. L'unique but des traitements mis en place est le confort et l'accompagnement du patient et de sa famille.

Le problème d'arrêt des traitements se pose essentiellement durant la phase palliative. Le but n'est pas de guérir le malade mais d'améliorer sa qualité de vie et d'allonger sa survie.

### *F) Le traitement palliatif*

Pour poser l'indication d'un traitement palliatif, l'oncologue doit prendre en compte un ensemble de données : indication du traitement, qualité de vie du patient, pronostic. Quelque soit la décision, le patient doit pouvoir y participer et donner son avis.

a-Définition du traitement palliatif

Le traitement palliatif désigne l'ensemble des thérapeutiques spécifiques utilisées durant la phase palliative. C'est-à-dire quand le but du traitement n'est pas la guérison mais plutôt l'amélioration de la survie, de la qualité de vie et des symptômes. Ce terme désigne toutes

les thérapeutiques spécifiques antinéoplasiques utilisées dans le but que le patient vive le plus longtemps et le mieux possible.

En phase palliative, les traitements spécifiques sont vus comme une thérapeutique de premier plan. La guérison n'est plus possible et chaque oncologue est conscient que l'évolution de la maladie se fera vers le décès. Il faut donc permettre aux patients de vivre dans de bonnes conditions, en réduisant douleurs et sans effets secondaires importants.

Le raisonnement médical, en phase palliative, doit se faire autour du patient. Ses envies de traitement ou non, ses objectifs (assister à un cours de danse, partir en vacance,...) et son entourage doivent être connus pour essayer d'adapter au mieux le traitement au patient. Le raisonnement est très différent en phase curative où c'est le patient qui s'adapte au traitement.

L'initiation d'une nouvelle ligne de chimiothérapie est donc toujours un moment complexe. Quand l'objectif n'est plus la guérison, la prescription doit reposer sur plusieurs réflexions : bénéfice sur les symptômes et la qualité de vie, rapport bénéfice-risque favorable, absence de toxicité, estimation du pronostic.

b-La qualité de vie

Jusque dans les années 1990, le but de la chimiothérapie et le critère principal des études étaient l'amélioration de la survie. Depuis 1980 et surtout depuis 1990 est apparu le concept d'amélioration de la qualité de vie. Avec les mesures du premier Plan cancer, le patient est mis au centre de la prise en charge globale.

*-Historique*

Les cancérologues sont depuis longtemps conscients de l'importance de l'état général du patient pour la mise en route et la poursuite d'un traitement. En 1947 est mis au point le premier index permettant de quantifier le retentissement de la maladie cancéreuse sur l'état fonctionnel et l'autonomie des patients : l'indice de Karnofsky. L'OMS a aussi édité un indice de performance (tableau 6).

La notion de qualité de vie apparaît dès 1970 dans la littérature. En 1996, la société Américaine d'oncologie médicale (ASCO) considérait les mesures de survie et de qualité de vie prioritaires par rapport à l'évaluation de la réponse tumorale dans les essais thérapeutiques en phase palliative.

Les premiers essais avec pour objectif principal l'amélioration de la qualité de vie (reflétée à ce moment-là par l'amélioration des symptômes) apparaissent en 1994. Le premier, dans le cadre du cancer de prostate hormono-résistant, a démontré que la mitoxantrone associée à la prednisone permettait l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie par rapport à la prednisone seule(26). Dans le cancer du pancréas métastatique, la gemcitabine a obtenu

son AMM en première ligne suite à une étude de H. Burris de 1997 montrant sa supériorité par rapport au 5FU seul en termes de consommation d'antalgique, d'amélioration de la douleur, de gain de poids et d'indice de karnofsky (27).

**Tableau 6 : correspondance entre l'indice de Karnofsky et celui de l'OMS.**

| Indice de Karnofsky (en pourcentage) | | Performance statut de l'OMS | |
|---|---|---|---|
| Normal, aucun signe fonctionnel, peut mener une vie normale. | 100% | 0 | Capable d'une activité identique précédant la maladie sans restriction. |
| Peut mener une activité normale, signe de la maladie mineur. | 90% | 1 | Activité physique diminuée mais capable de mener un travail. |
| Activité normale mais au prix d'effort. | 80% | | |
| Peut se prendre en charge mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler. | 70% | 2 | Ambulatoire et capable de prendre soin de soi même ; incapable de travailler. Alité moins de 50% de son temps. |
| Nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins personnels. | 60% | | |
| Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents. | 50% | 3 | Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% de son temps. |
| Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers, dépendants. | 40% | | |
| Sévèrement handicapé, dépendant. | 30% | 4 | Incapable de prendre soin de soi même. Alité ou en chaise en permanence. |
| Etat grave, nécessite un soutien actif. Absence total d'autonomie. | 20% | | |
| Moribond, processus fatal progressant rapidement. | 10% | | |

*-Définition*

La qualité de vie est un concept subjectif et multidimensionnel, il est difficile d'en donner une définition unique. En1993, l'OMS a proposé une définition, qui met l'accent sur la notion de perception : « La qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très

large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance et ses relations sociales ».

La qualité de vie va être influencée par un ensemble de champs d'interactions très subjectifs. Pour un patient avec un cancer, elle va dépendre de son bien-être physique (présence de symptôme ou non), psychologique, de ses relations sociales, de la perception de son image.

*-Mesure de la qualité de vie*

La qualité de vie étant un concept très subjectif, son évaluation est complexe.

Deux méthodes de mesure s'opposent et se complètent. La première est une appréciation qualitative par le biais d'un entretien psychologique. C'est une évaluation globale mais impossible à quantifier et à reproduire.

La deuxième est une évaluation quantitative par le biais d'auto ou d'hétéro-questionnaire. C'est une méthode standardisée et reproductible mais plus restrictive.

Le questionnaire de qualité de vie le plus utilisé est le QLQ C-30 de l'EORTC associé à un module spécifique selon la localisation tumorale. Il s'attache à recenser 30 items participant à la mesure de la qualité de vie (score dans des domaines généraux comme l'activité physique, activité quotidienne, score de symptôme). Cependant ce questionnaire est très complet et donc souvent peu utilisé.

Même si on ne peut pas pour chaque patient, passer en revu les différents items du QLQ C-30, il est important de demander au patient comment il va, ce qui le gène et sa perception de sa qualité de vie. Il a été montré que le fait de simplement s'enquérir de sa qualité de vie auprès du patient avait un impact positif sur la relation entre le patient et le médecin ce qui, par-là, améliorait la qualité de vie (28).

L'évaluation de la qualité de vie, bien que difficile, doit devenir un aspect quotidien des consultations en phase palliative. En effet ce ressenti est au cœur de la décision de poursuite ou d'arrêt de la chimiothérapie. Une autre donnée importante à estimer lors d'une consultation palliative est le pronostic du patient.

c-Estimation du pronostic

*-Une demande*

La décision de débuter ou d'arrêter un traitement palliatif est compliquée. L'estimation du pronostic du patient par l'oncologue permet de mieux apprécier la nécessité réelle d'un nouveau traitement ou d'un geste invasif. C'est une aide pour conforter une prise en charge palliative exclusive raisonnable.

De son côté, le patient est souvent demandeur de connaitre son avenir, son pronostic pour organiser sa fin de vie ou parler à ses proches. Une des questions récurrentes en oncologie palliative de la part des patients est souvent : « combien de temps me reste-t-il docteur ?». Hélas, il n'y a jamais de réponse facile à donner.

La plupart du temps, l'oncologue qui prend en charge le patient surestime son pronostic de l'ordre de 30 à 50% selon les études (29-30).

*-Les différents scores*

Depuis les années 1990 se développent des scores pronostiques palliatifs permettant d'estimer la survie à un mois des patients en fonction de la présence ou non de signes cliniques et de paramètres biologiques (31). Les principaux scores pronostiques sont :

- LePAP-score (tableau7) (32). Il repose sur l'analyse de 6 variables permettant de classer les patients en 3 groupes associés à des probabilités de survie à 30 jours de plus de 70% si le score va de 0 à 5.5, de 30 à 70% si le score va de 5.6 à 11 et de moins de 30% si le score est supérieur à 11.1. Cependant il ne prend pas en compte les troubles des fonctions supérieures ou la CRP qui sont reconnus pour être de bons critères cliniques. De plus, l'estimation de la survie par le médecin, qui est, comme on l'a vu, trop subjective, est très importante avec un coefficient fort.

- Le PAP-D (33) : combinaison du PAPs et de la recherche des troubles des fonctions supérieures qui permet de prédire la durée de survie à un mois dans plus de 70% des cas.

Il n'existe à ce jour pas d'étude comparant les différents scores pronostiques entre eux.

**Tableau 7 : le PAP score.**

| Critère | Réponse | Score |
|---|---|---|
| Dyspnée | Non<br>Oui | 0<br>1 |
| Anorexie | Non<br>Oui | 0<br>1 |
| Indice de Karnofsky | >30<br>10 à 20 | 0<br>2.5 |
| Prédiction clinique de la survie en semaine | >12<br>11 à 12<br>7 à 10<br>5 à 6<br>3 à 4<br>1 à 2 | 0<br>2<br>2.5<br>4.5<br>6<br>8.5 |
| Leucocytes totaux (x109/L) | <8.5<br>8.5 à 11<br>> 11 | 0<br>0.5<br>1.5 |
| Pourcentage de lymphocyte | 20 à 40%<br>12 à 19.9%<br><11.9% | 0<br>1<br>2.5 |
| Groupe :<br><br>A<br><br>B<br><br>C | Survie à 30 jours :<br><br>>70%<br><br>30 à 70%<br><br>< 30% | Score total :<br><br>0 à 5.5<br><br>5.6 à 11<br><br>11.1 à 17.5 |

*-score Pronopall*

En 2008, une équipe française a défini un score pronostique simple d'utilisation pour tous types de cancer différents permettant de différencier les patients selon 3 profils pronostiques en fonction de variables objectives : le nombre de sites métastatiques, le taux de LDH et d'albumine et l'indice de Karnofsky (34). C'est le score Pronopall (tableau 8). Ce score parait plus facile à utiliser en pratique courante et repose sur des variables objectives.

**Tableau 8 : score Pronopall.**

| Items | Score partiels | |
|---|---|---|
| Indice de Karnofsky :<br>> 70%<br>40 à 60%<br><30% | <br>0<br>2<br>4 | |
| Nombre de sites métastatiques :<br>0 ou 1<br>2 ou plus | <br>0<br>2 | |
| Albuminémie en g/l :<br>>33<br>< 33 | <br>0<br>3 | |
| LDH en UI/l :<br><600<br>>600 | <br>0<br>1 | |
| **Groupe pronostic**<br>**A**<br><br>**B**<br><br>**C** | **Score total**<br>**8 à10**<br><br>**4 à 7**<br><br>**0 à 3** | **Pronostic**<br>**Mauvais**<br>**Survie à 2 mois : 8.3%**<br><br>**Intermédiaire**<br>**Survie à 2 mois : 42.7%**<br><br>**Bon**<br>**Survie à 2 mois : 92.2%** |

*-En pratique quotidienne*

Le calcul d'un score pronostique est donc sujet à des facteurs subjectifs qui en limitent la précision. En pratique courante, les oncologues les utilisent peu. Par contre, ils se servent de signes cliniques ayant fait la preuve de leur signification pronostique (35). La cachexie, la présence de trouble neuropsychologiques, la dyspnée et un indice OMS élevé sont des signes de mauvais pronostic. Au niveau biologique les signes sont l'hyperleucocytose, la lymphopénie, l'élévation de la CRP, l'élévation des LDH et une hypoalbuminémie. Ces critères biologiques et cliniques sont à rechercher lors de chaque consultation afin d'adapter au mieux les traitements.

En phase palliative, lorsque le but n'est plus la guérison, il est important de faire intervenir en parallèle des traitements spécifiques, les soins palliatifs qui complètent la prise en charge oncologique.

d-Soins palliatifs

L'arrêt des thérapeutiques en oncologie médicale est complexe. Il est important d'avoir à l'esprit l'ensemble des protagonistes qui peuvent intervenir lors de la phase palliative car c'est autant d'intervenants qui peuvent aider les oncologues dans leur prise de décision. Durant la phase palliative, le patient peut recevoir un traitement palliatif et être suivi par un centre de soins palliatifs en parallèle.

*-Historique*

La première esquisse de soins palliatifs apparait dès 1842 grâce à Jeanne Garnier qui fonde à Lyon l'association des Dames du Calvaire pour accueillir les patients avec des maladies incurables (36).

Plus tard, en 1967, le concept de soins palliatifs voit le jour en Angleterre grâce à C. Saunders qui fonde le St Christopher Hospice dédié à la prise en charge des patients atteints de maladie active dont le pronostic est limité. A cette époque, les soins palliatifs correspondent au soin intervenant juste avant le décès du malade. On y étudie activement le maniement des opiacés et la prise en charge des symptômes divers.

En France, les mouvements en faveur des soins palliatifs font jour dans les années 1980 avec, entre autre, la création du comité consultatif d'éthique médicale puis la mise en pratique de la circulaire Laroque sur l'organisation des soins et l'accompagnement des malades en phase terminale, qui reste aujourd'hui encore un texte de référence. Le Docteur Abiven ouvre ainsi la première unité française de soins palliatifs à l'hôpital de la Cité Universitaire à Paris en 1987.

A partir des années 1990, les soins palliatifs sont en plein essor et vont peu à peu prendre une place importante dans le maintien de la qualité de vie du patient atteint d'une maladie incurable. Leur objectif n'est plus centré sur les derniers moments de vie mais plutôt sur l'accompagnement global lors d'une maladie incurable.

Ainsi le 9 juin 1999, la loi numéro 99-477 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs est votée à l'unanimité par les deux assemblées parlementaires.

L'importance du développement des soins d'accompagnement et des soins palliatifs va être un des points essentiel du Plan cancer 2003/2007. Actuellement tous les centres qui traitent le cancer devraient avoir un accès facilité vers une structure de soins palliatifs.

*-Définition*

Les soins palliatifs sont considérés aujourd'hui comme l'ensemble des soins mis en place dans l'accompagnement et les soins des patients de maladies graves et létales. Ils interviennent en complémentarité des soins spécifiques anti-tumoraux. Ils prennent en charge la personne dans sa globalité, plus que les oncologues qui s'attachent souvent à un raisonnement plus centré sur les traitements spécifiques. D'après la société française d'accompagnement et de soins palliatifs, les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive et mortelle. Leur objectif est de soulager les souffrances physiques mais aussi psychologiques, sociales et spirituelles.

A l'arrêt des traitements, ils permettent de poursuivre la prise en charge des soins, dans une optique de continuité, afin d'amoindrir la violence de l'arrêt des thérapeutiques antinéoplasiques.

*-Champ d'action*

Les soins palliatifs ne s'arrêtent pas à la prise en charge de la douleur physique des patients. Cela reste bien évidemment le principal but, et bien souvent le motif de la première rencontre entre une équipe de soins palliatifs et un patient. Cependant les souffrances physiques ne s'arrêtent pas à la douleur. Les médecins des soins palliatifs doivent prendre en charge beaucoup d'autres symptômes comme la dyspnée, les troubles digestifs ou cutanés, l'anxiété.

Les soins palliatifs permettent donc une prise en charge globale et multidisciplinaire du patient. Une équipe de soins palliatifs est en effet composée de beaucoup d'intervenants : médecin, infirmière, aide-soignant, kinésithérapeute, psychologue, infirmière avec des compétences en hypnose…

La cancérologie et les soins palliatifs ne sont donc pas deux champs d'action distincts. Il est au contraire très important de les relier le plus tôt possible autour du patient afin d'améliorer sa prise en charge globale. La transition, à l'arrêt des traitements spécifiques, se fera dans de meilleures conditions si tous les intervenants sont en relation avant cette épreuve.

### *G) L'arrêt des traitements spécifiques*

Lors du suivi d'un patient en phase palliative, il est clair dès le début qu'il n'ya pas d'espoir de guérison. Même si les patients peuvent vivre de plus en plus longtemps avec leur maladie, à un moment donné, non clairement défini, va se poser la question d'arrêt des traitements spécifiques. C'est toujours un moment difficile aussi bien du côté de l'oncologue

que du patient. Afin d'encadrer au mieux ce passage délicat, la loi Léonetti doit servir de référence.

a-Le cadre législatif : la loi Léonetti

Le traitement en phase palliative est une source de questionnement quotidien. A chaque consultation, l'oncologue doit réévaluer sa thérapeutique : est-elle toujours indiquée ? Apporte-t-elle un bénéfice à la qualité de vie du patient ? Ses symptômes sont-ils soulagés ? Veut-il poursuivre le traitement ? Toutes ses questions doivent être abordées au moment de la décision de poursuite ou d'arrêt des traitements. Elles permettent d'éviter toute « obstination déraisonnable ». La connaissance du cadre législatif encadrant ces situations quasiment quotidiennes pour tout oncologue est importante. C'est une aide à la décision médicale.

La loi Léonetti a été votée au sénat le 22 avril 2005 (37). Elle se compose de 8 articles dont le but est de renforcer le droit des malades. Les principes éthiques sur lesquels se repose la loi sont au nombre de 3.

- Le principe d'autonomie : le respect de la volonté de la personne malade est primordial. Il faut s'engager à faire participer le patient à toute décision médicale le concernant. Il faut pour cela informer de façon claire le patient de toutes les options thérapeutiques afin qu'il prenne une « décision éclairée ».

- Le principe de bienfaisance : les traitements entrepris doivent être réfléchis pour le bien du malade et doivent être réévalués à chaque instant. Le but est de soulager le patient de ses souffrances.

- Le principe de non malfaisance : il repose sur le premier principe fondateur de l'exercice médical, « d'abord ne pas nuire ». Chaque traitement doit être évalué par un rapport bénéfice-risque en faveur du patient. Un traitement ne pourra être poursuivi sans réévaluation et ne devra jamais entrainer un mal être pour le patient.

Les grandes lignes de cette loi vont guider notre pratique quotidienne dans ces situations difficiles où la place d'un traitement est discutable. Afin de garantir son autonomie, chaque patient a le droit d'être représenté par une personne de son choix appelé « personne de confiance » si elle perd sa capacité à s'exprimer. De plus elle peut exprimer à l'avance ses désirs vis-à-vis de la fin de vie par des « directives anticipées ».

La décision d'arrêt ou de poursuite d'un traitement devra se faire le plus possible de façon collégiale dès que la situation est complexe. La décision prise, ainsi que son processus décisionnel, doivent être inscrits dans le dossier du malade.

L'arrêt des traitements spécifiques ne doit pas correspondre à un abandon du patient. L'oncologue doit l'accompagner jusqu'à la fin de sa vie et lui garantir un accès aux soins

palliatifs.
Tout comportement excessif et qui s'éloignerait de ce cadre législatif s'apparente à de l'obstination déraisonnable.

b-Définition de l'obstination déraisonnable en fin de vie

En situation palliative, le principe de non malfaisance prévaut. L'initiation d'un traitement palliatif doit reposer sur plusieurs grands principes : désir du patient, rapport bénéfice risque, estimation du pronostic du patient, évaluation de sa qualité de vie, historique des traitements (chimio-sensibilité, toxicité), coût du traitement. Evaluer tous ces paramètres permet d'arrêter des traitements avant de nuire aux patients.

L'obstination déraisonnable, anciennement dénommé acharnement thérapeutique, désigne l'utilisation systématique de tous les moyens médicaux pour garder un patient en vie sans réflexion éthique. Les actes thérapeutiques ne doivent pas être poursuivis s'ils sont inutiles, disproportionnés et ayant pour seul but le maintien artificiel de la vie (38).

On peut différencier plusieurs situations d'obstination déraisonnable en oncologie.

La prise en charge de complications aigües de façon automatique sans remettre le patient dans son contexte générale peut amener à réaliser des gestes invasifs difficiles à supporter. Par exemple, lors de la survenue d'un ictère important chez un patient en échappement thérapeutique, on peut être tenté de réaliser une échographie à la recherche d'une dilatation des voies biliaires afin d'envisager un drainage biliaire. Techniquement le geste est possible mais quel est le but lorsque de toute façon il n'y a plus de traitement à proposer ou que le patient n'est pas capable de les supporter ? Dans ces cas-là, une évaluation pluridisciplinaire est nécessaire afin d'éviter tout geste nuisible au patient.

L'initiation d'une thérapeutique jugée efficace par l'oncologue sans échanger avec le patient est une source constante d'acharnement thérapeutique. En situation palliative, il faut mettre le gain thérapeutique au même niveau que le souhait du patient. En effet, même si les études ont largement prouvé le gain en survie d'un traitement, le patient n'est pas pour autant capable de le recevoir. Lui administrer sans chercher à savoir s'il peut ou s'il veut est une faute grave en phase palliative.

De même, la poursuite d'un traitement sans en réévaluer le bien-fondé s'apparente à de l'obstination déraisonnable.

Ainsi, lors du congrès de Saint-Paul de Vence de 2011, l'équipe de C. Bouleuc (39) a recensé toutes les répercussions possibles de la poursuite de la chimiothérapie en phase avancée :

- Pour le patient, il reste dans une dynamique de traitement avec un espoir d'amélioration et ne peut pas se préparer aux questions de fin de vie, ni prendre les dispositions administratives ou juridiques nécessaires. Il est, aussi, plus difficile de

mettre en place un projet de soins palliatifs. En poursuivant les traitements, il y a, de plus, un risque accru de recours aux services d'urgences en cas de complications et d'aggravation clinique par les toxicités des traitements.

- Pour la famille du patient, cela empêche la préparation au deuil nécessaire lors de l'avancée dans la maladie.
- Au niveau de l'équipe soignante, la poursuite de traitement, qui peut être jugé non justifié, amène beaucoup de questionnements éthiques et peut faire apparaître des incompréhensions au sein des équipes soignantes. De plus cela implique, aussi, une augmentation de coût financier.

Afin d'aider les oncologues dans leur prise en charge en phase palliative, et pour éviter les situations d'obstination déraisonnable, certains auteurs ont essayé de mettre en évidence des indicateurs d'agressivité dans la prise en charge des patients en phase palliative (40).

c-Indicateurs d'agressivité de prise en charge en oncologie

En oncologie, l'obstination thérapeutique peut se révéler dans différentes situations. Il existe des critères établis qui sont des indicateurs d'agressivité dans la prise en charge des patients.

