

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021-2022

N° : 177

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'état
D.E.S. Oncologie, option : Oncologie médicale

PAR
Colin Nathan Swann VERCUEIL
Né le 21/03/1995 à Grenoble

**Devenir des patients atteints de cancer
métastatique hospitalisés au diagnostic :
ONIRIS, une étude prospective multicentrique**

Président de thèse : Professeur Jean-Emmanuel KURTZ

Directrice de thèse : Docteur Lauriane EBERST

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ



- **Président de l'Université**
 - **Doyen de la Faculté**
 - **Premier Doyen de la Faculté**
 - **Doyens honoraires :** (1976-1983)
(1983-1989)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
 - **Chargé de mission auprès du Doyen**
 - **Responsable Administratif**
- M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUCES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Héléne

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO224

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie Médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique(option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de latransplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale(option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale(option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de latransplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRP6	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépatito-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPôNCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VÖGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPôCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépatodigestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLÈRE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KÖCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Célineép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie 50.01 Rhumatologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Arianeép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc		M0084	Médecine générale (01.09.2017)	
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)	Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089
Médecine générale (01.11.2013)		M0090	Médecine générale (01.11.2013)	
Pr Ass. ROUGERIE Fabien		M0097	Médecine générale (01.09.2014)	

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette		M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu			53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire			Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth			Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick			Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia		M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy		M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087		Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
JUNGER Nicole		M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne		M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	-	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	-	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	-	• Pôle de Biologie -Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	-	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie -Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	-	• Pôle de Gériatrie -Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	-	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	-	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) -Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	-	• Pôle de Biologie -Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	-	• Pôle de Gériatrie Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	-	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	-	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) -UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	-	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	-	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	-	• Pôle Locomax Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	-	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	-	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	-	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation -SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*

CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)

o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*

Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*

DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*BELLOCQ Jean-Pierre (Service de

Pathologie) DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main) KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*

DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01 BALDAUF
Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21 BAREISS Pierre
(Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04 BLICKLE
Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17 BLOCH Pierre
(Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 BOUSQUET
Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19 BRECHENMACHER
Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18 CANTINEAU
Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15 CAZENAVE Jean-
Pierre (Hématologie) / 01.09.15 CHAMPY Maxime
(Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DUFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17 DUCLOS
Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie / 01.10.16) FLAMENT
Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09 GAY Gérard
(Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21 GUT
Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17 JAECK
Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18 KRIEGER
Jean (Neurologie) / 01.01.07
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98 LANGER
Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13 ORL /
01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 MANTZ
Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99 MESSER
Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15 PATRIS
Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11 PINGET
Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18 REYS
Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04 SCHLAEDER
Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01 SCHLIENGER
Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11 SCHRAUB Simon
(Radiothérapie) / 01.09.12
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06 TONGIO
Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16 VETTER
Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08 WALTER
Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.21
WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13 WILK
Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15 WILLARD Daniel
(Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

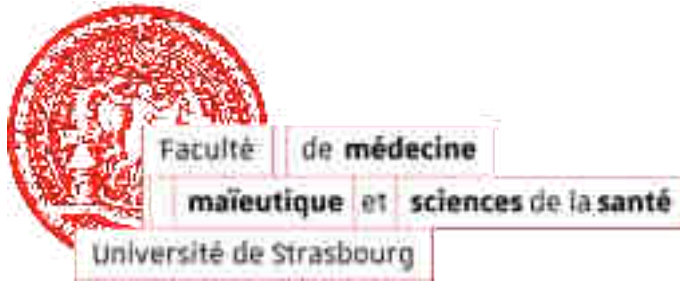
Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :
- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68
CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. :
03.88.62.83.00
C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. :
03.88.55.20.00
E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25
Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24
IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des
Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES
DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE
CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE
N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER



SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admis à exercer la médecine,

je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

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

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

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”

Remerciements

À Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel Kurtz,

pour avoir accepté de présider ma thèse : j'en suis profondément honoré. Vous avez accompagné mes premiers pas en tant qu'interne en oncologie avec un enthousiasme hautement contagieux. Je vous estime beaucoup, et suis profondément reconnaissant que vous soyez Président en ce jour si important pour moi. Merci enfin pour vos précieux conseils.