Dans la littérature (40), ces critères sont :

- le fait de recevoir une chimiothérapie dans les 30 derniers jours de vie ;
- plus d'un passage aux urgences et plus d'une hospitalisation dans le dernier mois de vie ;
- admission dans une unité de soins continus dans le dernier mois de vie ;
- admission dans une unité de soins palliatifs moins de 3 jours avant le décès ;
- pas de suivi par une équipe de soins palliatifs.

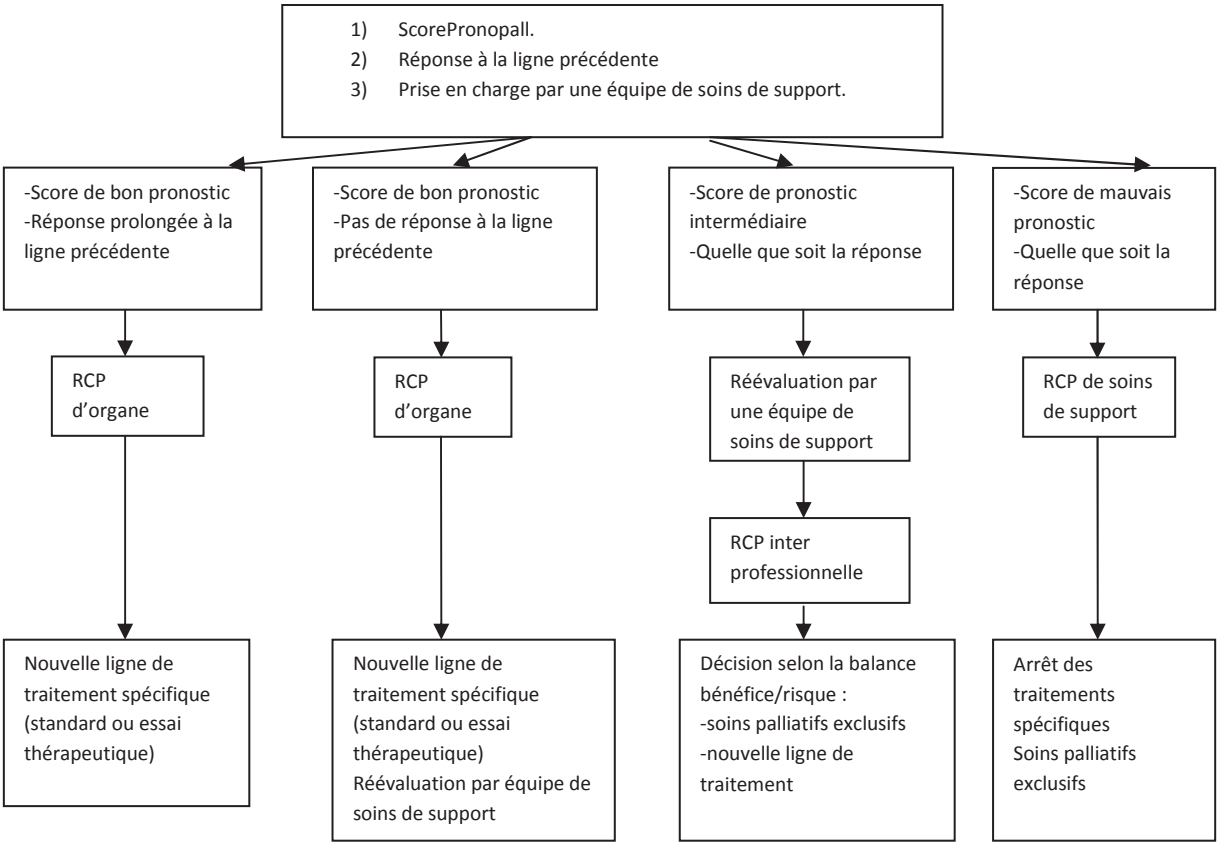
Il est, donc, important de savoir arrêter les traitements au bon moment bien que celui-ci soit difficile à trouver.

d-L'arrêt de la chimiothérapie : point de vue médical

La pertinence d'un traitement palliatif en phase avancée de la maladie est toujours difficile à poser. De plus, il n'y a pas de texte de référence pour évaluer le bon moment pour arrêter.

Afin de prendre la bonne décision, les oncologues se basent sur les principes éthiques érigées par la loi Leonetti, sur la chimio-sensibilité de la maladie, le désir du patient et de son entourage, sa qualité de vie et l'estimation du pronostic. En se basant sur ces principes, certains auteurs ont essayé de dresser un arbre décisionnel amélioré par l'Association Française des Soins de Support (AFSOS) (figure 20) (41).

**Figure 20 : arbre décisionnel pour les traitements palliatifs d'après AFSOS.**




Du côté de l'oncologue, l'arrêt des traitements est souvent difficile, d'autant plus que l'arsenal thérapeutique est de plus en plus important. Il faut trouver le moment où le traitement devient délétère mais sans pour autant induire une perte de chance pour le patient.

De plus, l'oncologue doit faire face au désir du patient, souvent exprimé, de poursuivre un traitement. La relation entre un oncologue et son patient est souvent complexe car de longue durée et chargée d'affection. La prise de décision va alors au-delà de la simple décision médicale.

L'oncologue peut se sentir seul dans la prise de décision. Il est important que ces choix puissent se faire de façon collégiale. L'arrêt des traitements peut être discuté au cours de RCP d'organe, de réunion de service ou avec des équipes de soins palliatifs ou de soins de support pour les hôpitaux qui en disposent (réunion interdisciplinaire).

e-L'arrêt de la chimiothérapie : point de vue du patient

Les patients cherchent dans le discours d'un oncologue de l'espoir. Ils espèrent beaucoup des traitements et surestiment souvent leur efficacité.

En oncologie, la relation entre le médecin et son patient est complexe. Le malade va rechercher dans le discours de l'oncologue une information réaliste. Ainsi, dans une étude américaine de 1998 (42), 93% des patients veulent discuter de leur pronostic avec leur famille et leur oncologue. Cependant ils veulent pouvoir le faire sans perdre espoir. Les patients veulent comprendre la décision médicale mais ne pas forcément avoir un rôle actif dans le choix final. En effet, dans une autre étude américaine de 2005 (43), 98% des patients veulent que leur médecin explique de façon personnalisée les différentes options thérapeutiques possibles. Cependant, pour eux, la décision finale revient au médecin.

De façon inconsciente, ils influencent l'oncologue en leur transmettant leur ressenti et leur espoir.
La plupart du temps ils préfèrent poursuivre le traitement au détriment même de leur qualité de vie même en phase avancée (44).

Avec la poursuite des traitements et le nombre de possibilités, les patients sont de plus en plus dans un état d'esprit de traitement actif. L'arrêt des traitements peut être perçu comme un échec du médecin et être très brutal. Ils peuvent ressentir un sentiment d'abandon. La transition entre la phase de traitement spécifique et l'arrêt doit être préparé en amont. L'apport d'une équipe de soins palliatifs est primordial pour la continuité des soins. Mais l'arrêt des traitements spécifiques marque le début de la phase palliative tardive où le décès est inéluctable.

Depuis la loi Leonetti, la place du patient dans la discussion est primordiale. Il doit être au centre de toute décision. Il doit pouvoir s'il le souhaite participer.

L'arrêt des traitements spécifiques est donc un passage délicat pour le médecin et son patient. La poursuite peut être considérée comme de l'acharnement thérapeutique. Savoir arrêter dans de bonnes conditions, sans qu'il n'y ait de rupture est difficile.

### *H) Rationnel de la thèse*

Le nombre de malade atteints de cancer est en augmentation. Dans de nombreux cas, cela reste une maladie mortelle avec toute la difficulté de prise en charge qui en découle. Lors de la prise en charge des patients dans une démarche palliative, les questions d'arrêt des thérapeutiques ou de légitimité de poursuite sont toujours des moments très difficiles. Il n'existe pas de référentiel pour l'arrêt ou la poursuite des traitements en fin de vie. Chaque oncologue a sa propre pratique personnelle, se référant au passé de son patient, à ses propres attentes, au désir des personnes concernées.

Dans ce travail, nous voulons étudier la gestion des traitements de patients en fin de vie dans notre service d'oncologie médicale. Y a-t-il trop de chimiothérapie inappropriée ? La décision d'arrêt est- elle collégiale ? Le patient est-il adressé aux soins palliatifs ?

En étudiant différentes caractéristiques du patient, de la maladie, de la relation médecin-patient, nous essayerons de mettre en évidence des facteurs influençant la décision d'arrêt ou de poursuite d'un traitement palliatif chez les patients atteints d'un cancer à la fin de leur vie.
Enfin, nous comparerons ces résultats avec ceux de la littérature.

## II- MATERIEL ET METHODE

### *A) Méthodologie*

Il s'agit d'une étude mono-centrique rétrospective réalisée au sein du service d'oncologie médicale de Poitiers. Le recueil des données s'est déroulé de janvier à novembre 2012.

### *B) Critère d'inclusion*

Nous avons inclu tous les patients suivis dans le service et décédés durant cette période. Chaque patient est suivi par un référent qui est soit oncologue médical soit spécialiste d'organe prescripteur de chimiothérapie.

Lors de leur maladie, les patients ont pu recevoir un traitement spécifique (chimiothérapie, thérapie ciblée ou hormonothérapie) ou des soins palliatifs exclusifs. Ils sont décédés à domicile, dans notre service ou dans un autre service hospitalier.

Nous avons, dans un premier temps, décrit tous les patients inclus.

Puis, dans un deuxième temps, nous avons, plus précisément, analysé les modalités de prise de décision thérapeutique des oncologues lors de la poursuite ou non des traitements en phase palliative.

Pour cela, nous avons exclu toutes les situations où il n'y a pas pu avoir de réelle discussion d'arrêt ou de poursuite:

- Tous les patients qui ne sont pas décédés de leur maladie mais de complications thérapeutiques, d'autres pathologies non liées au cancer ou dont la cause du décès est inconnue. Il n'y a pas eu de discussion d'arrêt ou de remise en question de la thérapeutique puisque le décès était inattendu ou non en lien avec la maladie.
- Tous les patients traités par hormonothérapie exclusive en dernière ligne thérapeutique. Leur prescription et leur arrêt ne suivent pas le même raisonnement que pour un traitement par chimiothérapie ou thérapie ciblée. Ces traitements, du fait de leur mode d'administration et de leur faible toxicité, ne sont quasiment pas arrêtés.
- Tous les patients n'ayant jamais reçu de traitement spécifique au cours de leur maladie. La décision de ne pas débuter de chimiothérapie ne suit pas le même raisonnement que l'arrêt d'un traitement déjà commencé.

### *C) Objectifs*

a-Objectif principal

L'objectif principal est d'identifier des facteurs pouvant influencer la décision d'arrêt ou de poursuite d'un traitement palliatif.

Dans la littérature, le fait de recevoir un traitement spécifique dans le dernier mois de vie est défini comme un critère d'agressivité de soins en fin de vie (40).

Nous avons, ainsi, comparé deux groupes de patients : ceux ayant reçu un traitement spécifique dans leur dernier mois de vie (groupe 1) et ceux n'ayant pas reçu de traitement durant cette période (groupe 2).

b-Objectifs secondaires

- Décrire la population de patients suivis dans notre service.

- Etudier les éléments de décision de prescriptions de traitement des oncologues dans leur prise en charge des patients en phase palliative.

- Identifier et étudier plus spécifiquement une sous-population de patients du groupe 1 qui, selon nous, a été confrontée à une situation importante d'agressivité thérapeutique. Il s'agit des patients ayant reçu seulement 1 à 2 cures de leur dernière ligne de traitement.

### *D) Recueil de données*

a-Inclusion

La liste des patients décédés s'est faite par recueil des dossiers auprès des secrétariats de notre service.

b-Données du dossier médical

L'analyse des dossiers s'est faite en deux temps.

La première partie a consisté à rechercher dans le dossier du patient des données précises sur des items pouvant influencer la décision. Pour les définir, nous avons collecté toutes les données étudiées dans les principaux articles sur le sujet. Nous avons, en plus, recherché d'autres informations que nous avons jugées pertinentes.

Nous avons utilisé un questionnaire informatisé de recueil de données comprenant 4 parties (annexe 1) recherchant :

- Les informations sur la maladie lors de la décision de débuter la dernière ligne thérapeutique : le site du primitif, le nombre et la localisation des sites métastatiques, les symptômes présents, le taux d'albumine et de LDH, le calcul du score PRONOPALL.
- Les informations sur le patient : date de naissance et date de décès, âge, sexe, entourage, prise en charge en structure et prise en charge psychologique.
- Les informations sur les traitements : nombre de lignes reçues antérieurement, toxicité antérieure et la date de début de la chimiothérapie palliative. Pour la dernière ligne nous avons cherché : la date de début, le nombre de cure reçue, la dose (pleine ou diminuée), le coût, le choix d'une mono-chimiothérapie ou d'une poly-chimiothérapie, l'indication (AMM ou hors AMM) et s'il y a eu nécessité d'hospitaliser le patient pour toxicité. Nous avons utilisé le logiciel de prescription de chimiothérapie pour ce recueil.
- Les informations sur la maladie au cours de la dernière ligne : si le cancer semblait contrôlé ou en progression ou non estimable lors de cette dernière ligne, la date entre le dernier traitement et le décès.

Les informations ont été cherchées dans le dossier du patient par le biais des courriers et de l'observation médicale.

c-Données sur la décision médicale

La deuxième partie a visé à rechercher le point de vue de chaque référent sur les choix qu'il a effectué dans la prise en charge de son patient. Dans ce but, nous avons remis un questionnaire (annexe 2) à chaque médecin responsable d'un patient ayant reçu un traitement dans les 2 derniers mois de vie.

Ce questionnaire a recherché :

- si l'oncologue a pu expliquer le caractère palliatif au patient.
- Si sa décision de débuter la dernière ligne thérapeutique a été prise après discussion avec des confrères, lors d'une RCP ou seul.
- Ses attentes pour la dernière ligne de traitements : amélioration de la survie ou des symptômes, amélioration de la qualité de vie du patient, maintien de l'espoir du patient, connaissance de l'intérêt nul du traitement mais impossibilité d'arrêter pour le patient ou l'oncologue.
- Si l'oncologue avait décidé d'arrêter la dernière ligne de traitement, quelle(s) était(ent) la ou les causes possibles : toxicité des dernières cures de chimiothérapie non acceptables, désir du patient d'arrêter tout traitement spécifique, désir de la famille d'arrêter tout traitement, état clinique du patient ne permettant pas la

poursuite du traitement en raison d'une complication liée au traitement ou à la maladie, épuisement des ressources thérapeutiques et traitement en cours inefficace, dégradation de l'état général du patient en cours de chimiothérapie ou espérance de vie estimée à moins de 1 mois au moment de la décision.

- Si l'oncologue n'avait pas décidé d'arrêter la dernière ligne de traitement, quelle(s) était(ent) la ou les causes possibles : pas de discussion particulière, volonté d'arrêter mais le désir de poursuivre le traitement du patient était trop fort, volonté d'arrêter mais le désir de poursuivre de la famille était trop fort, pas de désir d'arrêter car il existait un bénéfice psychologique pour le patient, pas de désir d'arrêter car il existait un bénéfice sur la qualité de vie ou les symptômes du patient
- En plus des questions, l'oncologue avait la possibilité de rédiger un commentaire libre.

Pour les patients ayant arrêté leur traitement plus de 2 mois avant leur décès, la lecture des courriers de suivi en phase palliative apportait tous les renseignements voulus.

### *E) Analyse statistique*

L'ensemble des données recueillies ont été transmises vers une base de donnée informatique de type ModaLisa. Les analyses ont été faites par le logiciel SAS. La description des variables quantitatives a été faite par la moyenne, l'écart-type et la médiane. La comparaison de ces variables s'est faite par le test de Student ou par un test non paramétrique pour la comparaison des médianes. La description des variables qualitatives a été faite par leur nombre et leur pourcentage. Leur comparaison s'est faite par le test du Chi 2 ou le test de Fischer. Le seuil de significativité a été fixé à 0.05.

## III- RESULTATS

### *A) Population générale de l'étude*

a-Caractéristiques générales

Cent soixante-huit patients décédés, suivis dans notre service d'oncologie médicale de Poitiers, ont été inclus de janvier à novembre 2012.

L'ensemble des caractéristiques de la population générale est résumé dans le tableau 9.

Nous avons inclus 168 patients : 75 femmes (44.6%) pour 93 hommes (55.4%).

La moyenne d'âge est de 63 ± 11 ans. Les valeurs sont comprises entre 34 à 92 ans.

On compte, pour les cancers les plus représentés : 36 cancers pulmonaires (21.4%), 23 cancers mammaires (13.7%), 19 cancers colorectaux (11.3%), 14 cancers du pancréas (8.3%), 12 cancers ORL (7.1%).

Les autres cancers recensés dans ce travail sont : 9 cancers du rein (5.4%), 7 cancers de l'estomac (4.2%), 6 cancers de vessie (3.6%), 6 cancers des ovaires (3.6%), 6 cancers de l'œsophage (3.6%), 5 cholangiocarcinomes (3.0%), 4 cancers de prostate (2.4%), 3 mélanomes (1.8%), 3 sarcomes utérin (1.8%), 3 glioblastomes (1.8%), 3 cancers de primitif inconnu (1.8%), 2 carcinomes hépatocellulaires (1.2%), 2 GIST (1.2%), 1 cancer du col de l'utérus (0.6%), 1 ampullome (0.6%), 1 mésothéliome pleural (0.6%), 1 cancer de la thyroïde (0.6%) et 1 cancer primitif du péritoine(0.6%).

Il s'agit, pour la plupart des patients, de maladies métastatiques. Seuls 13 patients (7.7%) sont décédés avec un cancer localisé. Dans ces cas, il s'agit d'un cancer localement évolué sans métastase à distance mais sans possibilité chirurgicale. 1 seul patient est décédé en situation considérée comme curative, dans les suites d'une chirurgie d'exérèse de métastase.
Parmi les 155 patients (92.3%) suivis pour une maladie métastatique : 27 patients (16.1%) possèdent 1 site métastatique, 58 (34.5%) 2 sites, et 70 (41.7%) plus de 3 sites. Les sites métastatiques sont très divers avec pour les 5 localisations les plus fréquentes : les ganglions (33.9%), le péritoine (33.9%), les os (36.3%), le foie (45.2%) et les poumons (38.1%).

L'ensemble des 168 patients présentent des symptômes. Les plus fréquents sont : la douleur (92 patients, 54.8%), l'altération de l'état général (81 patients, 48.2%), la dyspnée (56 patients, 33.3%) et le syndrome occlusif (37 patients, 22.0%).

Sur les 168 patients, 11 (6.5%) n'ont jamais reçu de traitement spécifique durant leur maladie, leur état clinique étant trop précaire pour débuter un traitement. Pour les 157 patients ayant reçu un traitement au cours de leur maladie, la dernière ligne de traitement

reçue était : pour 154 patients (91.7%) une chimiothérapie ou une thérapie ciblée et pour 3 (1.8%) une hormonothérapie.

La médiane de survie (estimée par le délai de la consultation d'annonce au décès), pour les 168 patients, est de 60 semaines avec un minimum de 1 semaine et un maximum de 832 semaines.

Le temps médian entre la dernière cure de traitement spécifique et le décès est de 5 semaines. Les délais s'échelonnent de 2 jours à 52 semaines.

**Tableau 9 : caractéristiques générales de la population.**

| Population générale | N=168 |
|---|---|
| Age moyen (écart-type) [min-max] | - 63 (11) [34-92] |
| Sexe : | |
| - Femme | - 75 (44.6%) |
| - Homme | - 93 (55.4%) |
| Primitif : | |
| - Poumon non à petite cellule | - 30 (17.9%) |
| - Poumon à petite cellule | - 6 (3.6%) |
| - Sein | - 23 (13.7%) |
| - Colorectal | - 19 (11.3%) |
| - Pancréas | - 14 (8.3%) |
| - ORL | - 12 (7.1%) |
| - Ovaire | - 6 (3.6%) |
| - Prostate | - 4 (2.4%) |
| - Inconnu | - 3 (1.8%) |
| - Autre | - 51 (30.4%) |
| Nombre de site métastatique : | |
| - 0 | - 13 (7.7%) |
| - 1 | - 27 (16.1%) |
| - 2 | - 58 (34.5%) |
| - >2 | - 70 (41.7%) |
| Site métastatique : | |
| - Poumon | - 64 (38.1%) |
| - Foie | - 76 (45.2%) |
| - Os | - 61 (36.3%) |
| - Peau | - 11 (6.5%) |
| - SNC (cerveau) | - 24 (14.3%) |
| - Méninge | - 3 (1.8%) |
| - Péritoine | - 57 (33.9%) |
| - Rate | - 3 (1.8%) |
| - Ganglion | - 57 (33.9%) |
| - Autre | - 29 (17.3%) |
| Symptôme : | |
| - Douleur | - 92 (54.8%) |
| - AEG | - 81 (48.2%) |
| - Dyspnée | - 56 (33.3%) |
| - Syndrome occlusif | - 37 (22.0%) |
| - Ascite | - 15 (8.9%) |
| - Ictère | - 15 (8.9%) |
| - Trouble neurologique | - 20 (11.9%) |
| - Insuffisance rénale | - 6 (3.6%) |
| - Hypercalcémie | - 3 (1.8%) |
| - Trouble hématologique | - 3 (1.8%) |
| - Epilepsie | - 3 (1.8%) |
| - HTIC | - 6 (3.6%) |
| - Autre | - 7 (4.2%) |
| Temps entre la dernière cure et le décès en semaine<br>Moyenne (écart type) [min-max] | - 9.3 (11.8) [0.2-52] médiane=5.0 |
| Temps de la consultation au décès en semaine<br>Moyenne (écart type) [min-max] | - 110.8 (137.4) [1-832] médiane=60 |
| Dernière ligne de traitement reçue : | |
| - Chimiothérapie ou thérapie ciblée | - 154 (91.7%) |
| - Hormonothérapie | - 3 (1.8%) |
| - Soin palliatif/pas de traitement | - 11 (6.5%) |

b-Causes de décès

Une grande majorité des patients décède de la progression de leur maladie (tableau 10). C'est le cas de 158 patients soit 94.0%.

Les autres causes de décès recensées sont :

- Des complications thérapeutiques pour 3 patients (1.8%) : 1 patient est décédé de choc septique, 1 de pancytopénie sévère avec trouble hémorragique et 1 de complication postopératoire dans le cadre d'une métastasectomie pulmonaire (1 métastase pulmonaire unique d'un cancer ORL traité il y a 10 ans).
- D'autres causes de décès que le cancer pour 3 patients (1.8%) : 1 patient est décédé d'un accident cardiovasculaire, 1 de l'évolution d'une pathologie respiratoire et 1 d'un accident de la route.
- De cause inconnue chez 4 patients (2.4%). Ces patients sont décédés subitement à leur domicile ou à l'hôpital alors que rien ne laissait présager une évolution si brutale. La cause précise du décès n'a pas été recherchée. On ne peut pas affirmer qu'elle soit en lien avec leur maladie.

**Tableau 10 : causes des décès**.

| Cause de décès | N=168 |
|---|---|
| Progression du cancer | - 158 (94.0%) |
| Accident cardiovasculaire | - 1 (0.6%) |
| Maladie respiratoire | - 1 (0.6%) |
| Complications du traitement | - 3 (1.8%) |
| Accident de la route | - 1 (0.6%) |
| Cause inconnue | - 4 (2.4%) |

c-Caractéristiques de la population des médecins

Tous les patients ont été suivis par un référent exerçant dans le service d'oncologie médicale du CHU de Poitiers. Ces référents peuvent être oncologues médicaux ou spécialistes d'organe avec une capacité de prescription de chimiothérapie.

La population des médecins est représentée par : 2 gastro-entérologues, 1 pneumologue, 1 dermatologue et 5 oncologues médicaux. Un des médecins est titulaire d'un diplôme d'Université de soins palliatifs. On recense 7 femmes pour 2 hommes.

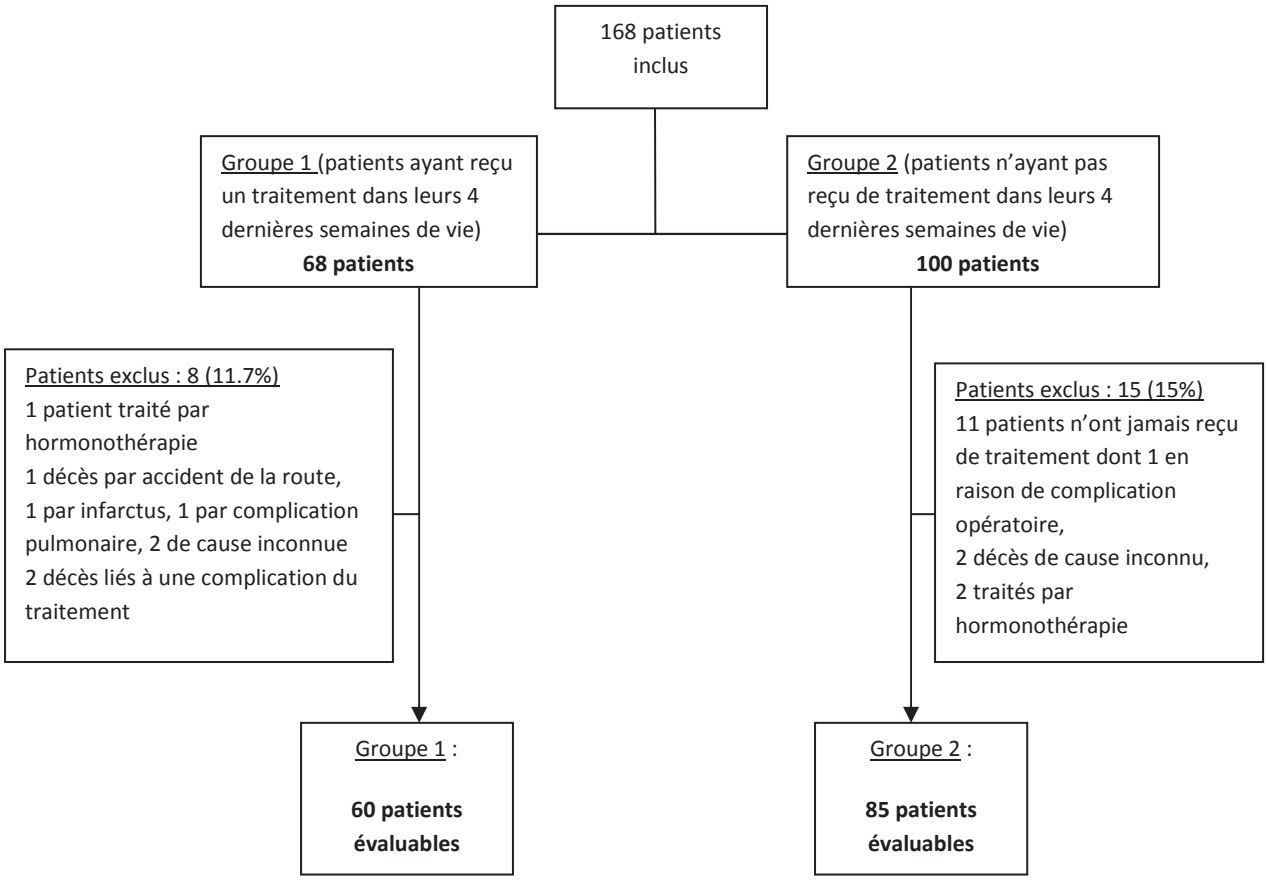
### *B) Population analysée*

Comme planifié, nous avons, secondairement, identifié deux groupes de patients à partir des 168 patients inclus (figure 21) :

- Le groupe 1 représente l'ensemble des patients ayant reçu un traitement spécifique dans les 4 dernières semaines de vie.
  Sur les 168 patients : 68 (40.5%) sont inclus dans ce groupe.
  Pour les analyses statistiques, nous avons exclu : 1 patient traité par hormonothérapie, 5 patients décédés d'une autre cause que le cancer (1 de complication cardiovasculaire, 1 de maladie respiratoire, 1 d'un accident de la route et 2 de causes inconnues) et 2 de complications post-thérapeutiques.
  Il y a dans ce groupe 60 patients.

- Le groupe 2 est constitué de tous les patients n'ayant pas reçu de traitement spécifique dans les 4 dernières semaines de vie.
  Il y a 100 patients dans ce groupe (59.5% de la population générale).
  Pour les analyses statistiques, nous avons exclu : les 11 patients n'ayant jamais reçu de traitement spécifique au cours de leur prise en charge, les 2 patients traités par hormonothérapie et les 2 patients dont la cause du décès est inconnue.
  Il y a dans ce groupe 85 patients.

**Figure 21 : population analysée.**




### *C) Comparaison des groupes 1 et 2*

Nous avons comparé les patients du groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines de leur vie) à ceux du groupe 2 (n'ayant pas reçu de traitement dans les 4 dernières semaines de vie).Afin de mettre en évidence des différences dans la prise en charge de ces deux populations, nous avons étudié successivement les différents critères décisionnels au moment de la prise de décision de débuter ou non un traitement : la maladie, le patient, les traitements antérieurs. Puis, nous avons interrogé les oncologues sur les éléments qui ont guidé leur choix.

#### a-Caractéristiques de la maladie dans les groupes 1 et 2

Nous avons comparé les caractéristiques des cancers (tableau 11) dans les deux groupes de patients.

*-Concernant la localisation primitive*

Nous retrouvons les mêmes types de cancer dans les 2 groupes.

Dans le groupe 1 (traitement reçu dans les 4 dernières semaines) : 14 cancers du poumon (23.3%), 10 cancers du sein (16.7%), 8 cancers colorectaux (13.3%), 4 cancers du pancréas (6.7 %), 4 cancers de l'estomac (6.7%), 3 mélanomes (5.0%), 3 cancers ORL (5.0%), 2 cancers des ovaires (3.3%), 2 cancers de primitif inconnu (3.3%), 2 cancers de vessie (3.3%), 2 cancers du rein (3.3%), 1 GIST (1.7%), 1 carcinome hépatocellulaire (1.7%), 1 cholangiocarcinome (1.7%), 1 glioblastome (1.7%), 1 cancer de l'œsophage (1.7%) et 1 cancer de primitif péritonéal (1.7%).

Dans le groupe 2 (pas de traitement reçu dans les 4 dernières semaines) : 18 cancers du poumon (21.2%), 12 cancers du sein (14.1%), 9 cancers du pancréas (10.6%), 8 cancers colorectaux (9.4%), 6 cancers ORL (7.1%), 4 cancers du rein (4.7%), 4 cancers de vessie (4.7%), 3 sarcomes utérin (3.5%), 3 cancers de l'œsophage (3.5%), 3 cancers de l'estomac (3.5%), 3 cholangiocarcinomes (3.5%), 3 cancers des ovaires (3.5%), 2 glioblastomes (2.6%), 1 cancer de prostate (1.2%), 1 cancer de primitif inconnu (1.2%) , 1 GIST (1.2%), 1 ampullome (1.2%), 1 carcinome hépatocellulaire (1.2%), 1 cancer du col de l'utérus (1.2%) et 1 mésothéliome pleural (1.2%).

*-Concernant l'extension de la maladie*

Il s'agit, en grande majorité, dans les 2 groupes de maladies métastatiques. Il y a seulement 3 patients (5.0%) du groupe 1 qui ont une maladie localement évoluée et 9 patients (10.6%) du groupe 2.

Pour les autres patients, soit 57 patients (95.0%) du groupe 1 et 76 patients (89.4%) du groupe 2, le cancer est métastatique. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les sites métastatiques des cancers. Dans les 2 groupes, les sites les plus fréquents sont : le foie (53.3% pour le groupe 1 et 43.5% pour le groupe 2), le poumon (40.0% pour le 1 et 35.3% pour le 2), l'os (36.7% pour le 1 et 36.5% pour le 2), le péritoine (33.3% pour le 1 ey41.2% pour le 2) et les ganglions (28.3% pour le 1 et 38.8% pour le 2).

*-Concernant les caractéristiques biologiques de la maladie*

Nous avons vu, dans la première partie, qu'il existe certaines valeurs biologiques qui peuvent nous aider dans nos choix car elles reflètent le pronostic de la maladie. Les deux constantes les plus utilisées sont l'albumine et les LDH.

L'albumine, dont le taux normal va de 35 à 52 g/dl, reflète l'état de nutrition des patients. En cas de valeur inférieur à 33 g/dl, les patients sont dits dénutris et plus à risque de présenter des effets secondaires des traitements.

Les LDH, dont la norme est de 230 à 460 UI/l, reflète l'évolution de la masse tumorale, plus elle est élevée, plus la maladie est agressive.

L'albumine et les LDH ne sont pas toujours dosés au moment du début de la dernière ligne de traitement. Bien que nous ayons vu que leur dosage pouvait être une aide à la décision en permettant d'affiner le pronostic des patients.

Dans le groupe 1 (traitement reçu dans les 4 dernières semaines), l'albumine a été dosée pour 40 patients (66.7%) et les LDH pour 27 (45.0%).

Dans le groupe 2, l'albumine a été dosée pour 46 patients (54.1%) et les LDH pour 25 (29.4%).

Pour l'albumine, les moyennes des 2 groupes sont de 32.8 $\pm$ 6.7 g/dl pour le groupe 1 et de 34.9 $\pm$ 5.4 g/dl pour le groupe 2 (p=0.11). Sans que ce soit significatif, les patients du groupe 1 ont un état nutritionnel moins bon et vont pourtant recevoir des traitements plus longtemps.

Pour les LDH, dans le groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines), le taux moyen est significativement plus haut que dans le groupe 2. Il est à 945.6UI/l avec des extrêmes allant de 215 à 2000 UI/l, alors que dans le groupe 2 il est à 588.4UI/l avec des extrêmes allant de 246 à 2000 UI/l. Les patients du groupe 1 ont, donc, une maladie plus agressive (p=0.026).

*-Concernant le calcul de score pronostique*

Les valeurs de l'albumine et des LDH combinées à l'OMS du patient et aux nombres de sites métastatiques permettent de calculer le score Pronopall ou de Barbot (31). Ce calcul n'est possible que pour 27 patients du groupe 1 (45.0%) et pour 24 patients du groupe 2 (28.2%) au moment du début de la dernière ligne thérapeutique.

Dans le groupe 1 (ayant reçu un traitement): 7 patients (25.9%) sont dans le groupe pronostic A, 10 (37.0%) dans le groupe B et 10 (37.0%) dans le groupe C.

Dans le groupe 2 : 3 patients (12.5%) sont dans le groupe A, 7 (29.2%) dans le groupe B et 14 (58.3%) dans le groupe C.

Il y a plus de patients de mauvais pronostic dans le groupe 2 mais cela n'atteint pas la significativité du fait du faible nombre de patients et n'est pas représentatif de l'effectif de chaque groupe d'autant que la médiane de survie est de 41.5 semaines dans le groupe 1 (ayant reçu un traitement) et de 72.0 semaines dans le groupe 2. Cette différence est statistiquement significative (p=0.0008).

**Tableau 11 : Caractéristiques de la maladie dans les 2 groupes.**

| | Groupe 1 : Patients ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=60 | Groupe 2 : Patients n'ayant pas reçu de traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=85 | p |
|---|---|---|---|
| Survie (temps du diagnostic au décès en semaines) Moyenne (écart-type) [min-max] | 93.5 (138.3)[2-832] médiane=41.5 | 129.5 (130.6)[12-532] médiane=72.0 | **0.0008** |
| Primitif : | | | |
| - Sein | 10 (16.7%) | 12 (14.1%) | 0.67 |
| - Poumon NPC | 13 (21.7%) | 14 (16.5%) | 0.43 |
| - Poumon PC | 1 (1.7%) | 4 (4.7%) | 0.40 |
| - Colorectal | 8 (13.3%) | 8 (9.4%) | 0.46 |
| - Pancréas | 4 (6.7%) | 9 (10.6%) | 0.42 |
| - ORL | 3 (5.0%) | 6 (7.1%) | 0.74 |
| - Prostate | 0 | 1 (1.2%) | 1.00 |
| - Primitif inconnu | 2 (3.3%) | 1 (1.2%) | 0.57 |
| - Ovaire | 2 (3.3%) | 3 (3.5%) | 1.00 |
| - Autres | 17 (28.3%) | 27 (31.8%) | 0.66 |
| Nombre de site métastatique : | | | 0.47 |
| - 0 | 3 (5.0%) | 9 (10.6%) | |
| - 1 | 9 (15.0%) | 11 (12.9%) | |
| - 2 | 23 (38.3%) | 25 (29.4%) | |
| - >2 | 25 (41.7%) | 40 (47.1%) | |
| Site métastatique : | | | |
| - Poumon | 24 (40.0%) | 30 (35.3%) | 0.56 |
| - Foie | 32 (53.3%) | 37 (43.5%) | 0.24 |
| - Os | 22 (36.7%) | 31 (36.5%) | 0.98 |
| - Cutanée | 5 (8.3%) | 6 (7.1%) | 0.78 |
| - SNC (cerveau) | 6 (10.0%) | 15 (17.6%) | 0.20 |
| - Méninge | 2 (3.3%) | 1 (1.2%) | 0.57 |
| - Péritoine | 20 (33.3%) | 35 (41.2%) | 0.34 |
| - Rate | 2 (3.3%) | 1 (1.2%) | 0.57 |
| - Ganglion | 17 (28.3%) | 33 (38.8%) | 0.19 |
| - Surrénale | 5 (8.3%) | 6 (7.1%) | 0.90 |
| - Rein | 2 (3.3%) | 1 (1.2%) | 0.57 |
| LDH en UI/l (N : 230 à 460 UI/l) Taux moyen (écart type) [min-max] | N=27 945.6 (681.7) [215-2000] | N=25 588.4 (413.3) [246-2000] | **0.026** |
| Albumine en g/dl (N : 35 à 52 g/dl) Taux moyen (écart type) [min-max] | N=40 32.8 (6.7) [20-47] | N=46 34.9 (5.4) [20-46] | 0.11 |
| Score Pronopall (de Barbot) | N=27 | N=24 | 0.27 |
| - A | 7 (25.9%) | 3 (12.5%) | |
| - B | 10 (37.0%) | 7 (29.2%) | |
| - C | 10 (37.0%) | 14 (58.3%) | |

## b-Caractéristiques des patients dans les groupes 1 et 2

Nous avons cherché si les caractéristiques des patients du groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines de vie) diffèrent de ceux du groupe 2 (tableau 12).

*-Concernant le sexe des patients*

La répartition entre les hommes et les femmes est identique dans les 2 groupes (p=0.92): 33 hommes (55.0%) pour le groupe 1 et 46 (54.1%) pour le groupe 2.

*-Concernant l'âge des patients*

Les patients du groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines) sont statistiquement plus jeunes que dans le groupe 2 (p=0.011). La moyenne est de 59.7 $\pm$10.9 ans pour le groupe 1 contre 64.3 $\pm$ 10.2 ans pour le groupe 2.

De plus, il y a plus de patients âgés de plus de 65 ans dans le groupe 2 : 42.4% versus 26.7%. Plus les patients sont âgés, plus les traitements sont arrêtés tôt.

*-Concernant l'état général des patients*

Les patients du groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines) sont en moins bon état général que ceux du groupe 2 (p=0.0011). Dans le groupe 1, 47 patients (78.3%) ont un OMS supérieur ou égal à 2 contre seulement 44 patients (51.8%) du groupe 2.
En moins bon état général, les patients du groupe 1 vont, pourtant, poursuivre leur traitement plus longtemps en fin de vie.

*-Concernant l'entourage des patients*

A noter que dans le groupe 2, les données sont manquantes pour 3 patients : pour 1 patient nous n'avons pas retrouvé sa situation familiale et pour 2 s'ils étaient isolés ou entourés. En grande majorité, les patients sont mariés, 47 patients (78.3%) pour le groupe 1 et 72 (85.7%) pour le groupe 2, et entourés par des proches, 54 patients (90.0%) pour le groupe 1 et 76 (91.6%) pour le groupe 2. Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes.

*-Concernant la prise en charge extérieure au service d'oncologie médicale*

Les patients du groupe 2 sont significativement plus souvent pris en charge par une structure extérieure (équipe de soins palliatifs ou réseau) au cours des traitements palliatifs (p=0.031). Ainsi, seuls 23 patients (38.3%) du groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines) sont pris en charge dans une structure contre 48 patients (56.5%) du groupe 2.

En conclusion, les patients du groupe 1 sont plus jeunes, en moins bon état général et pourtant ont été moins adressés à l'équipe de soins palliatifs.

**Tableau 12 : caractéristiques des patients dans les 2 groupes.**

| | Groupe 1 : Patients ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=60 | Groupe 2 : Patients n'ayant pas reçu de traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=85 | p |
|---|---|---|---|
| Sexe : | | | 0.92 |
| - Homme | 33 (55.0%) | 46 (54.1%) | |
| - Femme | 27 (45.0%) | 39 (45.9%) | |
| Age : | | | |
| - Moyenne (écart-type) | 59.7 (10.9) | 64.3 (10.2) | **0.011** |
| - < 35 ans | 1 (1.7%) | 0 | |
| - 35 à 50 ans | 10 (16.7%) | 5 (5.9%) | |
| - 51 à 65 ans | 33 (55.0%) | 44 (51.8%) | |
| - > 65 ans | 16 (26.7%) | 36 (42.4%) | |
| OMS au cours de la dernière ligne : | | | **0.0011** |
| - 0/1 | 13 (21.7%) | 41 (48.2%) | |
| - ≥ 2 | 47 (78.3%) | 44 (51.8%) | |
| Symptômes : | | | |
| - Douleur | 32 (53.3%) | 48 (56.5%) | 0.71 |
| - AEG | 32 (53.3%) | 41 (48.2%) | 0.55 |
| - Dyspnée | 22 (36.7%) | 30 (35.3%) | 0.87 |
| - Syndrome occlusif | 12 (20.0%) | 21 (24.7%) | 0.51 |
| - Ascite | 8 (13.3%) | 7 (8.2%) | 0.32 |
| - Ictère | 5 (8.3%) | 8 (9.4%) | 0.82 |
| - Trouble neurologique | 5 (8.3%) | 11 (12.9%) | 0.38 |
| - Insuffisance rénale | 2 (3.3%) | 2 (2.3%) | 1.00 |
| - Hypercalcémie | 2 (3.3%) | 1 (1.2%) | 0.57 |
| - Troubles hématologiques | 3 (5.0%) | 0 | 0.069 |
| - Epilepsie | 1 (1.7%) | 2 (2.4%) | 1.00 |
| - HTIC | 2 (3.3%) | 3 (3.5%) | 1.00 |
| Situation familiale | N=60 | N=84 | 0.50 |
| - Marié | 47 (78.3%) | 72 (85.7%) | |
| - Veuf | 5 (8.3%) | 4 (4.8%) | |
| - Isolé | 8 (13.3%) | 8 (9.5%) | |
| Entourage | N=60 | N=83 | 0.75 |
| - Isolé | 6 (10.0%) | 7 (8.4%) | |
| - Entouré | 54 (90.0%) | 76 (91.6%) | |
| Soutien psychologique : | | | 0.12 |
| - Oui | 14 (23.3%) | 30 (35.3%) | |
| - Non | 46 (76.7%) | 55 (64.7%) | |
| Prise en charge | | | **0.031** |
| - En structure (Equipe de Soin Palliatif/réseau) | 23 (38.3%) | 48 (56.5%) | |
| - Aucune | 37 (61.7%) | 37 (43.5%) | |

c-Caractéristiques des traitements dans les groupes 1 et 2

*-Caractéristiques des traitements antérieurs*

Nous avons dans un premier temps comparé le passé thérapeutique des patients des 2 groupes (tableau 13).

La médiane de durée du traitement palliatif, c'est-à-dire le temps entre le début du traitement palliatif et le décès, est statistiquement plus longue dans le groupe 2 que dans le groupe 1 : 256 jours versus 406 (p=0.0011).