À Monsieur le Docteur Max Guillot,

pour avoir accepté *in extremis* d'être membre de mon jury. Je me réjouis de te savoir présent pour cette étape importante de mon parcours. Je suis heureux de savoir que l'œil d'un réanimateur se pose sur ce travail, d'autant plus que je connais ta sensibilité pour l'éthique médicale. Ton œil de graphiste saura, je l'espère, en apprécier la forme. Merci encore.

À Madame la Professeur Gisèle Chvetzoff,

pour avoir accueilli avec un si bel enthousiasme le projet ONIRIS, alors qu'il n'était encore qu'une idée, et pour l'avoir accompagné jusqu'au bout. Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail pour boucler la boucle, cela signifie beaucoup pour moi : soyez sûre de ma sincère gratitude.

À Monsieur le Professeur Laurent Calvel,

pour ton soutien infaillible, ton encadrement bienveillant, tes conseils précieux. La confiance tu m'accordes m'honore, et te savoir présent pour cette grande étape de mon parcours me fait chaud au cœur. Tu as accepté sans hésitation et je t'en suis profondément reconnaissant. Je suis très impatient d'entendre tes commentaires sur ce travail.

À Madame la Docteur Lauriane Eberst,

Je ne te remercierai jamais assez d'avoir accepté de me guider dans cette aventure, il y a près de deux ans. Je n'ai pas cessé de penser aux personnes rencontrées à l'USC, dont les destins ont fait germer l'idée de cette étude. Tes commentaires pertinents, ta bonne humeur, ton ouverture d'esprit, ta pédagogie et ta disponibilité à toute épreuve m'ont permis, pièce par pièce, de construire un travail dont je suis fier. Merci enfin pour ta grande confiance. Je me réjouis à l'idée de travailler à nouveau avec toi à l'avenir !

À toute l'équipe d'investigateurs de l'étude ONIRIS : Romain Varnier, Romain Seban, Lisa Ciaptacz, Julien Pavillet, Carole Bouleuc, Cléa Fraisse, Tiffany Darbas, Safa Abdallahoui, votre enthousiasme constant et vos retours pertinents nous ont permis de mener à bien cette étude. Quel plaisir de travailler avec vous. Merci à tous !

À l'équipe locale ONIRIS : Laura Bender, Sophie Martin, Caroline Schuster, Louise Scheer, Céline Chevreau, Rita Nader, Nathan Poterzmann, Émilie Schultz, Émilie Holder, Amrita Palama, Alexandre Bernard, David Cox. Il n'a fallu que quelques petits pains pour acheter votre aide précieuse. Je n'y serais jamais arrivé sans vous.

À Monsieur le Professeur Georges NOËL,

pour tout ce que vous faites pour l'enseignement à l'intention des internes en oncologie. Soyez convaincu de notre sincère gratitude, et de notre profond respect. Je suis heureux d'avoir appris à vos côtés.

Remerciements

Aux médecins que j'ai eu la chance de rencontrer pendant mon parcours : **David Atlani**, pour le coaching (3h35, je l'ai fait !), à **Justine Gantzer** et **Fred Schaaf-Wendling**, pour avoir rendu un peu moins terrorisants mes premiers pas d'interne au 12^{ème} de HautePierre, à **Max Guillot**, pour les débats nocturnes sur la typographie, à **Ralf Janssen**, pour les Pink Floyd, à **Roland Schott**, c'est un vrai plaisir d'être le « poulet » à tes côtés, à **Xavier Mattelaer**, pour la recette des frites, à **Philippe Trenz**, pour avoir été mon modèle, à **Catherine Lamouille**, pour ton humour et tes conseils bienveillants, à **Davina Fischer**, pour ces moments inoubliables, merci. À tous les autres. Merci de m'avoir accordé votre confiance, transmis vos connaissances, votre savoir-faire, votre savoir-être. Quand je serai grand, j'aimerais être un peu vous tous.