Les patients des 2 groupes ont reçu le même nombre de lignes thérapeutiques : 2.32 pour le groupe 1 et 2.52 pour le groupe 2.De même, les mêmes profils de toxicité ont été retrouvés.

**Tableau 13 : caractéristiques des traitements reçus dans les 2 groupes.**

| | Groupe 1 : Patients ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=60 | Groupe 2 : Patients n'ayant pas reçu de traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=85 | p |
|---|---|---|---|
| Durée du traitement palliatif en jours<br>Moyenne (écart-type) [min-max] | 361.6 (392.8) [7-1551]<br>médiane=256 | 603.8 (563.9) [55-2719]<br>médiane=406 | **0.0011** |
| Nombre de lignes de traitement reçues en moyenne (écart type) | 2.32 (1.41) | 2.52 (1.91) | 0.47 |
| Toxicité des lignes antérieures de grade > 2 | | | |
| - Hématologique | 7 (11.7%) | 16 (18.8%) | 0.25 |
| - Neurologique | 5 (8.3%) | 9 (10.6%) | 0.65 |
| - Rénale | 1 (1.7%) | 0 | |
| - Cardiovasculaire | 0 | 1 (1.2%) | |
| - Cutané | 0 | 1 (1.2%) | |
| - Digestive | 2 (3.3%) | 4 (4.7%) | 1.00 |
| - Pulmonaire | 0 | 1 (1.2%) | |

*-Caractéristiques de la dernière ligne*

Dans un deuxième temps, nous avons étudié les caractéristiques de la dernière ligne de traitement reçue par les patients des 2 groupes (tableau 14).

La médiane de durée de la dernière ligne reçue par les patients est statistiquement plus courte chez les patients du groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines) que ceux du groupe 2 : 36.5 jours versus 157 jours (p<0.001).

En moyenne, le temps entre la dernière cure de traitement et le décès est de 2.04 semaines dans le groupe 1 et de 15 semaines pour le groupe 2. De plus, il y a 38 patients du groupe 1 (63.3%) qui ont reçu un traitement dans les 14 derniers jours de leur vie.

Le nombre de cycles reçu de cette dernière ligne est statistiquement différent dans les 2 groupes. Pour les thérapies orales, nous avons considéré qu'un mois de traitement équivalait à un cycle.

Dans le groupe 2, 44 patients (52.4%) ont reçu 4 cycles ou plus de leur dernier traitement. Contrairement au groupe 1 où c'est seulement le cas pour 6 patients (10.0%). A noter que, pour 1 patient du groupe 2, cette donnée est manquante.

La grande majorité des patients du groupe 1 (52 cas, 86.7%) a reçu seulement 1 ou 2 cures de la dernière ligne. Cette sous-population fera l'objet d'analyses plus fines car les patients sont décédés dès le début d'un changement de ligne de traitement ce qui doit faire s'interroger sur le bien-fondé de l'indication de cette dernière ligne.

Pour terminer, nous avons évalué les hospitalisations des patients en cours de dernière ligne :

- il n'a pas de différence pour les hospitalisations pour toxicité. Cette donnée n'a pas été retrouvée pour 1 patient du groupe 2.
- 3 patients (5.0%) du groupe 1 et 1 patient (1.2%) du groupe 2 ont été hospitalisés pour prise en charge de toxicité de leur dernier traitement. Il s'agissait pour les trois de survenue d'une aplasie fébrile.
- Par contre, les patients du groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines) sont plus hospitalisés, au cours de la dernière ligne, pour équilibre de symptômes que ceux du groupe 2 (p=0.0081). C'est le cas pour 47 patients (78.3%) du groupe 1 contre 48 patients (57.1%) du groupe 2.
- Les patients du groupe 1 sont moins pris en charge par des structures de soins palliatifs et ont plus recours, en cas de symptômes, à l'hospitalisation.

**Tableau 14 : caractéristiques de la dernière ligne de traitement.**

| | Groupe 1 : Patients ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=60 | Groupe 2 : Patients n'ayant pas reçu de traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=85 | p |
|---|---|---|---|
| Temps du début de la dernière ligne au décès en jour moyenne (écart-type) [min-max] | 66.6 (107.4) [2-758] médiane=36.5 | 194 (142.5) [25-663] médiane=157 | **<0.001** |
| Temps entre la dernière cure reçue et le décès en semaine (écart type) | 2.04 (1.29) | 15.0 (13.3) | |
| Nombre de cycle reçu :<br>- 1<br>- 2<br>- 3<br>- 4<br>- >4 | N=60<br>31 (51.7%)<br>21 (35.0%)<br>2 (3.3%)<br>3 (5.0%)<br>3 (5.0%) | N=84<br>15 (17.9%)<br>14 (16.7%)<br>11 (13.1%)<br>9 (10.7%)<br>35 (41.7%) | **<0.0001** |
| Nature :<br>- Poly-chimiothérapie<br>- Mono-chimiothérapie | N=60<br>34 (56.7%)<br>26 (43.3%) | N=84<br>49 (58.3%)<br>35 (41.7%) | 0.84 |
| Coût en euros d'une cure moyenne (écart-type) [min-max] | N=58<br>1130.3 (1308.2) [18-4472]<br>Médiane=260.5 | N=81<br>669.0 (1245.0) [3-7321]<br>médiane=96 | **0.037** |
| Dose<br>- Pleine<br>- Diminuée | N=60<br>31 (51.7%)<br>29 (48.3%) | N=81<br>42 (51.9%)<br>39 (48.1%) | 0.98 |
| Indication :<br>- AMM<br>- Hors AMM | N=60<br>46 (76.7%)<br>14 (23.3%) | N=84<br>61 (72.6%)<br>23 (27.4%) | 0.58 |
| Hospitalisation pour toxicité :<br>- Oui<br>- Non | N=60<br>3 (5.0%)<br>57 (95.0%) | N=84<br>1 (1.2%)<br>83 (98.8%) | 0.31 |
| Hospitalisation pour équilibre de symptômes :<br>- Oui<br>- Non | N=60<br>47 (78.3%)<br>13 (21.7%) | N=84<br>48 (57.1%)<br>36 (42.9%) | **0.0081** |

## d-Caractéristiques des éléments de la décision médicale dans les 2 groupes

### *-Eléments de la discussion médicale dans les 2 groupes*

Nous avons interrogé les oncologues sur les éléments qui leur ont permis de décider de débuter ou non une dernière ligne de traitement (tableau 15).

Selon les médecins, les patients sont, le plus souvent, informés du caractère palliatif de la maladie, aussi bien dans le groupe 1 (55 patients, 91.7%) que dans le groupe2 (79 patients, 94.0%), avec une donnée manquante pour 1 patient.

Sans que nous puissions mettre en évidence de différence statistique, les attentes pour cette dernière ligne vont différer entre les 2 groupes :

- Pour les 2 groupes, les 2 raisons principales de débuter la dernière ligne de traitement sont l'amélioration de la survie (68.3% pour le groupe 1 et 68.2% pour le groupe 2) et des symptômes (68.3% pour le 1 et 56.5% pour le 2).
- Les oncologues espèrent, plus souvent, améliorer la qualité de vie des patients dans le groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines). C'est un des buts de cette dernière ligne pour 32 patients (53.3%) du groupe 1 contre 33 patients (38.8%) dans le groupe 2.
- Le maintien de l'espoir du patient fait partie des raisons de débuter le traitement aussi bien dans le groupe 1 (28.3%) que 2 (24.7%).

Les décisions de débuter une nouvelle ligne (p=0.0047) et de réaliser ou non la dernière cure de traitement de cette dernière ligne (p=0.018) sont plus discutées dans le groupe 1 témoignant de décisions plus difficiles dans ce groupe :

- dans seulement 18 cas (30.0%) du groupe 1, les décisions ne sont pas discutées avec d'autres confrères contre 40 cas (47.6%) dans le groupe 2.

- La discussion se fait le plus souvent lors d'une RCP dans les 2 groupes mais pour le groupe 1, 14 dossiers (23.3%) sont discutés avec l'EMSP contre seulement 5 (6.0%) pour le groupe2.
  A noter qu'il manque 1 donnée pour le groupe 2.

- Le dernier traitement est réalisé ou non, après discussion collégiale pour 32 cas (53.3%) du groupe 1 et 26 (33.3%) du groupe 2.Cette donnée n'a été retrouvée que pour 78 patients du groupe 2.

**Tableau 15 : Eléments de la décision médicale.**

| | Groupe 1 : Patients ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=60 | Groupe 2 : Patients n'ayant pas reçu de traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=85 | p |
|---|---|---|---|
| Information donnée au patient sur le caractère palliatif : | N=60 | N=84 | 0.74 |
| - Oui | 55 (91.7%) | 79 (94.0%) | |
| - Non | 5 (8.3%) | 5 (6.0%) | |
| Attente de l'oncologue pour la dernière ligne : | | | |
| - Bénéfice sur les symptômes | 41 (68.3%) | 48 (56.5%) | 0.15 |
| - Bénéfice sur la survie | 41 (68.3%) | 58 (68.2%) | 0.99 |
| - Amélioration de la qualité de vie | 32 (53.3%) | 33 (38.8%) | 0.084 |
| - Maintien de l'espoir du patient | 17 (28.3%) | 21 (24.7%) | 0.62 |
| - Validation en connaissance de l'intérêt nul du traitement, arrêt impossible pour l'oncologue | 1 (1.7%) | 1 (1.2%) | 1.00 |
| - Validation en connaissance de l'intérêt nul du traitement, arrêt impossible pour le patient | 8 (13.3%) | 10 (11.8%) | 0.78 |
| Discussion pour la dernière ligne : | N=60 | N=84 | **0.0047** |
| - RCP/collégiale | 28 (46.7%) | 39 (46.4%) | |
| - Avec EMSP | 14 (23.3%) | 5 (6.0%) | |
| - Pas de discussion | 18 (30.0%) | 40 (47.6%) | |
| Discussion collégiale lors de la validation de la dernière cure : | | N=78 | **0.018** |
| - Oui | 32 (53.3%) | 26 (33.3%) | |
| - Non | 28 (46.7%) | 52 (66.7%) | |

*-Devenir des patients au cours de la dernière ligne dans les 2 groupes*

Nous avons identifié plusieurs devenirs possibles pour un patient (figure 22) :

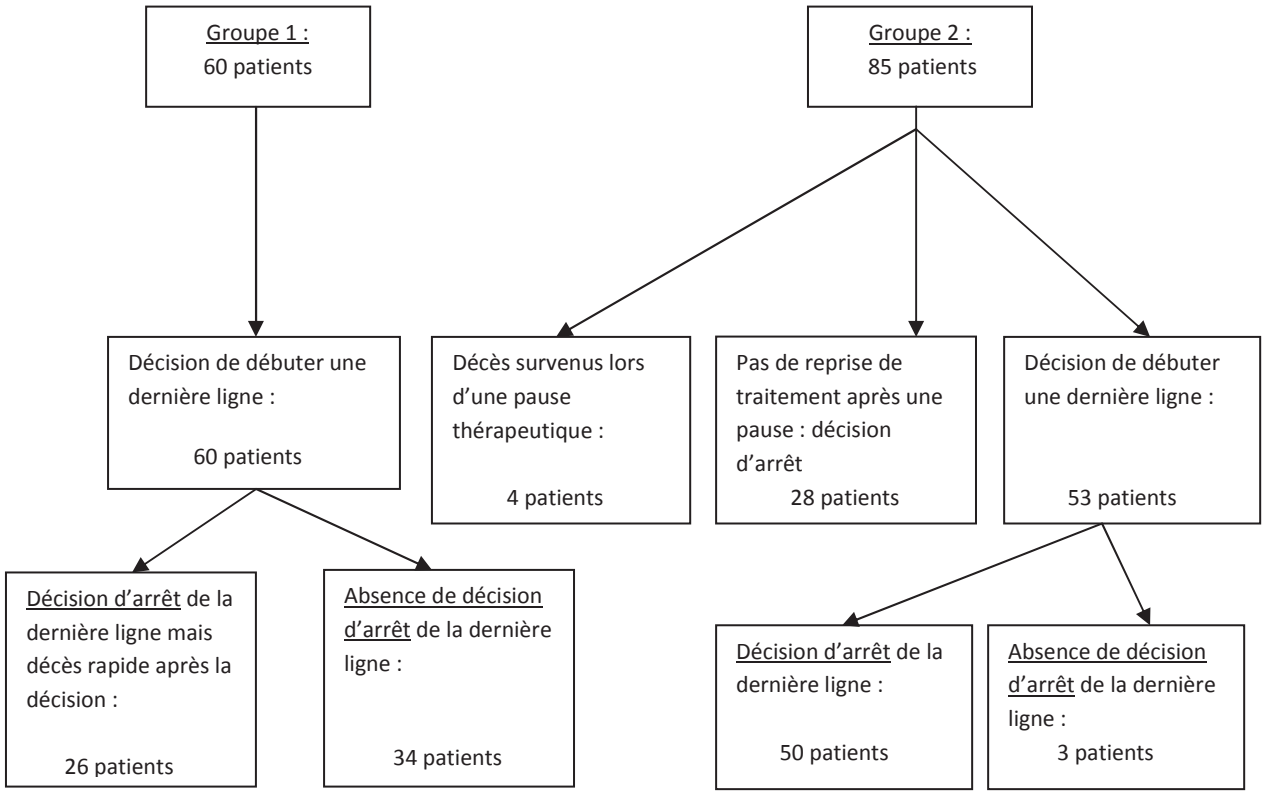
- Décès lors d'une pause thérapeutique.
  La dernière ligne de traitement a été efficace, le patient a alors été mis en pause mais est décédé sans que l'oncologue le revoie.
  C'est le cas pour 4 patients du groupe 2 (4.7%).

- Décès après une pause thérapeutique sans avoir repris de traitement. Lors de la consultation de surveillance, malgré une reprise évolutive de la maladie, l'oncologue a décidé de ne pas reprendre de traitement. C'est le cas de 28 patients du groupe 2 (33.0%).Les raisons évoquées par les oncologues sont : état clinique non

compatible avec la reprise d'un traitement pour 17 patients (60.7%), souhait du patient de ne pas reprendre de traitement dans 8 cas (28.6%), espérance de vie inférieure à 1 mois dans 6 cas (21.4%), souhait de la famille de ne pas reprendre de traitement dans 2 cas (7.1%) et toxicité des traitements antérieurs trop importante dans 1 cas (3.6%).

- Enfin, si la décision de reprendre une dernière ligne de traitement a été prise, les oncologues ont pu l'interrompre ou non. Le patient est décédé dans les suites ou en cours de cette dernière ligne.

**Figure 22 : devenir des patients dans les 2 groupes.**




Lors de la dernière ligne de traitement, les oncologues ont décidé d'arrêter le traitement pour 26 patients du groupe 1 (43.4%) et pour 50 patients du groupe 2 (58.8%).

Pour 34 patients du groupe 1 (56.6%) et 3 patients du groupe 2 (3.5%), il n'y a pas eu de décision d'arrêt de traitement.

Dans le groupe 1, la raison principale pour poursuivre le traitement est la présence d'un bénéfice sur les symptômes ou la qualité de vie du patient (11.8%). Ce qui est, lors d'un traitement palliatif, un des objectifs principaux du traitement.

L’autre raison importante est le désir trop important du patient de poursuivre le traitement (11.1%). Dans ces cas, même si l’oncologue est conscient que poursuivre la chimiothérapie n’apporte pas de bénéfice, il ne peut arrêter car c’est impossible pour le patient (11.1%) ou sa famille (5.9%).Enfin, dans 73.5% des cas, le traitement est poursuivi sans discussion particulière entre le patient et l’oncologue. Ce qui peut être considéré comme de l’obstination déraisonnable puisqu’il n’y a jamais eu de remise en question du bien fondé du traitement et qu’il a été poursuivi dans les dernières semaines de vie.

**Tableau 16 : devenir des patients dans les 2 groupes.**

| | Groupe 1 : Patients ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=60 | Groupe 2 : Patients n'ayant pas reçu de traitement dans les 4 dernières semaines de vie. N=85 |
|---|---|---|
| Décès survenu pendant une pause thérapeutique : | 0 | 4 (4.7% du groupe 2) |
| Pas de reprise de tt après une pause : | | |
| - % de cas | 0 | 28 (33.0% du groupe2) |
| Causes | | |
| - Toxicité des traitements antérieurs | | 1 (3.6%) |
| - Esperance de vie < 1 m | | 6 (21.4%) |
| - Souhait du patient | | 8 (28.6%) |
| - Souhait de la famille | | 2 (7.1%) |
| - Epuisement des ressources | | 0 |
| - Etat clinique ne permettant pas de reprendre un traitement | | 17 (60.7%) |
| Décision d'arrêt de la chimio pendant la dernière ligne : | | |
| - % de cas | 26 (43.4% du groupe 1) | 50 (58.8%du groupe 2) |
| Cause : | | |
| - Toxicité non acceptable | 3 (11.5%) | 4 (8.0%) |
| - Esperance de vie < 1m | 10 (38.5%) | 14 (28.0%) |
| - Désir du patient | 0 | 8 (16.0%) |
| - Désir de la famille | 0 | 4 (8.0%) |
| - Dégradation du patient en cours de traitement | 23 (88.5%) | 34 (68.0%) |
| - Etat clinique non compatible avec traitement | 15 (57.7%) | 26 (52.0%) |
| - Epuisement des ressources thérapeutiques | 8 (30.8%) | 15 (30.0%) |
| Pas de décision d'arrêt de la dernière ligne : | | |
| - % de cas | 34 (56.6% du groupe1) | 3 (3.5% du groupe 2) |
| Cause : | | |
| - Pas de discussion particulière | 25 (73.5%) | 3 (100%) |
| - Désir du patient trop fort | 4 (11.1%) | 0 |
| - Désir de la famille trop forte | 2 (5.9%) | 0 |
| - Bénéfice psychologique pour le patient | 2 (5.9%) | 0 |
| - Bénéfice sur les symptômes ou qualité de vie | 4 (11.8%) | 0 |

### *D) Identification d'une situation d'obstination déraisonnable*

Nous avons prévu d'analyser de façon plus précise la sous-population de patients du groupe 1 n'ayant reçu qu'une à deux cures de la dernière ligne de traitement. L'indication du traitement est discutable puisque les patients n'ont pu en retirer un bénéfice.

#### a-Concernant la population de patients

Cette sous-population est formée par 52 patients du groupe 1 soit 86.7% (tableau 17). Il y a 22 femmes (42.3%) pour 30 hommes (57.7%). L'âge moyen des patients est de 58.6 ans (écart-type 10.8).

24 patients (46.2%) présentent un OMS inférieur à 2 et 28 (53.8%) un OMS supérieur ou égal à 2.

#### b-Concernant la maladie

On retrouve : 14 cancers du poumon (26.9%), 8 cancers du sein (15.4%), 6 cancers colorectaux (11.5%), 4 cancers du pancréas (7.7%), 3 cancers ORL (5.8%), 3 mélanomes (5.8%), 2 cancers des ovaires (3.8%), 2 cancers de primitif inconnu (3.8%), 2 cancers de l'estomac (3.8%), 2 cancers de vessie (3.8%), 2 carcinome hépatocellulaire (3.8%), 1 GIST (2.0%), 1 glioblastome (2.0%), 1 cancer rénal (2.0%) et 1 cancer de primitif péritonéale (2.0%).

Il s'agit quasiment toujours de maladie métastatique puisque seulement 3 patients (5.8%) ont une maladie localement évoluée.

Au moment de la décision de débuter la dernière ligne :

- L'albumine a été dosée dans 36 cas (69.2%). Le taux médian est de 33.5 g/dl avec un minimum de 20 et un maximum de 47 g/dl.

- Les LDH ont été dosés chez 24 patients (46.2%). Le taux médian est de 563 UI/l avec des valeurs allant de 215 à 2000 UI/l.

#### c-Concernant les traitements antérieurs

Les patients ont reçu en moyenne 2.4 lignes de traitements en tout : 15 patients (28.8%) n'en ont reçu qu'une seule (la dernière). Pour ces patients, même s'ils n'ont reçu qu'une ou deux cures de ce traitement, nous ne pouvons pas remettre en cause son indication. En effet, ces patients étaient vierges de toute thérapeutique, et il est légitime dans ces cas-là d'essayer de traiter les malades.

Pour les autres patients : 18 patients (34.6%) ont reçu 2 lignes, 11 (21.2%) en ont reçu 3 et seulement 8 (15.4%) plus de 3.

d-Concernant la dernière ligne

31 patients (59.6%) ont reçu uniquement une cure et 21 (40.4%) en ont reçu 2.

La décision de débuter la dernière ligne est discutée en RCP pour 27 patients (51.9%) et de façon collégiale pour 12 (23.1%). Dans 13 cas (25.0%), l'oncologue a décidé seul.

L'arrêt du traitement de dernière ligne est décidé pour 24 patients (46.2%).

**Tableau 17 : caractéristiques des patients du groupe 1 n'ayant reçu qu'une à deux cures de leur dernier traitement.**

| | |
|---|---|
| Sous-population 1 : Patients du groupe 1 n'ayant reçu qu'une à deux cures de leur dernier traitement | N=52 |
| Survie (temps du diagnostic au décès) en semaines | 90.3 (142) [2-832] médiane=41.5 |
| Primitif :<br>- Poumon<br>- Sein<br>- CCR<br>- Pancréas<br>- ORL<br>- Ovaire<br>- CAPI<br>- Autres | <br>14 (26.9%)<br>8 (15.4%)<br>6 (11.5%)<br>4 (7.7%)<br>3 (5.8%)<br>2 (3.8%)<br>2 (3.8%)<br>13 (25.0%) |
| Nombre de site métastatique :<br>- 0<br>- 1<br>- 2<br>- >2 | <br>3 (5.8%)<br>8 (15.4%)<br>17 (32.7%)<br>24 (46.2%) |
| Albumine en g/dl (écart-type)[min-max] N=36 | 32.3 (6.7) [20-47] médiane=33.5 |
| LDH en UI/l (écart-type)[min-max] N=24 | 983.5 (710.0) [215-2000] médiane=563 |
| OMS au moment du changement de ligne :<br>- 0/1<br>- ≥2 | <br>24 (46.2%)<br>28 (53.8%) |
| Age moyen (écart-type) [min-max] | 58.6 (10.8) [34.2-80.9] médiane=60.1 |
| Sexe :<br>- Femme<br>- Homme | <br>22 (42.3%)<br>30 (57.7%) |
| Prise en charge :<br>- En réseau<br>- Par EMSP<br>- Aucune | <br>3 (5.8%)<br>16 (30.8%)<br>33 (63.5%) |
| Durée du traitement palliatif (temps du début du traitement au décès) en jours | 354.8 (399.0) [7-1551] médiane 250.5 |
| Temps entre la dernière cure de chimiothérapie et le décès en semaines | 1.9 (1.3) [0.2-4] médiane=1.9 |
| Nombre de lignes de chimiothérapie reçu :<br>- En moyenne (écart-type)<br>- 1<br>- 2<br>- 3<br>- >3 | <br>2.4 (1.5)<br>15 (28.8%)<br>18 (34.6%)<br>11 (21.2%)<br>8 (15.4%) |
| Nombre de cycle reçu de la dernière ligne :<br>- 1<br>- 2 | <br>31 (59.6%)<br>21 (40.4%) |
| Discussion pour la dernière ligne :<br>- RCP<br>- Avec EMSP/collégiale<br>- Pas de discussion | <br>27(51.9%)<br>12 (23.1%)<br>13 (25.0%) |
| Décision d'arrêt de la dernière ligne | 24 (46.2%) |
| Pas de décision d'arrêt de la dernière ligne | 28 (53.8%) |

### *E) Point de vue des oncologues*

Nous avons distribué des questionnaires à tous les oncologues responsables de patient ayant reçu un traitement dans les 2 derniers mois de leur vie.

Il est composé de deux parties : la première avec des questions à choix multiples pour connaître les éléments qui ont aidé le médecin à prendre la décision pour débuter ou non la dernière ligne de traitement de leur patient. La deuxième partie permettait aux oncologues de rédiger un commentaire libre (annexe 2).

#### a-Taux de réponse

Nous avons distribué 80 questionnaires (tableau 18).

66 questionnaires (82.5%) ont été remplis par les différents oncologues. Pour 14 questionnaires (17.5%), les médecins responsables n'ont pas répondu. Dans ce cas, ils ont été remplis par d'autres intervenants qui connaissaient le patient. Cela pouvait être l'interne qui s'était occupé du patient durant les séances de traitements ou les médecins responsables du service où était hospitalisé le patient.

Le taux de réponse est donc de 82.5%. Le taux de commentaires libres est de 62.5%.

**Tableau 18: distribution des questionnaires.**

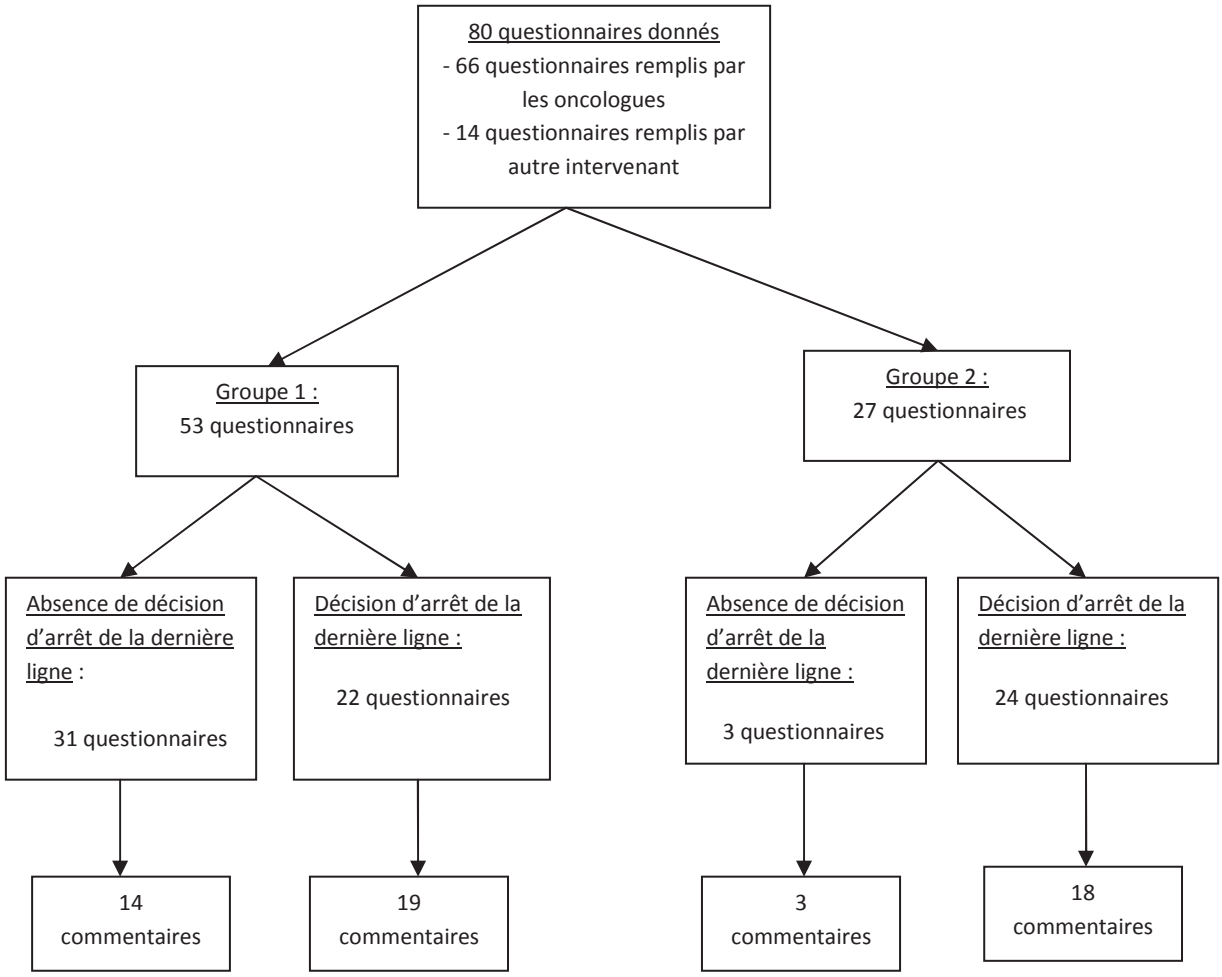
| | |
|---|---|
| Questionnaires donnés | N=80 |
| Taux de réponse (questionnaires remplis par oncologue) | 66 (82.5%) |
| Questionnaires remplis par d'autres intervenants | 14 (17.5%) |
| Commentaire libre | 54 (67.5%) |
| Répartition des questionnaires par groupe :<br>- Groupe 1<br>Nombre de commentaires dans ce groupe<br>- Groupe 2<br>Nombres de commentaires dans ce groupe | <br>53 (66.3%)<br>33 (62.3%)<br>27 (33.7%)<br>21 (77.8%) |
| Répartition par décision<br>- Décision d'arrêt de la dernière ligne<br>Nombre de commentaires dans ce groupe<br>- Pas de décision d'arrêt<br>Nombre de commentaires dans ce groupe | <br>46 (57.5%)<br>37 (80.4%)<br>34 (42.5%)<br>17 (50.0%) |

Sur ces 80 questionnaires donnés (figure 23) :

- 53 (66.3%) correspondent à des patients du groupe 1.
- 27 (33.7%) correspondent à des patients du groupe 2.
- Pour 46 patients (57.5%), il y a eu une décision d'arrêt de la dernière ligne. Dans ce cas, nous avons reçu 33 commentaires libres sur les 46 questionnaires donnés (71.7%).

- Pour 34 patients (42.5%), il n'y a pas eu de décision d'arrêt de la dernière ligne. Dans ce cas, nous avons reçu 17 commentaires libres (50.0%).

**Figure 23 : répartition des questionnaires en fonction des groupes.**




b-Thèmes abordés dans les commentaires libres

Nous avons recherché dans chaque commentaire libre les thèmes qu'ont abordés les oncologues pour justifier leur décision thérapeutique. Ces thèmes diffèrent selon la décision prise et le groupe du patient. Nous avons identifié 4 situations (tableau 19 et 20).

- Patients du groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines) pour lesquels l'oncologue a décidé d'arrêter le traitement.
- Patients du groupe 1 (ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines) pour lesquels l'oncologue n'a pas arrêté le traitement.
- Patients du groupe 2 pour lesquels l'oncologue a décidé d'arrêter le traitement.
- Patients du groupe 2 pour lesquels l'oncologue n'a pas arrêté le traitement.

*-Commentaires lorsqu'il y a eu décision d'arrêt des traitements*

Que ce soit des patients du groupe 1 ou du groupe 2, lorsque l'oncologue a décidé d'arrêter la dernière ligne, le taux de commentaires libres est élevé : 86.4% pour le groupe 1 et 75.0 % pour le groupe 2 (tableau 19).

**Dans le groupe 1 :** les oncologues, par le biais des commentaires, justifient leur choix de débuter la dernière ligne de traitement reçu par le patient. Ce sont, en effet, les thèmes les plus fréquents. Ainsi, les raisons du début d'un nouveau traitement sont :

- pour 36.9% des cas, une réponse antérieure aux chimiothérapies avec un espoir de contrôle de la maladie

*«Réponse à la première ligne de chimiothérapie avec espoir que la deuxième soit aussi efficace »*

- pour 10.5%, il s'agit d'une première ligne de traitement

*«Patiente en première ligne naïf de tout traitement » «première ligne de chimiothérapie décidée en RCP »*

- pour 10.5%, c'est un patient demandeur de traitement

*« Patient très demandeur de traitement »*

- pour 5.3%, l'oncologue précise que c'est un patient jeune

Les oncologues soulignent, de plus, l'importance de la discussion avec le patient même si la communication peut être très difficile (26.3%)

*« Ne comprenait pas bien le diagnostic » «aucun dialogue possible »*

Une grande majorité de commentaires sont faits sur le délai court entre l'arrêt de la chimiothérapie et le décès (31.6%).

*« Aggravation brutale de l'état général à l'arrêt », « arrêt seulement quelques jours avant décès ».*

Un commentaire souligne le manque de temps nécessaire pour pouvoir expliquer de façon sereine la nécessité d'arrêt des traitements. Le traitement a, alors, été poursuivi alors que l'oncologue était conscient de l'intérêt nul de celui-ci puis arrêter dans un second temps

*« Il nous faudrait plus de temps et moins de patients pour avoir le temps nécessaire pour arrêter la chimiothérapie quand il est temps »*

**Dans le groupe 2**: seuls 4 commentaires ont trait à la décision de débuter la dernière ligne de traitement. Dans ces cas-là, les deux raisons avancées sont identiques à celles du groupe 1, à savoir :

- pour 16.7%, un patient demandeur de traitement

*« Ne pouvait envisager l'arrêt de la chimiothérapie » « patiente très demandeuse d'un traitement »*

- pour 5.6%, une maladie chimio-sensible antérieurement.

*« Patiente initialement chimio-sensible »*

Un commentaire souligne le fait que le patient a eu une bonne qualité de vie après l'arrêt des traitements.

*« Le patient a gardé une bonne qualité de vie pendant 2 mois ½ selon sa femme »*

Les autres commentaires, que ce soit dans le groupe 1 ou 2, sont assez similaires. Les oncologues expliquent les raisons de l'arrêt des traitements (complications des traitements, dégradation de l'état général du patient).

**Tableau 19 : thèmes des commentaires abordés lorsqu'il y a eu décision d'arrêt des traitements.**

| Patients pour lesquels l'oncologue a décidé d'arrêter la dernière ligne de traitement. | N=46 |
|---|---|
| 1) <u>Dans le groupe 1</u> | |
| Nombre de commentaires rendus sur les questionnaires donnés. | 19/22 (86.4%) |
| Thèmes abordés par les oncologues ayant décidé d'arrêter la dernière ligne dans le groupe 1: | |
| - Maladie agressive, rapidement évolutive | 6 (31.6%) |
| - Réponse aux lignes antérieures, donc essai nouvelle ligne avec espoir de contrôle de la maladie | 7 (36.9%) |
| - Première ligne | 2 (10.5%) |
| - Patient jeune | 1 (5.3%) |
| - Communication difficile/déni du patient | 5 (26.3%) |
| - Décès dans un autre service, pas de participation active aux décisions | 1 (5.3%) |
| - Arrêt devant complications et dégradation de l'EG | 4 (21.1%) |
| - Décès rapide après décision d'arrêt | 6 (31.6%) |
| - Patient très demandeur | 2 (10.5%) |
| - Arrêt en accord avec la patiente | 1 (5.3%) |
| - Manque de temps pour avoir les explications nécessaires pour arrêter | 1 (5.3%) |
| 2) <u>Dans le groupe 2</u> | |
| Nombre de commentaires rendus sur les questionnaires donnés. | 18/24 (75.0%) |
| Thèmes abordés par les oncologues ayant décidé d'arrêter la dernière ligne dans le groupe 2 : | |
| - Communication difficile/déni | 5 (27.8%) |
| - Patient demandeur d'un traitement | 3 (16.7%) |
| - Explication claire du caractère palliatif | 1 (5.6%) |
| - Dégradation de l'EG en cours de traitement/arrêt pour progression | 10 (55.6%) |
| - Maladie initialement chimio-sensible | 1 (5.6%) |
| - Arrêt des traitements acceptés par le patient et l'entourage | 5 (27.8%) |
| - Décision prise avec autre médecin extérieur : gériatre/EMSP | 1 (5.6%) |
| - Patiente suivi depuis longtemps | 2 (11.1%) |
| - Patient dépendant de la relation médicale | 1 (5.6%) |
| - Arrêt très difficile à accepter pour le patient | 4 (22.2%) |
| - Relai de la prise en charge avec EMSP à l'arrêt | 1 (5.6%) |
| - Bonne qualité de vie après arrêt | 1 (5.6%) |

*-Commentaires lorsqu'il n'y a pas eu de décision d'arrêt*

Dans ce cas-là, on remarque qu'il y a un taux de commentaires plus faible dans le groupe 1: 45.2%.

Dans cette situation, les commentaires sont très différents dans les deux groupes de patients.

**Dans le groupe 1 :** la majorité des commentaires expliquent les raisons du début de la dernière ligne de traitement. Neuf thèmes sur onze abordent ce sujet. Cela reflète de la difficulté de prise de décision qu'ont dû affronter les oncologues au moment de leur consultation.
Les raisons de débuter ce traitement sont :

- pour 9 patients (64.3%), le fait que ce soit une première ligne

*« Patient jamais traité » « vierge de tout traitement »*

- pour 50.0% des cas, il s'agit d'un patient demandeur, jeune dans 21.4% des cas

*« Désir de reprendre la chimiothérapie » « patient jeune et très demandeur »*

- pour 35.7%, il s'agit d'une maladie agressive,

*« Forme particulièrement agressive »*

- dans 28.6% des cas, le traitement a été débuté en urgence pour améliorer les symptômes (21.4%) ou donner un peu de temps au patient (21.4%)

*« Décision en urgence d'une chimiothérapie pour améliorer les symptômes et laisser du temps au patient et à sa famille »*

La dégradation de l'état général du patient a été rapide pour 6 patients et inattendue pour 3. Dans ces cas-là, les oncologues n'ont pas eu le temps d'arrêter les traitements.

**Dans le groupe 2** : il n'y a que 3 patients pour lesquels il n'y a pas eu de décision nette d'arrêt des traitements. Pour les 3, les oncologues ont longuement expliqué leur choix. Dans les 3 cas, les médecins ont annulé les cures pour une raison ou une autre (cytopénie, toxicité) sans expliquer vraiment l'arrêt définitif.

*« Décision de reporter la chimiothérapie pour cytopénie sans espoir de ma part de la reprendre mais sans explication nette au patient »*

Cependant, on peut considérer que d'une certaine façon il y a eu décision d'arrêt car les traitements n'ont pas été faits.

De plus, pour 2 patients, la communication était difficile.

**Tableau 20 : thèmes des commentaires abordés lorsqu'il n'y a pas eu de décision d'arrêt des traitements.**

| | |
|---|---|
| Patients pour lesquels l'oncologue n'a pas décidé d'arrêter la dernière ligne de traitement. | N=34 |
| 1) <u>Dans le groupe 1</u><br><br>Nombre de commentaires rendus sur les questionnaires donnés.<br><br>Thèmes abordés par les oncologues n'ayant pas décidé d'arrêter la dernière ligne dans le groupe 1 :<br>- Dégradation très rapide<br>- Dégradation inattendue<br>- Espoir d'amélioration des symptômes<br>- Maladie très agressive<br>- 1ére ligne<br>- Communication difficile/déni<br>- Patient très demandeur d'un traitement/ne pouvant accepter l'arrêt<br>- Patient jeune<br>- Décision d'essai d'un traitement en urgence<br>- Tentative de traiter mais décès rapide après la dernière cure<br>- Essai de traiter en accord avec le patient pour amener un peu de tps | N=31<br><br>14/31 (45.2%)<br><br><br><br><br>6 (42.9%)<br>3 (21.4%)<br>3 (21.4%)<br>5 (35.7%)<br>9 (64.3%)<br>1 (7.1%)<br>7 (50.0%)<br><br>3 (21.4%)<br>4 (28.6%)<br><br>3 (21.4%)<br><br>3 (21.4%) |
| 2) <u>Dans le groupe 2</u><br><br>Nombre de commentaires rendus sur les questionnaires donnés.<br><br>Thèmes abordés par les oncologues n'ayant pas décidé d'arrêter la dernière ligne dans le groupe 2 :<br>- Pas de décision réelle d'arrêt, seulement de ne pas faire 1 cure sans explication réelle d'arrêt des traitements<br>- Décalage des cures en raison de cytopénie et décès sans réelle discussion d'arrêt<br>- Communication difficile | <br><br>3/3 (100%)<br><br><br><br><br>2 (66.7%)<br><br><br>1 (33.3%)<br><br>2 (66.7%) |

## IV- Discussion

L'initiation et l'arrêt des traitements en phase palliative sont des moments difficiles dans la pratique quotidienne d'un oncologue. En décrivant les pratiques de prescription des traitements palliatifs de notre service, nous avons pour but de mettre en évidence des facteurs influençant notre décision thérapeutique, afin de nous aider dans nos choix.

### *A) Analyse critique de la méthodologie*

Il s'agit d'une étude rétrospective mono-centrique et analytique.

Dans cette étude rétrospective, le plus grand biais est la perte d'informations concernant les facteurs ayant influencé la décision médicale qui sont plus difficiles à identifier a posteriori. Pour limiter ce biais, nous avons :

- Traité les dossiers des patients dans les trois semaines maximum suivant leur décès afin de pouvoir retrouver le plus d'informations, soit dans le dossier du patient, soit en interrogeant les médecins s'étant occupés de ce dernier.

- Pour chaque patient ayant reçu un traitement dans les deux derniers mois de vie, nous avons envoyé un questionnaire au référent afin de connaître les facteurs ayant influencé la prise de décision (annexe 2). De même, ce questionnaire était délivré dans les trois semaines suivant le décès du patient pour que le médecin puisse encore bien avoir à l'esprit les éléments importants lors de son choix thérapeutique.

- Nous avons préféré ne pas inclure de patients lors de la période estivale où les médecins sont tour à tour absents du service. Notre étude s'est donc déroulée en deux périodes : de janvier à avril 2012 puis de septembre à novembre 2012.

Cependant, malgré ces précautions, certaines données sont manquantes. A chaque fois il s'agit, de patients n'ayant pas reçu de traitement dans les deux derniers mois de vie : la plupart du temps par défaut de retranscription des décisions et du mode de décision dans le dossier médical ou les courriers.

Notre étude ne s'est intéressée qu'à deux critères d'agressivité de soins en fin de vie : le délai entre la dernière cure de chimiothérapie et le décès et l'absence de prise en charge par une structure (réseau ou équipe mobile de soins palliatifs). Nous n'avons pas cherché à connaître si les patients avaient séjourné aux urgences ou en unité de soins continus dans le dernier mois de vie, ce qui reflète, aussi, l'agressivité en fin de vie (40). Nous avons préféré nous concentrer sur la gestion thérapeutique en fin de vie et les facteurs influençant la prise de décision.

Un des éléments original de notre étude est d'avoir cherché à obtenir des éléments de décisions subjectifs au travers des commentaires libres parallèlement aux données objectives concernant la maladie, le patient et son entourage.

Nous avons, arbitrairement, comparé deux groupes de patients : ceux ayant reçu un traitement dans le dernier mois de vie et les autres. Pour choisir ce délai d'un mois, nous nous sommes basés sur les études traitant ce sujet (45-51) et ayant utilisé ce délai, défini comme un facteur d'agressivité en fin de vie (40). Nos deux groupes de patients sont statistiquement comparables. Cette méthodologie permet de mettre en évidence des différences dans la prise en charge des patients ayant reçu un traitement dans le dernier mois de vie et les autres. Ainsi, nous souhaitons comprendre pourquoi certains patients vont recevoir des traitements jusque tard dans leur vie et déterminer ce qui influence les oncologues dans leur choix thérapeutiques.

### *B) Analyse critique des données générales*

#### a-La population générale

Nous avons inclus 168 patients suivis dans le service d'oncologie médicale du CHU de Poitiers et qui sont décédés durant 6 mois de l'année 2012.

La population générale obtenue est équilibrée. Les deux sexes sont représentés avec un sex-ratio (1.2 dans notre étude) qui se rapproche de celui de la population mondiale cancéreuse (1.1) selon les chiffres de l'OMS de 2008.

L'âge moyen de la population est de 63 ans avec des extrêmes allant de 34 à 92 ans. Ce qui se rapproche des valeurs trouvées dans plusieurs études traitant le sujet (45-49) où les moyennes varient de 63 à 73 ans.

Sur ces 168 patients, 154 (93.5%) ont reçu un traitement systémique, que ce soit une chimiothérapie, une hormonothérapie ou une thérapie ciblée, dans leur vie. Les 11 autres (6.5%) n'ont jamais reçu de traitement systémique en raison de leur état général trop précaire.