Aux **infirmiers, aides-soignants, ASH, kinés, secrétaires et assistants médicaux, « bed managers », cadres infirmiers, psychologues et diététiciens, personnel du relai H**, qui m'ont appris le bonheur d'être ensemble au travail. L'hôpital sonnerait creux sans vos sourires et vos fous rires. À mes amis **externes**, j'ai adoré vous avoir dans l'équipe, j'ai beaucoup appris en vous apprenant.

À tous les co-internes croisés le long de mon parcours : **Christian « Minh », Rémi, Jacob et Laura**, pour avoir supporté mes angoisses de bébé-doc, **Mathieu, MC et Yoann**, pour les rires au milieu du chaos, **Dimitri, Sabrina, J-E et Chloé**, pour le vin chaud sur le parking et le champagne sur le toit, **Cécile, Marine, Fabien, Elodie, Rita, Bogdan, Philippe**, la vie de filière est si chouette à vos côtés.

Aux **internes et DJ d'oncologie à Strasbourg**, des petits aux grands : vous êtes géniaux. Les plus vieux, merci pour vos bons conseils. Les plus jeunes, votre belle énergie ne présage que du bon pour notre spécialité.

À l'**ASSOH**, qui a encore de beaux premiers mercredis du mois devant elle. Vivement le week-end de rentrée !

À ma bien-aimée promotion « Onco Stras, fournée 2018 » : **Simon Nannini « El Professor », Isabelle Chambrelant « Zaza », Jordan Eber « Jojolapin », Cécile Bigot « Déesse Bigote »** : notre solidarité nous rend invincibles. Mes premières gardes auraient été terrifiantes sans vous. Je vous aime !

À tous les **collègues de réanimation médicale** avec qui j'ai traversé la première vague de pandémie : quelle aventure ! Personne n'oubliera votre courage et votre dévouement ; moi je n'oublierai jamais l'esprit d'équipe et le sens de l'humour qui nous animaient.

À tous les **co-externes et internes croisés à Grenoble**, qui m'ont transmis beaucoup de choses, et surtout la joie du compagnonnage bienveillant. À mes **collègues et amis rencontrés en Erasmus, Hugo, Johann, Henrik**, et tous les autres.

À ceux qui m'ont accueilli dans leur vie en tant que Docteur en devenir : **Berthe** (Endocrinologie, Grenoble), **Pierre** (Médecine interne, Grenoble), **Nicole** (Oncologie, HautePierre), **Meryem** (Réanimation, HautePierre), **Guy** (USP, La Toussaint), **Lisa** (Hématologie, ICANS), **Humbert** (Oncologie, ICANS), **Freddy** (USC, ICANS), **Estelle** (EMASP, HUS), tous les autres patients et leurs familles. Votre courage vous honore. Vos histoires de vie ont construit le médecin que je deviens. « *Einmal ist keinmal!* »

Remerciements

À ma famille :

À **Maman**, mon ange gardien, à **Papa**, mon super-héros. Du premier jour de ma première année, jusqu'à la veille de ma soutenance de thèse, vous avez été là pour moi. Merci pour votre soutien indéfectible. Je vous aime et vous admire infiniment.

À mes chers beaux-parents, **Sophie** et **Nicolas**, merci pour les bons moments et les encouragements.

À mes adorables grands parents : **Mémette**, **Nono** et **Nona**, j'ai eu la chance ces dernières semaines de m'être réfugié dans vos cocons pour travailler, profitant de vos bons repas et de vos gentils encouragements. Merci pour votre douceur infinie et votre humour inépuisable.

À mes adelphe : **Thibaut** et **Leïla**, et **Nans**, et aussi **Maya** et **Lilou**, et **Martin** et **Romain**. Je vous dois la plus belle des définitions de la famille : de l'amour, des rires et des aventures. Grandir avec vous était la plus belle d'entre elles. Merci d'avoir recomposé qui je suis.