Ce pourcentage de patients ayant un jour reçu un traitement systémique par rapport à l'ensemble des patients inclus, est beaucoup plus haut que dans la littérature. En effet, les chiffres retrouvés dans plusieurs études vont de 31% de patients recevant un traitement systémique sur l'ensemble des patients décédés en Suisse (50) à 72% en Italie (47). Cependant, dans ces études, le recueil se fait par le biais de données administratives afin d'inclure tous les patients décédés et ayant un diagnostic de cancer. Dans notre étude, nous n'avons inclus que les patients suivis dans notre service d'oncologie médicale. Or, dans notre établissement, la plupart des patients ayant un cancer mais ne relevant pas d'une

thérapeutique sont suivis dans les services de médecine et ne sont pas adressés systématiquement en oncologie médicale. Ils ne sont donc pas inclus dans notre population, expliquant, ainsi, la différence de pourcentage avec la littérature.

b-Le cancer

Les types de cancer recensés dans notre étude reflètent bien l'épidémiologie française. Les cancers les plus représentés sont le cancer pulmonaire (36 cas soit 21.4%), le cancer du sein (23 cas soit 13.7%) et le cancer colorectal (19 cas soit 11.3%). Ces primitifs sont responsables de la majorité des décès en France par an (InVS).

c-Les causes de décès

En grande majorité, le décès de nos patients est dû à une progression tumorale, c'est le cas pour 158 cas (94.0%) de notre cohorte.

Pour 4 patients (2.4%), la cause de décès est inconnue. Les patients sont décédés à l'hôpital ou chez eux alors qu'ils étaient en relativement bon état général. Leurs décès étaient inattendus. Cependant la cause réelle du décès n'a pas été recherchée. En effet, le seul moyen de savoir aurait été de faire une autopsie. Dans une étude française (51) menée sur trois années et traitant le même sujet, ce taux de décès de cause inconnue est de 7% et dans une étude italienne (47), ce taux est de 4.9%.

Les décès liés aux complications thérapeutiques sont ceux qui peuvent être évités. Dans notre étude, 3 décès (1.8%) sont liés au traitement. Ce taux est à peu près équivalent à ceux trouvés dans la littérature, avec notamment l'étude de Martoni *et al.* (47) où celui-ci est de 1%.

d-Les commentaires libres

Le taux de réponse des oncologues est bon : 82.5% des médecins ont répondu directement aux questionnaires.

Les questions que nous leur avons posées ne sont pas faciles car elles soulèvent des interrogations sur leur pratique et leur choix. Le fait qu'ils aient répondu de façon aussi importante prouve qu'ils sont sensibilisés à la question de la gestion d'un traitement palliatif. Et dans 67.5% des questionnaires rendus, les oncologues ont écrit un commentaire libre expliquant leur choix.

Un des biais importants dans l'analyse des résultats et des commentaires est le fait que 14 questionnaires ont été remplis par un autre intervenant que le médecin référent. De plus, pour 13 d'entre eux, il s'agit de patients atteints d'un cancer pulmonaire. Leur médecin n'a pu expliquer les raisons de ses choix. Même si les questionnaires ont été remplis avec le plus d'objectivité possible et après examen des dossiers et interrogatoire des

intervenants, les résultats des patients atteints d'un cancer pulmonaires sont, tout de même, sujet à controverse car ne reflètent pas forcément le mode de pensée du médecin en charge du patient.

### *C) Délai entre la dernière cure de traitement et le décès*

a-Pourcentage de patients traités dans le dernier mois de vie

Dans notre cohorte, 60 patients (35.7%) ont reçu un traitement par chimiothérapie ou thérapie ciblée dans le dernier mois de vie. Si on s'intéresse uniquement à la population de patients ayant reçu un traitement dans leur vie, soit 154 malades, ce pourcentage représente jusqu'à 38.9%.

Notre résultat est plus élevé que dans la littérature (tableau 21). En effet, en considérant seulement les patients ayant reçu des traitements spécifiques durant leur maladie, les pourcentages retrouvés vont de 18% dans une étude canadienne de 2009 (52) dans une cohorte de 392 patients à 37% dans une étude portugaise ayant inclus 319 patients (45).

D'autres études européennes ont retrouvé :

- 23.3% de patients recevant un traitement dans le dernier mois de vie sur l'ensemble des 374 patients ayant un jour reçu des traitements pour l'équipe de Nappa en Suisse (50),
- 23 % des 455 patients inclus pour une étude italienne (47),
- une équipe française de Grenoble a trouvé un pourcentage de 29% à partir d'une cohorte de 62 patients (51).

Toutes ces études ont une méthodologie similaire à la nôtre et tous les types de primitifs ont été inclus.

Une seule étude américaine (49) a retrouvé un taux de patients traités dans le dernier mois supérieur au notre, soit 43%. Cependant, l'ensemble des 417 patients traités étaient atteints exclusivement de cancers bronchiques non à petites cellules. Ce pourcentage, plus élevé, souligne la difficulté de prise en charge de cette catégorie de patients. Le cancer du poumon a, en effet, un pronostic sombre et une évolution souvent imprévisible et rapide. Lors de la prise en charge de ces patients, la remise en question du bien-fondé des traitements doit être permanente.

b-Pourcentage de patients traités dans les 14 derniers jours de vie

Dans notre étude, le pourcentage de patients traités dans les quatorze derniers jours de vie est, aussi, plus élevé que dans la littérature : 38 patients, soit 24.7%, ont reçu des traitements dans les deux dernières semaines de leur vie.

Il existe peu d'études européennes avec lesquelles comparer ces chiffres (tableau 21). Aux Etats-Unis, dans une étude épidémiologique portant sur 215 584 assurés sociaux et décédés d'un cancer entre 1991 et 2000 (40), le taux de chimiothérapie reçu dans les 15 derniers jours de vie croit régulièrement et était de 11.6% en 1999.

Dans l'étude de Nappa *et al.* (50), sur les 374 patients ayant reçu des traitements dans leur vie, 11.0% ont reçu un traitement dans les 2 dernières semaines de vie. Sur le groupe de patients ayant reçu un traitement dans le dernier mois de vie, 48.3% des patients en ont reçu dans les quatorze derniers jours. Dans notre étude, ces patients représentent 63.3% des cas du groupe 1.

**Tableau 21 : comparaison avec d'autres études pour le délai denier traitement-décès.**

| | Notre étude | Nappa *et al* (50) | Coeffic *et al* (51) | Murillo *et al* (49) | Martoni *et al* (47) |
|---|---|---|---|---|---|
| Pays | France | Suisse | France | Etats-Unis | Italie |
| Pathologies incluses | Toutes tumeurs solides | Toutes tumeurs solides | Toutes tumeurs solides | Cancers du poumon | Toutes tumeurs solides |
| Nombre de patients (ayant reçu un traitement) | 154 | 374 | 62 | 417 | 793 |
| Patients ayant reçu un traitement dans le dernier mois (%) | 38.9% | 23.3% | 29% | 43% | 23% |
| Patients ayant reçu un traitement dans les 2 dernières semaines (%) | 24.7% | 11% | inconnu | 20% | |
| Temps du diagnostic au décès (médiane) | 60 semaines | | 25 mois (environ 100 semaines) | | |
| Critère d'agressivité en fin de vie étudié | -Délai court entre dernière cure et décès<br>-Prise en charge ou non par une EMSP | -Aucun | -Délai court entre dernière cure et décès | -Délai court entre dernière cure et décès | -Délai court entre dernière cure et décès |
| Temps de la dernière cure au décès | Médiane=35 jours | | | | |
| | Moyenne=65.1 jours | | | | Moyenne=71 jours |

c-Temps entre la dernière cure de traitement reçu et le décès

Le temps moyen entre la dernière cure de traitement reçu par un patient et le décès est de 9.3 semaines soit 65.1 jours. Les extrêmes vont de 2 jours à 364 jours avec une médiane de 5 semaines, soit 35 jours.

Dans la littérature (tableau 21), la médiane de temps retrouvée varie de façon importante. Elle s'échelonne de 68.2 jours à 168 jours.

Dans l'étude d'Earle *et al.* aux Etats-Unis (40), nous retrouvons le même ordre de moyenne que dans notre étude soit 68.2 jours mais la médiane n'est pas mentionnée.

Alors qu'au Portugal, la médiane retrouvée dans l'étude de Goncalves *et al.,* à partir de 410 patients ayant reçu un traitement dans leur vie, est de 168 jours (53).

Si on ne compare que les médianes, nous observons que nous poursuivons les traitements plus loin dans la vie de nos patients que la majorité des autres études européennes.

Nous avons, donc, tendance à avoir une pratique plus agressive que celle décrite dans la littérature. Ces premiers résultats doivent nous faire nous interroger sur nos habitudes de prescription. Il est nécessaire d'identifier des facteurs devant nous alerter sur nos décisions thérapeutiques et d'établir des algorithmes décisionnels.

### *D) Identification de facteurs de risque d'agressivité en fin de vie*

En comparant les patients ayant reçu un traitement dans les 4 dernières semaines de vie et les autres, nous avons mis en évidence 4 différences statistiquement significatives entre les 2 groupes. Elles peuvent être considérées comme des facteurs de risque d'être confronté à une situation d'agressivité en fin de vie. Ce sont :

- le fait d'être un patient jeune,

- l'absence de prise en charge par une structure (soins palliatifs ou réseau) extérieur au service d'oncologie médicale,

- d'avoir un OMS altéré, supérieur ou égal à 2,

- et le fait d'avoir une maladie avec des LDH élevés,

a-L'âge

Dans notre étude, les patients sont plus jeunes dans le groupe 1 (ayant reçu des traitements dans les 4 dernières semaines de vie) que dans le groupe 2 (p=0.011). En effet la moyenne d'âge est de 59.7 ans contre 64.3 ans pour les autres patients. De même, il ya plus de patients âgés de plus de 65 ans dans le groupe 2 que dans le groupe 1 (42.3% versus 26.7%).

Plusieurs études ont montré le même résultat :

- dans la cohorte de 410 patients ayant reçu de la chimiothérapie de l'étude de Concalves (53), les patients âgés de moins de 65 ans poursuivent plus longtemps leur traitement.

- Dans l'étude de Kao *et al.* (54), sur les 398 patients ayant reçu un traitement, il ressort que le fait d'avoir moins de 67 ans est considéré comme un facteur de risque de débuter un traitement palliatif et de le poursuivre plus longtemps.

- Enfin, dans la cohorte canadienne de Earl *et al.* (52) recensant tous les patients décédés avec un cancer de 1993 à 2004, sur les 227 161 patients inclus, 22.4% ont expérimenté au moins une situation d'agressivité en fin de vie. Le fait d'avoir un âge jeune, est considéré comme un facteur de risque d'être confronté à une telle situation.

L'âge jeune est, donc, considéré comme un facteur de risque d'agressivité en fin de vie : plus les patients sont jeunes, plus ils ont de risque de recevoir un traitement dans le dernier mois de vie.

Dans les commentaires des oncologues qui ont poursuivi les traitements, le fait que ce soit pour des patients jeunes est une justification fréquente (21.4%) : *« patiente jeune, demandeuse »*. La poursuite des traitements par les oncologues chez les patients jeunes peut s'expliquer par deux raisons :

- Les médecins ont l'espoir d'améliorer le pronostic de ces malades. Cependant, il n'existe pas d'étude qui montre que poursuivre les traitements chez les patients jeunes améliorent le taux de survie. Il existe même des publications qui montrent que l'âge n'est pas un critère majeur à prendre en compte pour la décision de débuter les traitements, ce qui est important c'est l'état général estimé par l'OMS ou l'indice de Karnofsky (55-56). Ainsi, les patients plus vieux comme les plus jeunes tireraient bénéfice d'un traitement du moment qu'ils ont un bon état général.

- Les médecins risquent, plus facilement, de s'identifier à ces jeunes patients. Le frein à l'arrêt du traitement est, alors, la difficulté psychologique du soignant à accepter l'inefficacité du traitement et un possible transfert médecin-malade.

Face à ces malades, le risque de poursuivre les traitements plus longtemps est plus élevé. Dans ces situations, il est probablement important de faire intervenir une tierce personne (EMSP par exemple) pour améliorer la prise en charge.

b-Prise en charge par l'EMSP

Dans notre étude, les patients du groupe 2 (qui ne reçoivent pas de traitement dans les 4 dernières semaines de vie) sont plus souvent pris en charge par une structure extérieure, que ce soit une équipe de soins palliatifs ou un réseau. C'est le cas pour 56.5% des patients du groupe 2 versus 38.3% du groupe 1 (p=0.031). Cela confirme les résultats de l'étude d'Earl *et al.* (40) qui identifie le fait de ne pas adresser le patient à une équipe de soins palliatifs comme un facteur de risque d'agressivité en fin de vie.

*-Bénéfice de l'EMSP dans la prise en charge des patients*

Plusieurs études ont montré les différents bénéfices à faire intervenir une équipe de soins palliatifs lors de la prise en charge des patients avec une maladie métastatique. Cela permet de mieux contrôler les symptômes (57), favorise le maintien à domicile des patients (58) et réduit le risque d'hospitalisation en urgence (57-59). De plus, elle permet au patient d'aborder les questions relatives à la fin de vie (60).

Les résultats de notre étude corroborent ces conclusions. En effet, les patients du groupe 1 sont plus souvent hospitalisés pour équilibration de symptômes que ceux du groupe 2 : 78.3% versus 57.1% (p=0.0081). En effet, il s'agit de patients moins bien pris en charge en parallèle par un réseau ou une équipe de soins palliatifs. Ils ont, donc, plus facilement recours à l'hôpital en cas de symptômes non contrôlés. Le biais de ce raisonnement est qu'il s'agit de patients en moins bon état général et avec une maladie plus agressive. Les symptômes sont, donc, plus présents et peuvent être plus difficiles à soulager.

En Italie, Magarotto *et al.*(46) a prouvé que le fait d'intégrer une équipe de soins palliatifs à leur service a permis de faire diminuer le taux de patients traités dans le dernier mois de vie de 27.6 à 20.5 %. Jusqu'en 2007, ce service d'oncologie ne possédait pas de service de soins palliatifs. Leur introduction en 2007 a permis de diminuer le taux de chimiothérapie en fin de vie.

*-Intégration précoce d'une équipe de soins palliatifs*

Ainsi, l'ASCO a publié, en 2012, un *provisional clinical opinion* (61), qui encourage les oncologues à intégrer une équipe de soins palliatifs en parallèle des traitements classiques spécifiques et, ce, de façon précoce dans la prise en charge des patients. Pour éditer ces recommandations, l'ASCO s'est basée sur l'étude de Temel *et al.* (62).

L'étude de Temel *et al*. (62) a été publiée en 2007. Il s'agit d'une étude, randomisée et prospective sur 151 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique, comparant une prise en charge oncologique standard avec un recours aux soins palliatifs possible à la demande du référent à la même prise en charge avec un suivi par une équipe de soins palliatifs dès le diagnostic. Les résultats obtenus montrent une

amélioration de la qualité de vie, un moindre recours à la chimiothérapie et des soins moins agressifs en fin de vie dans le groupe ayant été pris en charge par les soins palliatifs dès le début. Et, plus important, la survie de ces patients est significativement plus longue avec un allongement de 2.7 mois dans le bras avec soins palliatifs précoces.

Dans notre service, le médecin en charge des mélanomes adresse tous les patients avec une maladie métastatique à un médecin de soins palliatifs dès le diagnostic. Elle nous a confié, qu'ainsi, les traitements palliatifs se passaient dans de meilleures conditions. Les patients peuvent aborder les questions relative à la fin de vie plus tôt, se préparent mieux à l'arrêt des traitements et il existe une continuité dans la prise en charge à la fin des traitements spécifiques. Par année, cela correspond à une quinzaine de patients. Dans cette maladie, il existe peu de traitements efficaces et le pronostic à la phase métastatique est très sombre.

En phase palliative, l'implication précoce de l'EMSP améliore, donc, la prise en charge des patients et est une aide lors des décisions thérapeutiques. Cette pratique n'est, cependant, pas encore généralisée, témoignant, d'une part, d'une certaine réticence des oncologues à faire intervenir les soins palliatifs, et, d'autre part, à un problème d'effectifs des médecins de soins palliatifs. .

*-Réticence des oncologues à l'implication de l'EMSP*

Lors d'un questionnaire réalisé par l'ESMO en 2003 (63), 895 membres (oncologues, onco-radiothérapeutes) ont été interrogés sur leur rapport face aux soins palliatifs. 93% des médecins étaient convaincus du bénéfice d'une équipe de soins palliatifs pour contrôler les symptômes des patients et 74% reconnaissaient leur supériorité dans la prise en charge des patients en fin de vie. Cependant, seulement 35% des médecins interrogés referaient, de façon fréquente, leurs patients à une équipe de soins palliatifs.

De plus, lorsque les oncologues adressent, enfin, les patients aux soins palliatifs, ils le font de façon tardive. En effet, dans une étude de 2008, l'intervalle moyen entre la première rencontre avec les soins palliatifs et le décès est de 34 jours sur l'ensemble des 2868 patients inclus (64).

Malgré la reconnaissance de tous les avantages à faire intervenir une équipe de soins palliatifs dans la prise en charge des patients, les oncologues restent, tout de même, réticents à leur confier des patients. Il existe encore, une barrière psychologique à adresser les patients à l'EMSP. Les équipes de soins palliatifs continuent à avoir une image négative dans l'inconscient médical et à être assimilées aux soins terminaux. Dans l'étude de Virik (65), les médecins sont favorables à la prise en charge symptomatique par l'équipe des soins palliatifs mais restent réticents à les appeler car ils redoutent les discussions engagées sur les projets de fin de vie.

Cette barrière psychologique provient, en partie, de la dénomination propre des soins palliatifs. En effet, le nom de palliatif renvoie, encore, aux soins en fin de vie et au décès. Les médecins sont, ainsi, peu enclins à adresser des patients aux soins palliatifs même s'ils sont convaincus de leur utilité, et ce, d'autant plus qu'il s'agit d'un patient avec un diagnostic juste posé.
Une enquête réalisée en 2009 aux Etats-Unis (66), a montré que le terme de palliatif était un frein à l'envoi de patient à l'EMSP pour 44% des médecins interrogés, que pour eux ce nom diminuait l'espoir des patients (44%) et causait du stress (33%). Ils enverraient leurs patients plus facilement à un médecin de soins palliatifs si leur service s'appelait « soins de support ».
Dans notre service, les oncologues sont conscients de l'importance des soins palliatifs dans la prise en charge des patients. Même si tous n'adressent pas leurs patients dès le diagnostic, ils font appel à eux en de multiples occasions, comme le soulignent les commentaires libres laissés par les oncologues : *« importance du relais avec l'EMSP à l'arrêt des traitements », « décision prise avec l'EMSP », « patient pris en charge conjointement avec l'EMSP pour des douleurs et une anxiété importante ».*

L'ensemble de ces résultats montre l'importance d'adresser les patients de façon précoce à une équipe de soins palliatifs afin d'améliorer leur prise en charge en phase palliative. Cependant, il faut être conscient que ce n'est pas possible pour tous les patients. En effet, les médecins des soins palliatifs n'ont pas la capacité de recevoir tous les patients avec un diagnostic de cancer métastatique.

c-LDH élevés

Dans notre étude, les patients du groupe 1, ont une maladie avec des LDH significativement plus élevés que ceux du groupe 2, traduisant le fait que leur maladie soit plus agressive.

Il n'y a pas d'autre étude ayant recherché cette caractéristique.

Plus la maladie est agressive, plus les oncologues essayent de débuter des traitements pour la contrôler. Dans les commentaires des oncologues des patients du groupe 1 (qu'ils aient ou non arrêter le traitement), beaucoup justifient le début de la dernière ligne devant l'existence d'une maladie agressive (33.3%) : *« maladie agressive avec nécessité de débuter un traitement en urgence ».*

d-OMS altéré

Dans notre étude, les patients du groupe 1 ont, de façon significative, un OMS plus altéré, supérieur ou égal à 2, que dans le groupe 2 (78.3% versus 51.8%, p=0.026).

Une seule autre étude a souligné ce résultat : l'étude japonaise de Hashimoto *et al.* (67). Dans une cohorte de 255 patients ayant reçu un traitement palliatif, il a été mis en évidence

que les patients avec un OMS supérieur ou égal à 2 ont plus de risque de recevoir un traitement dans le dernier mois de vie.

En cas de maladie agressive, l'altération de l'état général du patient est liée à la maladie en elle-même. Les oncologues ont tendance, alors, à vouloir initier des traitements afin d'améliorer la qualité de vie et ce même si l'état général du patient est altéré. Certains commentaires des oncologues soulignent ce paradoxe : *« malgré un état général altéré par la maladie, décision de débuter un traitement car maladie agressive ».*

e-Autres facteurs retrouvés dans la littérature

Notre étude est la première où l'ensemble de ces quatre facteurs est retrouvé. Cependant, dans la littérature, on retrouve d'autres résultats significatifs que nous n'avons pas recherchés ou mis en évidence.

*-Prise en charge par un oncologue médical*

Dans une étude australienne (54) réalisée sur 398 patients recevant des traitements palliatifs, le fait d'être pris en charge par un oncologue médical (plutôt qu'un radiothérapeute ou qu'un spécialiste d'organe) favorise la poursuite des traitements dans les 4 dernières semaines de vie. Nous n'avons pu étudier ce paramètre dans notre étude car les spécialistes d'organes de notre service n'ont pour la plupart que des consultations d'oncologie médicale. Ils n'exercent pas dans les différents services de médecine. On ne peut, donc, pas différencier les pratiques des oncologues médicaux de celles des spécialistes d'organes.

Cependant, nous avons remarqué qu'un médecin a moins de patients dans le groupe 1 que dans le groupe 2. En effet, en regardant spécifiquement les patients atteints de cancer digestifs, un médecin référent arrête les traitements de façon plus précoce que ses confrères pour des pathologies similaires. En effet il n'a que 21.1% de ses patients qui ont reçu une chimiothérapie dans le dernier mois de vie, versus 61.5% et 42.1% pour les 2 autres médecins. Or il s'agit du seul médecin de notre service à avoir un Diplôme d'Université de soins palliatifs. Nous n'avions pas prévu ces analyses et nous ne pouvons, donc, pas tirer de conclusion à partir de ces pourcentages. Cependant le fait de recevoir une formation sur la problématique des soins palliatifs a, peut-être, sensibilisé ce médecin à la problématique des traitements en fin de vie.

L'amélioration de la formation des médecins peut être une aide lors des décisions en phase palliative en les sensibilisant aux problématiques de soins palliatifs.

*-Le sexe masculin*

Le fait d'être un homme est considéré comme un facteur de risque dans plusieurs études. Dans l'étude canadienne de Earl *et al.*(52), sur les 176 381 patients ayant eu un critère

d'agressivité en fin de vie, 58% des patients étaient des hommes (versus 51.8% dans le groupe n'ayant pas été confronté à une situation d'agressivité en fin de vie). De même, aux Etats-Unis, dans l'étude épidémiologique portant sur 215 584 patients décédés d'un cancer entre 1991 et 2000 (40), le fait d'être un homme est un facteur de risque d'être confronté à une situation d'agressivité en fin de vie. Il n'y a pas d'explication claire dans la littérature pour comprendre pourquoi les hommes sont plus traités.

Probablement que, lors des différentes consultations, ils cherchent moins à connaître leur pronostic et à discuter de leur possibilité thérapeutique. Il y a, donc, moins d'échanges sur la fin de vie.

*-Le cancer primitif*

Au niveau du site du primitif, les patients ayant un cancer pulmonaire sont décrits, dans une étude, comme étant plus à risque de recevoir de la chimiothérapie dans le dernier mois de vie. En effet, ce cancer a un pronostic sombre et évolue souvent de façon très rapide. Ainsi, dans l'étude de Goncalves *et al*. (53), les patients ayant le plus de risque d'être traité par chimiothérapie étaient ceux suivis pour un cancer pulmonaire. Au contraire, les patients avec un cancer ORL ou de prostate étaient ceux qui ont reçu le moins de traitement.

Dans notre étude, nous avons identifié une sous-population de patients pour lesquels la prise en charge nous semble plus agressive. Il s'agit des patients ayant reçu un traitement dans les quatre dernières semaines de leur vie et qui n'ont reçu qu'une à deux cures de leur dernière ligne. 25% de ces patients ont un cancer pulmonaire. Il s'agit, de plus, de l'ensemble des cancers pulmonaires du groupe 1. C'est-à-dire que l'ensemble des patients atteints d'un cancer du poumon et ayant reçu des traitements dans le dernier mois de vie, n'a reçu qu'une ou deux cures de traitement. Ce qui va dans le sens des résultats de l'étude de Goncalves (53) : les patients avec un cancer pulmonaire ont plus de risque de recevoir un traitement dans le dernier mois ou d'être confronté à une situation d'agressivité en fin de vie.

Ces cancers ont un mauvais pronostic et leur évolution est parfois rapide et imprévisible. Ces données doivent nous faire réfléchir à la prise en charge de ces patients. Peut-être qu'au vu de leur évolution, l'indication de la poursuite des traitements doit être encore plus réfléchie dans les structures de soin et discutée avec d'autres intervenants.

De plus, cela souligne que tous les patients ne peuvent pas être pris en charge de la même façon. En effet, les patients avec un pronostic sombre dès le début de leur maladie (mélanome métastatique, cancer pulmonaire…) tireraient bénéfice à rencontrer l'EMSP de façon précoce. De plus, pour ces patients, la réévaluation constante de l'indication de la chimiothérapie est importante. Alors que les patients avec des maladies chimio-sensibles (cancer du colon ou du sein) sont susceptibles de répondre à plusieurs lignes de traitements et il n'est pas nécessaire de solliciter les soins palliatifs tôt dans leur maladie.

### *E) Indication et objectif du traitement palliatif*

Nous avons cherché à savoir quels étaient les objectifs des médecins lorsqu'ils commençaient un traitement, en phase palliative. En effet, dans ces situations, comme nous l'avons vu dans la première partie, le traitement repose sur une balance bénéfice-risque.

#### a-Objectifs principaux

En phase palliative, le début d'une nouvelle ligne de traitement doit être réfléchi. Dans notre étude, les objectifs thérapeutiques des médecins lors du début de la dernière ligne ne diffèrent pas dans les deux groupes. Les principaux objectifs des traitements sont : un allongement de la survie (68% pour les 2 groupes), l'amélioration des symptômes (68.3% pour le groupe 1 et 56.5% pour le groupe 2) puis de la qualité de vie (53.3% pour le groupe 1 et 38.8% pour le groupe 2).

L'équipe de Grunfeld *et al.* (68) s'est, aussi, intéressée aux buts de la chimiothérapie palliative pour les oncologues chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Les trois principaux effets recherchés sont, comme dans notre étude, l'amélioration de l'activité, l'amélioration des symptômes et l'allongement de la vie.

La qualité de vie doit, en effet, être au premier plan lors de la validation de traitement palliatif. Ce but ne doit jamais être perdu de vu lors de la décision de débuter une nouvelle ligne. Au-delà de la troisième ligne de traitement, l'amélioration de la survie est moins importante (69-70). C'est donc la qualité de vie qui doit primer.

#### b-Demande du patient

Comme retrouvé dans la littérature, les oncologues de notre service débutent des traitements palliatifs avec un but symptomatique ou pour améliorer la survie. Cependant, il existe d'autres raisons à la poursuite des traitements qui sont plus en rapport avec le patient.

Dans 8 cas (13.3%) du groupe 1 et 10 (11.8%) du groupe 2, le traitement est débuté ou poursuivi sur demande du patient qui ne peut se résoudre à arrêter les traitements : *« patient demandeur non prêt à l'arrêt des traitements malgré mes explications », « incapable d'entendre l'arrêt des traitements ».* Ce pourcentage est élevé car dans ces cas, le réfèrent est conscient que l'intérêt du traitement est discutable.

La demande des patients pour un traitement peut être très forte, avec des attentes souvent irréalisables. Dans une étude américaine (71), 81 patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petite cellule ont été interrogés sur le rapport entre le bénéfice d'un traitement et les toxicités attendues. Certains patients se sont dits prêts à accepter un traitement même toxique pour un gain de 1 semaine. Cependant, en moyenne, le gain jugé acceptable pour

une chimiothérapie pas trop toxique est de 4.5 mois et de 9 mois pour une chimiothérapie toxique.

De plus, les attentes des patients vont changer au cours de leur maladie. Une étude de 2005 a recherché les attentes de 132 patients atteints d'un cancer pulmonaire métastatiques (72). Peu de temps après leur diagnostic, les patients attendent du traitement un allongement de leur survie, mais, à l'approche de la fin de vie, ils préfèrent une amélioration de leur qualité de vie. Cependant, beaucoup de patients persistent à vouloir un allongement de leur survie même en fin de vie.

Une revue de la littérature de 2006 (44), reprenant toutes les études sondant les préférences des patients sur la chimiothérapie, a montré que les patients atteints de cancers métastatiques, quelque soit le primitif, désirent toujours une chimiothérapie pour un bénéfice plus faible que ce que pourrait accepter la population générale.

De plus, même en ayant un discours clair sur les risques du traitement ou la gravité de la situation, les patients ne comprennent pas toujours notre discours.

c-Discussion avec le patient

Même si nous pensons avoir un discours clair, ce que comprennent réellement les patients est toujours difficile à savoir. Dans une étude de Weeks *et al.* de 2012 (73), 1193 patients atteints d'un cancer métastatique pulmonaire ou colorectal de diagnostic récent ont été interrogés dans les suites de la consultation d'annonce sur le but de leur traitement. 69% des patients avec un cancer pulmonaire et 81% des patients avec un cancer colorectal ont estimé que le traitement avait un potentiel de guérison.

La majorité des oncologues des deux groupes informe le patient du caractère palliatif de la maladie. Le plus souvent, ce sujet est abordé dès la consultation d'annonce.
Il a été prouvé dans plusieurs études que le seul fait d'avoir une discussion sur la fin de vie avec le patient permet de diminuer l'agressivité des soins médicaux en fin de vie et d'améliorer la qualité de vie du patient (74).

Dans l'étude de Hashimoto *et al.* (67), lors de l'analyse rétrospective de 255 dossiers de patients décédés et ayant reçu des traitements spécifiques, un des facteurs expliquant la poursuite de la chimiothérapie dans les dernières semaines de vie est l'absence de discussion avec le patient sur la fin de vie. L'équipe de Wright (74) a, quant à elle, suivi une cohorte de 332 patients atteints de cancers métastatiques de la date d'inclusion au d'annonce au décès. Le fait d'aborder les questions relatives à la fin de vie lors de différentes consultations est associé à une diminution des soins agressifs en fin de vie, à savoir dans l'étude, une diminution des hospitalisations en fin de vie et des hospitalisations aux urgences.

Cependant, un oncologue a soulevé un point important, celui du manque de temps en consultation pour donner les explications nécessaires pour bien expliquer les décisions prises et s'assurer que le patient comprenne bien notre discours. Dans ce cas, le médecin a poursuivi le traitement faute de temps *« Il nous faudrait plus de temps et moins de patients pour avoir le temps nécessaire pour arrêter la chimiothérapie quand il est temps ».*

Avec le nombre croissant de patients, les oncologues doivent traiter de plus en plus de cas dans le même temps. Cependant, lorsque la décision est importante, portant sur l'arrêt des traitements ou sur le début d'une nouvelle ligne palliative, il faudrait en une consultation : regarder les examens d'imagerie et biologiques du patient, faire un examen clinique approfondi, interroger le patient sur ses préférences, expliquer la nouvelle ligne ou l'arrêt du traitement tout en répondant aux inquiétudes du patients. Or, le temps moyen d'une consultation en oncologie médicale a été estimé à 24.7 minutes par une équipe américaine en 2012 (75).
En un temps aussi restreint, les échanges ne peuvent pas être approfondis et le médecin ne peut pas s'assurer que le patient comprenne la situation.

La demande et les attentes des patients peuvent, ainsi, compliquer les prises de décision des médecins en phase palliative.

### *F) Difficulté de prise de décision en phase palliative*

Le pourcentage élevé de patients traité dans les 14 et 30 derniers jours de vie souligne la difficulté ressentie par les oncologues lors des prises de décisions en phase palliative.

#### a-Fréquence des difficultés

La décision de poursuivre ou d'arrêter les traitements est difficile à prendre. Ce constat est souligné par le faible taux d'arrêt des traitements chez les patients inclus dans notre étude. La chimiothérapie a été arrêtée chez, seulement, 26 patients du groupe 1 (43.4%). Ainsi, 34 patients du groupe 1 (56.6%) ont poursuivi la chimiothérapie jusqu'au décès. Ce pourcentage peut paraître élevé car il reflète d'une pratique agressive de la médecine en fin de vie. La poursuite de la chimiothérapie proche du décès et surtout et la non-réévaluation de son indication sont des situations d'obstination déraisonnable importantes.

Dès les premiers résultats de ce travail, nous avons été surpris de trouver autant de patients traités dans le dernier mois de vie. Nous avons, alors, voulu savoir si ces difficultés étaient présentes dans d'autres services d'oncologie médicale. Nous avons mené, en parallèle de ce travail, une enquête auprès des médecins prescripteurs de chimiothérapies de l'inter-région Ouest sur la difficulté de prise de décisions en phase palliative.

Sur 177 questionnaires envoyés, nous avons eu 57 réponses. Tous les médecins ayant répondu au questionnaire, ont déjà, un jour, ressenti des difficultés lors d'une prise de décision en phase palliative que ce soit pour débuter une nouvelle ligne ou pour arrêter le traitement.
De même, 98.2% des répondants ont, déjà, remis en cause une de leur dernière ligne de traitement. Seule une personne n'a jamais douté de son indication.
Ces résultats confirment que les prises de décisions en phase palliative sont toujours des moments difficiles et sont sources de doute et de remise en question. Pour faciliter ces passages et, surtout, éviter de poursuivre les traitements de façon non raisonnable, l'AFSOS a publié un arbre décisionnel (41) lors des décisions en situation palliative. Il se base sur 3 principes essentiels : l'utilisation du score Pronopall (34), la réponse de la maladie aux lignes antérieurs et le recours à la pluridisciplinarité.

b-L'utilisation du score Pronopall

Le calcul de ce score, au moment de la prise de décision de débuter ou non une ligne thérapeutique, peut être important. Cela permet de remettre en question l'indication en cas de pronostic sombre. De plus ce score est facile d'utilisation puisqu'il ne se fonde que sur deux valeurs biologiques (albumine et LDH).

Dans notre étude, ce score n'est pas utilisé fréquemment. Il n'a pu être calculé que chez seulement 27 patients (45.0%) du groupe 1 et 24 patients (28.2%) du groupe 2. De plus, nous remarquons que 7 patients (11.7%) du groupe 1 et 3 (3.5%) du groupe 2 ont tout de même reçu un traitement alors qu'ils présentaient un mauvais pronostic lors de la décision de débuter une nouvelle ligne.

En Europe, les médecins ont, toujours, beaucoup de réticence à parler de pronostic avec leur patient. Dans notre formation, nous ne sommes pas familiarisés avec le pronostic. Dans une étude de 2003 (76), 14 oncologues ont été interviewés sur leurs habitudes de discussion avec les patients au moment des annonces de cancer métastatique. Tous ne parlent pas de pronostic ou de statistique mais plus de maladies non curables. Ils préfèrent, ainsi, s'exprimer par métaphores pour ne pas choquer trop le patient.

Ce score est, donc, sous-utilisé. De plus, les composantes biologiques de ce score (albumine, LDH) sont, elles-mêmes, peu utilisées lors des choix thérapeutiques. Les LDH sont dosées chez 27 patients du groupe 1 (45.0%) et 25 du groupe 2 (29.4%). L'albumine est plus, souvent, utilisée : 40 patients du groupe 1 (66.7%) et 46 du groupe 2 (54.1%). La généralisation de ces dosages peut, nous aider lors de nos choix.
Lors de l'examen des dossiers des patients inclus, nous avons remarqué que l'albumine et les LDH sont souvent dosés trop tardivement. En effet, ils sont dosés lors de la dernière cure de traitement reçu ou au moment où la décision d'arrêt a été prise. Les oncologues cherchent,

ainsi, à conforter leur décision. Cependant, il est plus intéressant de les doser plus tôt pour éviter de débuter une ligne de traitement inutile.

Malgré les recommandations de sociétés savantes à calculer ce score palliatif lors des choix palliatifs en phase palliative, nous utilisons encore trop peu cette aide et, même, les valeurs biologiques pronostiques comme les LDH et l'albumine qui pourraient rectifier nos choix.

c-Réponse aux lignes antérieures

Par la suite l'AFSOS conseille, pour poser l'indication d'une nouvelle ligne, de se baser sur la chimio-sensibilité de la maladie aux lignes antérieures de traitements.

Se baser sur la réponse aux traitements antérieurs est un argument très important pour poursuivre ou non les traitements. Plusieurs études (69, 70) ont montré que poursuivre la chimiothérapie alors que la maladie ne répondait pas aux lignes antérieurs étaient délétères. Dans l'étude de Banerji *et al.* (69), les auteurs ont cherché à savoir les bénéfices (taux de réponse, temps jusqu'à progression et survie globale) d'une troisième ligne de chimiothérapie dans une cohorte de 149 femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Leur résultat a montré que les patientes ne tiraient avantage d'une troisième ligne si et seulement si elles avaient répondu aux lignes précédentes.

Dans une cohorte de 934 patientes atteintes, aussi, d'un cancer du sein métastatique, l'étude de Dufresne *et al.*(70) s'est intéressée à savoir quelles patientes pouvaient tirer bénéfice d'une troisième ligne thérapeutique. Ils ont évalué ce bénéfice à partir du temps de réponse aux différentes lignes (délai du début de la ligne jusqu'à la progression ou le décès). Les médianes de durée de contrôle de la maladie sont de 9.3 mois pour la première ligne, 5.9 mois pour la seconde, 4.63 mois pour la troisième, 4.1 mois pour la quatrième et 0.23 mois pour la cinquième. Ce qui est le plus intéressant, c'est qu'ils n'ont retrouvé qu'un seul facteur influençant la durée de contrôle de la maladie : la durée de contrôle de la précédente. Cela rejoint l'étude précédente : lorsqu'un patient a une maladie chimio-sensible, les patients peuvent tirer avantage d'une nouvelle ligne. Cependant, il s'agit, pour ces deux études, uniquement, de patientes atteintes d'un cancer du sein.

Connaître la chimio-sensibilité de la maladie aux traitements antérieurs est un élément essentiel, bien pris en compte par les oncologues de notre service. En effet, un grand nombre de commentaire libres, que ce soit par des médecins du groupe 1 que du groupe 2, soulignent ce fait. En effet, ils expliquent, ainsi, leur choix de débuter un nouveau traitement : *« maladie qui a bien répondu à deux lignes», « maladie chimio-sensible antérieurement donc début d'une nouvelle ligne ».*

d-Pluridisciplinarité

Les décisions thérapeutiques en phase palliative sont difficiles. Les sociétés savantes recommandent de présenter tous les dossiers en RCP pour permettre de prendre une décision de façon pluridisciplinaire.

Dans notre étude, les décisions d'arrêt ou de début de la dernière ligne de traitement sont, de façon significative, plus souvent discutés dans le groupe 1 que dans le groupe 2. Les oncologues du groupe 1 décident seuls dans seulement 30.0% des cas contre 47.6% des cas dans le groupe 2 (p=0.0047). Cela traduit la difficulté de prise en charge de ces patients et de prise de décisions en phase palliative. Les médecins présentent, alors, leur dossier en RCP ou discutent de façon informelle avec leur collègue ou l'EMSP.

Les commentaires complémentaires des oncologues vont dans ce sens car beaucoup soulignent la nécessité d'avoir un regard extérieur sur leur dossier pour décider de la conduite ultérieure *: « décision prise avec l'EMSP », « décision prise en RCP », « accord de la RCP malgré un traitement hors AMM ».*

Les prises de décisions dans les situations palliatives sont, souvent, difficiles à prendre. Malgré les recommandations de l'AFSOS ou de l'ASCO, l'arrêt des traitements est un moment compliqué. L'ensemble des commentaires amenés par les oncologues, ainsi que l'ensemble de nos résultats, nous ont permis de prendre conscience que nous avons une pratique peut être un peu agressive dans le sens où nous avons tendance à poursuivre les traitements dans les derniers moments de vie de façon plus importante que dans la littérature. Cela souligne la difficulté dans la pratique quotidienne de trouver le bon moment pour l'arrêt de traitement.

### *G) Comment améliorer nos pratiques*

Il est important de trouver des outils d'aide à la décision médicale dans les situations palliatives afin de réduire le taux de chimiothérapie dans le dernier mois de vie.

Pour faciliter ce moment, après analyse de nos résultats, nous pouvons dégager plusieurs axes de réflexions :

- La généralisation de l'utilisation de score pronostique lors de la décision de débuter une ligne de traitement en phase palliative. En effet en cas de mauvais pronostic, cela donne un argument supplémentaire pour ne pas débuter de traitement. Bien évidemment, il s'agit d'une aide au sein d'une décision complexe et multifactorielle. On ne peut, en aucun, cas choisir d'arrêter ou de poursuivre les traitements seulement à partir de ce score.

- En complément de ces scores, les oncologues de notre service ont déjà l'habitude de regarder les réponses antérieures aux traitements de leur patient. En cas de maladie chimio-réfractaire, la poursuite des traitements doit être très discutée.

- L'implication précoce de l'EMSP dans la prise en charge des patients avec un pronostic sombre. Cependant, un des freins à l'appel précoce des soins palliatifs dans notre service, est le manque d'effectif médical. En effet, pour l'ensemble de notre pôle de cancérologie et pour l'ensemble des autres services de l'hôpital, il n'y a que 10 lits d'hospitalisation en soins palliatif et 3 médecins pour gérer les consultations et l'équipe mobile de soins palliatifs.

- Tous les dossiers de patients en phase palliative, pour lesquels la décision reste difficile, doivent être discutés de façon collégiale. Cela peut être en RCP, avec des collègues ou l'EMSP mais le référent ne doit pas être seul à prendre la décision.

- L'indication du traitement palliatif doit être réfléchie. Il faut définir des buts précis au traitement et garder à l'esprit que l'essentiel est la qualité de vie.

- Il est important d'aborder avec le patient les questions de fin de vie tôt dans l'histoire de sa maladie.

- Enfin, la généralisation de la formation des oncologues aux soins palliatifs peut permettre de sensibiliser les médecins à la problématique des traitements en fin de vie.

# CONCLUSION

L'incidence du cancer ne fait qu'augmenter ces dernières années. Malgré l'amélioration des traitements et des techniques de traitements locaux (radiothérapie, chirurgie), une grande majorité des patients évolue vers un stade métastatique. Les oncologues doivent, ainsi, faire face à la problématique de prise de décision en phase palliative qui est de plus en plus complexe du fait de l'augmentation constante des possibilités thérapeutiques.

Trouver le juste moment pour arrêter les traitements est difficile lors de la prise en charge des patients avec un cancer en phase palliative. La poursuite de la chimiothérapie dans les derniers moments de vie des patients, est une situation d'agressivité des soins trop fréquente dans notre établissement. Dans notre étude, nous avons trouvé jusqu'à 35.7% de patients recevant des traitements dans le dernier mois de leur vie. Le délai médian entre la dernière cure et le décès est de seulement 5 semaines.

Lors de l'initiation de la dernière ligne thérapeutique, l'utilisation de score pronostique, le recours systématique à la pluridisciplinarité, par le biais des RCP semblent être des moyens importants pour éviter de débuter des traitements futiles.

La sauvegarde d'une bonne qualité de vie pour le patient doit toujours reste l'objectif principal lors de la prise en charge des patients en phase palliative. L'indication du traitement doit, ainsi, être remise en question à chaque consultation.

Pour éviter une rupture trop importante lors de l'arrêt des traitements, il est important d'aborder avec son patient, de façon précoce dans leur prise en charge, des questions relatives à la fin de vie. De plus, présenter, dès la consultation d'annonce, les patients avec des maladies de mauvais pronostic aux équipes de soins palliatifs permettrait d'arrêter les traitements plus facilement sans qu'il n'y ait de rupture dans la prise en charge.