À mes oncles et tantes, à mes cousins. Votre présence à cette étape si importante de ma vie me touche énormément.

À mes amis rencontrés à Strasbourg :

À La Colove : **Aurélien**, **Jules** et **Victor**, frères d'une autre mère, je vous dois le quotidien le plus génial de la Terre depuis 4 ans. Allez, si je fais un 6, on recommence ? **Yann** et **Mathilde**, merci d'avoir introduit David dans nos vies. Vous êtes 3 rayons d'un grand soleil de bonne humeur. **Alexandre**, reviens jouer au ballon dans l'appart' ! **Jules**, **Julia** et **Claire**, je ne peux pas imaginer un meilleur confinement que celui vécu avec vous. Enfin, **Kim** : on peut le dire maintenant, en fait on était amoureux de toi avec Aurél. Aux fées : **Catoche**, **Théo**, **Marion**, **Chiara**, **Claire**, **Léa**, **Guillaume**, **Thomas**, **Seb**, **Gaby**, pour nos congrès studieux et nos tranches de poilade. Quand vous voulez, on ouvre la maison médicale du fun tous ensemble !

À **Charlotte**, ma belge adorée, tu manques aux frouz. À **Clémence**, tu fais partie de mes plus belles rencontres. Merci pour m'avoir appris la posologie du Lasilix, pour m'avoir fait entrer en ligue d'impro, et pour tous nos jolis moments. À **Élisa**, pour nos footings endiablés, il paraît que Netflix rachète les droits des 800 potins que tu m'as racontés. À **Julien**, mon ami de toujours. À **Jaja**, mon ami journaliste, pour ta plume et ton verbe, je suis heureux d'être ton ami. Je suis pressé de retrouver le chemin du studio avec toi. À **Alexandra** : merci pour le fun, les gnocchis et tout le reste, tu es géniale. Te voir accéder aux commandes me met en confiance pour l'hôpital de demain.

À mon précieux groupe d'amis grenoblois : **Jeanne**, **Jacky**, **Dadou**, **Canass** et **Nancy**, **Céline**, **Claire**, **Max**, **Danjou** et **Gerbich**, **Juliette**, **Marjo**, **Maïté** et **Oli**, **Elise**, **Toutou** et **Manu**, **Chilou**, **Mickey**, **Maïténa** et **Emeric**, **Dodo**, **Elvire** et tous les autres. À nos soirées, à nos voyages, à notre belle chorale. On a vécu tant de choses. Je suis trop fier d'être votre ami, et je ne vous oublierai jamais. À vos conjoints, à vos enfants ! Vous voir heureux me remplit de joie.

Au **Bureau des Sports 2014**, pour l'année de folie passée ensemble ! À **Dromi**.

À **Marie**, pour toutes les aventures passées ensemble pendant ces dernières années. J'espère de tout cœur que tu es heureuse sur ton caillou à l'autre bout du monde.

À **Flo**, mon meilleur ami, avec qui j'ai eu la chance de partager ces années inoubliables rue Eugène Delacroix. Comme mon Professeur Chen, t'as toujours été un peu là. Et t'as vu ça ? J'ai battu le conseil des 5. Merci pour tout : nos aventures ne font que commencer !

Vous me manquez !

À mes amis musiciens, improvisateurs et sportifs : les Parapluies de Strasbourg, la LOLITA, les Discosaures, COMA BEAT, Paranoïa-ska, los Cojones. À **Théo**, je rêve de bientôt fouler la scène avec toi à nouveau. Chaque moment avec vous ouvre une fenêtre par laquelle j'aime m'échapper. Merci d'être complices de ces évasions.

Table des matières

Préface	18
Introduction	19
Une population inexplorée.....	19
L'ère des nouveaux traitements anticancéreux.....	20
Les traitements anticancéreux en fin de vie.....	20
Objectifs de l'étude ONIRIS.....	21
Méthodes	23
Patients.....	23
Critères de jugement.....	23
Recueil des données	25
Questionnaire à l'oncologue.....	25
Outils pronostiques.....	26
Analyse statistique	27
Protection des données	27
Résultats	28
Caractéristiques initiales.....	28
Motifs d'hospitalisation	32
Biomarqueurs tumoraux.....	33
Prise en charge initiale	35
Facteurs liés à l'initiation d'un TSAN.....	36
Objectifs du traitement.....	37
Données de survie	37
Réponse au TSAN.....	40
Description des survivants.....	40
Scores pronostiques.....	43
Intuition de l'oncologue	47
Accès au soins palliatifs	48
Circonstances de décès.....	48
Discussion.....	50
Survie.....	50
Population étudiée	50
Efficacité des TSAN	51
Leviers à l'initiation d'un TSAN	52

Facteurs pronostiques.....	53
Intuition de l'oncologue.....	55
Effet de la dénutrition au diagnostic.....	55
Objectifs du traitement.....	56
Agressivité des soins en fin de vie.....	57
Prise en charge palliative précoce.....	59
Forces de l'étude.....	60
Limites de l'étude.....	60
Diffusion des résultats.....	62
Aspects éthiques.....	63
Selon le modèle principliste (Beauchamps et Childress).....	64
Selon les triangles du jugement médical (Paul Ricoeur).....	66
Selon le modèle du tramway (Philippa Foot).....	68
Temporalité dans la décision en oncologie médicale.....	70
Conclusion.....	71
Annexe.....	72
Scores.....	72
Liste des abréviations.....	77
Bibliographie.....	78
Manuscrit : Metastatic cancer patients hospitalized at diagnosis : when does rescue systemic therapy make sense? ONIRIS, a pan-cancer, prospective, national study.....	82
Déclaration sur l'honneur.....	106

Tableaux et figures

Tableau 1 – Caractéristiques de la population.....	30
Tableau 2 – Caractéristiques et devenir des patients ayant reçu un traitement basé sur des biomarqueurs	34
Tableau 3 – Objectifs du TSAN.....	37
Tableau 4 – Effectif des patients au sein des groupes définis par les scores pronostiques ...	43
Tableau 5 – Réponses à la « question surprise »	47
Tableau 6 – ECOG performance status.....	72
Tableau 7 – Karnofsky performance status.....	72
Tableau 8 – PRONOPALL score.....	73
Tableau 9 – Questionnaire PALLIA-10.....	74
Tableau 10 – Glasgow Prognostic Score modifié	75
Tableau 11 – Nutritional Risk Index.....	75
Tableau 12 – Index de Comorbidités de Charlson.....	76
Figure 1 – Flowchart de l'étude ONIRIS	31
Figure 2 – Analyse de survie : Courbe Kaplan-Meier de la population ONIRIS.....	38
Figure 3 – Devenir des patients selon le type de cancer	39
Figure 4 – Variation du performance status ts au sein Effectif des groupes définis par les scores pronostiques	42
Figure 5 – Courbes Kaplan-Meier selon la catégorie PALLIA-10	44
Figure 6 – Courbes Kaplan-Meier selon le ratio neutrophile-lymphocytes	45
Figure 7 – Courbes Kaplan-Meier selon l'état nutritionnel au diagnostic	46
Figure 8 – Courbes Kaplan-Meier selon la réponse à la « question surprise » à trois mois ..	47
Figure 9 – Les triangles du jugement médical selon Paul Ricoeur.....	66
Figure 10 – Application du « modèle du tramway » à la situation d'intérêt.....	68

Préface

Le travail présenté dans cette thèse a abouti à la rédaction d'un manuscrit que nous envisageons de soumettre à un journal d'oncologie anglophone. Dans une première partie, nous développons une présentation exhaustive de l'étude et de ses résultats, en langue française. Par la suite, nous faisons apparaître ce manuscrit (rédigé en anglais).

Devenir des patients atteints de cancer métastatique hospitalisés au diagnostic : ONIRIS, une étude prospective multicentrique

1. Introduction

a. Une population inexplorée

Il existe peu de données concernant le devenir des patients atteints de tumeurs solides métastatiques nouvellement diagnostiquées qui sont hospitalisés au moment de l'initiation du traitement systémique antinéoplasique (TSAN). Bien que les raisons pour lesquelles ces patients sont hospitalisés au moment de l'instauration du TSAN sont variables (altération de l'état général, douleur, défaillance d'organe, sepsis, ...), ils pourraient appartenir à un groupe de patients partageant une survie globale (SG) limitée. Dans l'étude récente PREPA-10, la médiane de la SG des patients hospitalisés en service d'oncologie médicale et dont la prise en charge était considérée comme palliative n'était que de 2,7 mois. Ceci suggère que l'hospitalisation est en soi un facteur prédictif de mauvais pronostic.⁽¹⁾

La prise en charge thérapeutique de ces patients naïfs de traitement est un véritable défi pour les oncologues, car le bénéfice du TSAN chez les patients dont l'état général est altéré au moment du diagnostic est difficile à appréhender.

b. L'ère des nouveaux traitements anticancéreux

Le paysage du traitement systémique du cancer a beaucoup changé au cours de la dernière décennie, avec l'approbation de nouvelles thérapies ciblées (TC), de plusieurs inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (immunothérapie, IPCI) et de diverses combinaisons de ces traitements ensemble ou avec des chimiothérapies. Ces nouveaux traitements ont participé à l'amélioration de l'évolution de certains patients atteints de cancer métastatique au cours des vingt dernières années. C'est particulièrement le cas pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules, de cancer du sein, de mélanome et de cancer du rein. ⁽²⁻⁴⁾

De nombreux efforts ont été déployés en parallèle pour identifier des biomarqueurs spécifiques associés à la réponse aux TC. Ainsi, le cancer du sein *HER2*-amplifié, les cancers bronchiques présentant des mutations *ALK*, *ROS1* et *EGFR*, ou le mélanome porteur de mutation *BRAF V600E*, illustrent parfaitement la pertinence d'une stratégie thérapeutique personnalisée.

Toutefois, il n'existe aujourd'hui que peu de données concernant l'efficacité de ces traitements chez les patients dont l'état général est altéré.

c. Les traitements anticancéreux en fin de vie

Les recommandations suggèrent de ne pas proposer de chimiothérapie aux patients dont l'état général est altéré. Selon l'Association Française pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS), les patients ayant un performance status (PS) supérieur ou égal à 3 (alitement pendant plus de 50% du temps) ne devraient pas bénéficier de traitements spécifiques et recevoir les soins palliatifs exclusifs. ⁽⁵⁾ La chimiothérapie en fin de vie peut altérer la qualité de vie, limiter l'intervention des

soins palliatifs, et même avoir un effet négatif sur la survie. ^(6,7) Pourtant, 20 à 40 % des patients atteints de cancer reçoivent une chimiothérapie au cours du dernier mois de leur vie ^(8,9) et cette proportion semble augmenter dans les situations de diagnostic récent du cancer. ⁽¹⁰⁾

La prescription d'IPCI vers la fin de la vie suit également une tendance croissante ^(11,12), mais une méta-analyse récente montre que leur utilisation dans les situations de cancer très avancé est mieux tolérée que la chimiothérapie. ⁽¹³⁾ Les résultats d'autres méta-analyses suggèrent que la prescription des IPCI ne devrait pas être limitée, même pour les patients dont le PS est altéré. ^(14,15)

Dans tous les cas, il reste difficile pour les oncologues de renoncer à l'initiation du TSAN chez les patients naïfs de traitement, même en dépit d'un pronostic et d'un risque défavorables. Par conséquent, le TSAN est souvent proposé comme "traitement de sauvetage" à ces patients, avec parfois l'idée implicite d'un résultat attendu de type « *sink or swim* » (« coule ou nage », « ça passe ou ça casse »).

d. Objectifs de l'étude ONIRIS

Nous avons mené