Même si nous sommes conscients que chaque situation et chaque patient sont uniques, ces quelques propositions pourraient permettre d'aider les oncologues dans leur pratique quotidienne.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, Stenman UH, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis L, Recker F, Berenguer A, Ruutu M, Kujala P, Auvinen et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol. 2009 Oct;56(4):584-91.

2. Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France. Rapport de l'Institut national du cancer, novembre 2010.

3. Mammography screening can reduce deaths from breast cancer. Communication publiée par l'International Agency for Research Cancer le 19 mars 2002.

4. Jeanteur P. De la découverte des oncogènes à la preuve de concept de l'efficacité des thérapies ciblées. Histoire de la thérapie ciblée en cancérologie. John Libbey eurotext.

5. Hanahan D and Weinberg R. The Hallmarks of CancerCell. 2000 jan 7;1(100):57-70.

6. Hage E et al. Réponse immune et cancer. Bulletin du cancer.2008 jan; 95(1).

7. Le Tourneau C. La médecine personnalisée : historique et définition. La lettre du cancérologue. 2012 jun ;21(6) :284-85.

8. Circulaire DHOS/SDO/2001/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en Cancérologie.

9. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, Mackey JR, Koski S, Pituskin E, Sawyer MB. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin CancerRes. 2009 Apr 15;15(8):2920-6.

10. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer AM, Jambou P, Filippi J, Van Obberghen E, Hébuterne X. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. Br J Nutr.2004 Jul;92(1):105-11.

11. Référentiels interrégionaux en soins de support sur la dépression en oncologie publié par l'AFSOS en 2012.

12. Parker PA, Baile WF, de Moor C, Cohen L. Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients. Psychooncology. 2003 Mar;12(2):183-93.

13. Spiegel D, Sands S, Koopman C. Pain and depression in patients with cancer. Cancer. 1994 Nov 1;74(9):2570-8.

14. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. Lancet.2000 Oct 14;356(9238):1326-7.

15. Reilly CM, Bruner DW, Mitchell SA, Minasian LM, Basch E, Dueck AC, Cella D, Reeve BB. A literature synthesis of symptom prevalence and severity in persons receiving active cancer treatment. Support Care Cancer. 2013 Jun;21(6):1525-50.

16. Rodrigues R, Guillerme F et al. Utilisation des médecines alternatives et complémentaires: l'étude MAC-AERIO. John Libbey Eurotext. 2010, pp. 95-96.

17. Analyse économique des coûts du cancer en France, rapport de l'Inca 2007.

18. Braud AC, Lévy-Piedbois C, Piedbois P, Piedbois Y, Livartovski A, Le Vu B, Trédaniel J, Reboul F, Brewer Y, Talbi S, Blanchon F, Paschen B, Durand-Zaleski I. Direct Treatment Costs for Patients with Lung Cancer from First Recurrence to Death in France. Pharmacoeconomics. 2003;21(9):671-9.

19. Com-Ruelle L. Le coût du cancer du colon en île de France. Bulletin d'information en économie de la santé, septembre 2005.

20. Lilliu H, Stevens D et al. Évaluation rétrospective du coût du cancer du sein dans un Centre de lutte contre le cancer. Bulletin du cancer. 2002 ; 89(6) :635-642.

21. Plan National de lutte contre le Cancer 2003-2007 : les 70 mesures.

22. Recommandations pour le Plan Cancer 2009-2013.Rapport du Pr. JP.Grünfeld. 14/02/2009.

23. Réunion de concertation pluridisciplinaire, cahier des charges de l'Inca. 2008.

24. www.plan-cancer.gouv.fr. Mesure 18 du premier Plan Cancer, Inca.

25. Programme national de développement des soins palliatifs 2002/2005.

26. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol. 1996 Jun;14(6):1756-64.

27. Burris H, Moore M, Andersoen J et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15:2403-13.

28. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, Selby PJ. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being : a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2004 Feb 15;22(4):714-24.

29. Christakis N et Lamon E. Extent and determinants of error in doctor's prognoses in terminally ill patients : prospective cohort study. BMJ. 2000;320:469-473.

30. Glare P, Virik K, Jones M et al. A systematic review of physician's survival predictions in terminally ill cancer patients. BMJ. 2003;327:195-201.

31. Maltoni M, Scarpi E, Pittureri C, Martini F, Montanari L, Amaducci E, Derni S, Fabbri L, Rosati M, Amadori D, Nanni O. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. Oncologist. 2012;17(3):446-54.

32. Stone P, Lund S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. Annals of Oncology. 2007;18: 971–976.

33. Caraceni A, Nanni O,Maltoni M, Piva L et al. Impact of delirium on the short term prognosis of advanced cancer patients. Cancer. 2000 sept 1;89(5):1145-1149.

34. Barbot AC, Ingrand P, Tourani JM et al. Assessing two month clinical prognosis in hospitalized patients with advanced cancer. J ClinOncol. 2008 May 20;26(15):2538-43.

35. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, Glare P, Nabal M, Viganò A, Larkin P, De Conno F, Hanks G, Kaasa S; Steering Committee of the European Association for Palliative Care. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations-a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):6240-8.

36. Historique des soins palliatifs dans nos sociétés occidentales. Document de la société française d'accompagnement et de soins palliatif pour le Ministère des Affaires sociales et médicales. avril 2013.

37. Montheil V et Vinant P. Présentation générale de la loi de Leonetti. Réflexions en médecine oncologique. 2009 Juin;6:5-7.

38. Article 1 de la loi Leonetti du 22 avril 2005 relative au droit des malades et à la fin de vie.

39. Bouleuc C, Chvetzoff G, Favier L et al. La décision d'arrêt de la chimiothérapie chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique. RCP Nice Saint Paul de Vence 2011.

40. Earle C, Neville B, Landrum M, Ayanian J, Block S and Weeks J. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. J Clin Oncol. 2004 jan 15;22(2):315-321.

41. Molin Y. Poursuite ou arrêt des chimiothérapies en phase avancée : les Recommandations de Saint Paul de Vence sont-elles applicables et transposables dans un Centre de Lutte Contre le Cancer. 4ème congrès de référence des soins oncologiques de support, présentation du 3 septembre 2012.

42. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. JAMA. 1998 Jun 3;279(21):1709-15.

43. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, Lobb EA, Pendlebury SC, Leighl N, et al. Communicating with realism and hope: incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. J Clin Oncol. 2005 Feb 20;23(6):1278.

44. Matsuyama R, Reddy S and Smith T. Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. J Clin Oncol. 2006 jul 20;24(21):3490-6.

45. Braga S, Miranda A, Fonseca R, Passos-Coelho JL, Fernandes A, Costa JD, Moreira A. The aggressiveness of cancer care in the last three months of life : a retrospective single centre analysis. Psychooncology. 2007 Sep;16(9):863-88.

46. Magarotto R, Lunardi G, Coati F, Cassandrini P, Venturini M et al. Reduced use of chemotherapy at the end of life in an integrated-care model of oncology and palliative care. Tumori. 2011 Sep-Oct;97(5):573-7.

47. Martoni AA, Tanneberger S, Mutri V. Cancer chemotherapy near the end of life : the time has come to set guidelines for its appropriate use. Tumori. 2007 Sep-Oct;93(5):417-22.

48. Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O, Ash AS. Chemotherapy use among medicare beneficiaries at the end of life. Ann Intern Med. 2003 Apr 15;138(8):639-43.

49. Murillo JR, Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. Oncologist. 2006 Nov-Dec;11(10):1095-9.

50. Nappa U, Lindqvistn O,Rasmussen B and Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. Annals of Oncology. 2011 mar 14;22:2375-2380.

51. Coeffic D, Castillo C, Sebban C, Menard I, Assouline D et al. Use of chemotherapy and immunotherapy in the last two months of life in a French institutional anticancer center, 2008-2009. J Clin Oncol. 2010;28:suppl;abstr e19656.

52. Ho T, Barbera L, Saskin R, Lu H, Neville B and Earle C. Trends in the aggressiveness of end-of-life cancer care in the universal health care system of Ontario, Canada. J Clin Oncol. 2011 apr 20;29(12):1587-91.

53. Goncalves J and Goyanes C. Use of chemotherapy at the end of life in Portuguese oncology center. Supportive care cancer. 2007 aug 22;27:321-27.

54. Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D. Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. Ann Oncol. 2009 Sep;20(9):1555-9.

55. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, Norman AR, Hawkins R, Seymour M, Harper P, Iveson T, Nicolson M, Hickish T. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer : a pooled analysis of three clinical trials. Eur J Cancer. 2006 May;42(7):827-34.

56. Wedding U, Ködding D, Pientka L, Steinmetz HT, Schmitz S. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Oct;64(1):1-9.

57. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S, Brokaw FC, Seville J, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer,the Project ENABLE II : 1033-9. Randomized controlled trial. JAMA. 2009 Aug 19;302(7):741-9.

58.Chvetzoff G, Garnier M, Perol D, Devaux Y, Lancry L, Chvetzoff R, et al. Factors predicting home death for terminally ill cancer patients receiving hospital-based home care: the Lyon comprehensive cancer center experience. J Pain Symptom Manage. 2005 Dec;30(6):528-32.

59. O'Mahony S, Blank AE, Zallman L, Selwyn PA. The benefits of a hospital-based in patient palliative care consultation service: preliminary outcome data. J Palliat Med. 2005 Oct;8(5):1033-9.

60. J Hearn, J Higginson. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review. Palliat Med. 1998 sep;12(5):317-20.

61. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, Ferrell BR, Loscalzo M, Meier DE, Paice JA, Peppercorn JM, Somerfield M, Stovall E, Von Roenn. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. J L. 2012 Mar 10;30(8):880-7.

62.Temel JS, Jackson VA, Billings JA, Dahlin C, Block SD, Buss MK, et al. Phase II study: integrated palliative care in newly diagnosed advanced non-small-cell lung cancer patients. J Clin Oncol. 2007 Jun 10;25(17):2377-82.

63. Cherny N, Catane R, European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive Care. Attitudes of Medical Oncologists Toward Palliative Care for Patients with Advanced and Incurable Cancer Report on a Survey by the European Society of Medical Oncology Taskforce on Palliative and Supportive care. Cancer. 2003 dec 1;98(11):2502-10.

64. Osta B, Palmer J, Paraskevopoulos T, Pei B, Roberts L and Bruera E. Interval between first palliative care consult and death in patients diagnosed with advanced cancer at a comprehensive cancer center. J Palliat Med. 2008 jan-feb;11(1):51-7.

65. Virik K, Glare P. Profile and evaluation of a palliative medicine consultation service within atertiary teaching hospital in Sydney, Australia. Pain Symptom Manage. 2002 Jan;23(1):17-25.

66. Fadul N, Elsayem A, Palmer J, Del Fabbron E, Poulter V and Bruera E. Supportive versus palliative care: what's in a name? A survey of medical oncologists and midlevel providers at a comprehensive cancer center. Cancer. 2009 may 1;115(9):2013-21.

67. Hashimoto K, Yonemori K, Katsumata N et al. Factors that affect the duration of the interval between the completion of palliative chemotherapy and death. Oncologist. 2009 Jul;14(7):752-9.

68. Grunfeld EA, Ramirez AJ, Maher EJ, Peach D, Young T, Albery IP, Richards MA. Chemotherapy for advanced breast cancer: what influences oncologists' decision-making? Br J Cancer. 2001 May 4;84(9):1172-8.

69. Banerji U, Kuciejewska A, Ashley S, Walsh G, O'Brien M, Johnston S, et al. Factors determining outcome after third line chemotherapy for metastatic breast cancer. Breast cancer Res Treat. 2007 Aug;16(4):359-66.

70. Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, Facchini T, Altweegg T, Chaigneau L, et al. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer ResTreat. 2008 Jan;107(2):275-9.

71. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. BMJ. 1998 Sep 19;317(7161):771-5.

72. Voogt E, van der Heide A, Rietjens JA, van Leeuwen AF, Visser AP, van der Rijt CC, et al. Attitudes of patients with incurable cancer toward medical treatment in the last phase of life. J Clin Oncol. 2005 Mar 20;23(9):2012-9.

73. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A et al. Patients expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. N England J Med. 2012;367:1616-1625.

74. Wright AA, Zhang B, Ray A et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. JAMA. 2008 Oct 8;300(14):1665-73.

75. Guy GP, Richardson LC. Visit duration for outpatient physician office visits among patients with cancer. J Oncol Pract. 2012;8(3 suppl):2s-3s.

76. Gordon EJ, Daugherty CK. "Hitting you over the head": oncologists' disclosure of prognosis to advanced cancer patients. Bioethics. 2003 Apr;17(2):142-68.

# ANNEXES

***Annexe 1 : questionnaire informatisé de recueil de données.***

Délai entre la dernière chimiothérapie reçue par le patient et le décès

Caractéristiques de la maladie lors de la dernière ligne reçue par le patient

1) Site du primitif :

sein/gynéco bas/poumon/colorectal/pancréas/prostate/primitif inconnu

2) Au cours de la dernière ligne, la maladie semblait : en progression/ stable/ en régression/ non estimable
3) Nombre de sites métastatiques : 0/1/2/>2
4) Sites métastatiques : poumon/os/foie/cerveau/méninge/péritoine/peau/rate
5) Symptômes présents liés à la maladie : dyspnée/sd occlusif/douleur/ictère symptomatique/HTIC/troubles neuropsy
6) Taux d'albumine
7) Taux des LDH
8) OMS au moment du changement de ligne
9) Score pronostique palliatif : PRONOPALL

Caractéristiques du patient au moment de la validation de la dernière cure de chimiothérapie

1) Age : < 35 ans/ 35 à 50 ans/ 50 à 65 ans/ >65ans
2) OMS : 0/1, 2, 3/4
3) % perte de poids sur le dernier mois
4) Situation familiale : veuf, marié, célibataire
5) Entourage : isolé, entouré
6) Profession
7) Soutien psychologique
8) Prise en charge réseau, équipe mobile soins palliatif

Caractéristiques des traitements

1) Date de début de la chimiothérapie palliative
2) Nombre de lignes de chimiothérapie
3) Tox 3/4 des lignes antérieures : hémato, rénale, cardiovasc, cutanée
4) Pour la dernière ligne de chimiothérapie : date de début, nombre de cycles reçus (1/2/3/4/>4), mono/polychimiothérapie, dose : pleine/diminuée, %, indication AMM/hors AMM, coût d'une cure du protocole , hopitalisation pour toxicité :

oui/non. Si oui, durée, hospitalisation pour équilibre de symptômes (douleur, dyspnée)

Eléments de la discussion lors de la décision de la réalisation de la dernière ligne

1) Information donné au patient sur le caractère palliatif de cette chimiothérapie (lors de la décision du changement de ligne ou à un autre moment) : oui/non
2) Attente et élément propre à l'oncologue pour le choix de cette dernière ligne : bénéfice sur les symptômes/bénéfice sur la survie/amélioration de la qualité de vie du patient/maintient de l'espoir du patient, impossibilité d'arrêt de la chimiothérapie après discussion avec patient (demande du patient trop forte)/ validation en connaissance de l'intérêt nul du traitement (impossibilité d'arrêt pour l'oncologue)
3) Discussion médicale : RCP pour cette dernière ligne/discussion avec EMSP/ discussion collégiale

Evènements entre la dernière cure et le décès

1) Décès survenu durant une pause thérapeutique et dégradation du patient sans que vous l'ayez revu (pas de réelle décision d'arrêt de la chimiothérapie) : oui/non
2) Décision de non reprise de chimiothérapie après une pause : oui/non
3) Si oui cause de l'arrêt : .

. Toxicité non acceptable

. Espérance de vie estimé inf à 1 mois

. Souhait du patient

. Souhait de la famille

. Dégradation du patient en cours de chimiothérapie

. Etat clinique du patient ne permettant pas la poursuite du traitement en raison d'une complication infectieuse ou autre complication

. Epuisement des ressources thérapeutiques

4) Y a-t-il eu décision d'arrêt de la chimiothérapie pendant la dernière ligne ?

Non :

. Poursuite de la chimiothérapie sans discussion particulière ni de l'oncologue ni du patient

. Vous vouliez arrêter mais *le désir du patient de poursuivre était trop fort

*le désir de la famille était trop fort

. Vous ne vouliez pas arrêter car * il existait un bénéfice psychologique pour le patient (en connaissance de l'intérêt nul du traitement)

* il existait un bénéfice sur les symptômes ou la qualité de vie de votre patient

. Il y a t-il eu une discussion collégiale lors de la validation de la dernière cure : oui/non

Si oui : cause de l'arrêt

. Toxicité non acceptable

. Espérance de vie estimée inf à 1 mois

. Désir du patient

. Désir de la famille

. Dégradation du patient en cours de chimiothérapie

. Etat clinique du patient ne permettant pas la poursuite du traitement en raison d'une complication infectieuse ou autre complication

. Epuisement des ressources thérapeutiques

. Discussion collégiale lors de l'arrêt de la chimiothérapie : oui/non

<u>Décès</u>

1) Date
2) Cause
3) Evolution de la maladie
4) Complication liée au traitement
5) Autre

***<u>Annexe 2 :</u> questionnaire remis aux oncologues.***

Ce questionnaire s'intéresse au dernier temps thérapeutique de votre patient avant son décès et au modalité de prescription de sa dernière cure de chimiothérapie avant son décès.

NOM, Prénom, date de naissance :

*Merci d'entourer votre ou vos réponses :*

1) Qu'attendiez-vous de la <u>dernière ligne de chimiothérapie</u> dont le patient a bénéficié ?

*(Plusieurs réponses possibles)*

Bénéfice sur la survie

Bénéfice sur les symptômes

Amélioration de la qualité de vie

Maintien de l'espoir du patient

Validation en connaissance de l'intérêt nul du traitement ( pas de bénéfice attendu) mais impossibilité d'arrêter pour vous

Validation en connaissance nul du traitement mais impossibilité d'arrêter pour le patient

2) Pour la décision de cette dernière ligne, y a-t-il eu :

a. Discussion lors d'une RCP

b. Discussion collégiale en dehors de toute RCP

c. Pas de discussion avec d'autre médecin

3) Aviez-vous pu clairement expliquer le caractère palliatif de la chimiothérapie au patient à ce stade de la maladie?

Oui

Non

4) Avez-vous décidé d'arrêter la chimiothérapie au cours de la dernière ligne de votre patient?

Non,*entourez votre ou vos réponses*

Vous avez poursuivi le traitement sans qu'il y ait de discussion particulière de votre part ou de celle de votre patient

Vous vouliez arrêter mais le désir de poursuivre le traitement de votre patient était trop fort

Vous vouliez arrêter mais le désir de poursuivre de la famille était trop fort

Vous ne vouliez pas arrêter car il existait un bénéfice psychologique pour votre patient

Vous ne vouliez pas arrêter car il existait un bénéfice sur la qualité de vie ou les symptômes de votre patient

Y-a-t-il eu discussion avec d'autre médecin lors de la validation de la dernière cure ?

* oui * non

Oui,*entourez la ou les raisons de l'arrêt* :

Toxicité des dernières cures de chimiothérapie non acceptables.

Désir du patient d'arrêter tout traitement spécifique.

Désir de la famille d'arrêter tout traitement

Etat clinique du patient ne permettant pas la poursuite du traitement en raison d'une complication liée au traitement ou à la maladie

Epuisement des ressources thérapeutiques et traitement en cours inefficace

Dégradation de l'état général du patient en cours de chimiothérapie.

Espérance de vie estimée à moins de 1 mois au moment de la décision.

Y-a-t-il eu discussion avec d'autre médecin lors de la validation de la dernière cure ?

* oui * non

<u>Commentaires libres:</u>

# RESUME

**Introduction :** le cancer est la première cause de mortalité en France. Malgré l'amélioration de sa prise en charge globale, un grand nombre de patient évolue vers la phase métastatique et reçoit, alors, un traitement anti-tumoral palliatif. Avec l'augmentation de l'arsenal thérapeutique à la disposition des oncologues, les lignes de chimiothérapie peuvent se succéder de plus en plus longtemps repoussant, ainsi, le moment d'arrêt des traitements. Beaucoup de patients vont poursuivre leur dernière ligne jusque dans le dernier mois de leur vie, ce qui est une situation d'agressivité en fin de vie très importante.

**Objectifs :** identifier des facteurs pouvant influencer la décision d'arrêt ou de poursuite d'un traitement palliatif ; décrire la population de patients suivis dans notre service, étudier les éléments de décision de prescriptions de traitement des oncologues dans leur prise en charge des patients en phase palliative et identifier et étudier plus spécifiquement une sous-population de patients confrontés à une situation importante d'agressivité thérapeutique.

**Méthode :** nous avons réalisé une étude rétrospective incluant tous les patients suivis dans le service d'oncologie médicale de Poitiers et décédés durant l'année 2012. Puis, nous avons comparé deux groupes de patients : ceux recevant des traitements dans le dernier mois de leur vie et les autres patients ayant reçu un jour un traitement mais pas dans le dernier mois de vie. Enfin, nous avons recherché l'avis des oncologues sur leur prise en charge en leur envoyant un questionnaire.

**Résultats :** sur les 168 patients inclus, 60 (35.7%) ont reçu un traitement durant leur dernier mois de vie. Ces patients ont une survie significativement plus courte et une médiane de temps entre la dernière cure et le décès de 2.04 semaines. De plus il s'agit de patients plus jeunes (p=0.011), moins souvent pris en charge par une structure de soins palliatifs (p=0.031) et avec un état général dégradé (OMS$\geq$2) (p=0.0011). Ces patients sont plus souvent hospitalisés lors de leur dernier traitement. La dernière ligne n'est réellement arrêtée que chez 26 patients recevant des traitements dans le dernier mois de vie.

**Conclusion :** ces résultats sont bien plus élevés que dans la littérature. Pour aider, les oncologues dans leur choix thérapeutique, il est important de généraliser l'utilisation de score pronostique et du recours au RCP lors de la décision de débuter une ligne thérapeutique. L'intervention de l'EMSP, de façon précoce, chez les patients avec une maladie au pronostic sombre est une piste à envisager pour limiter l'obstination déraisonnable chez ces patients.

**Mots clés :** chimiothérapie palliative, RCP, processus décisionnel, soins palliatifs, arrêt de traitement.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !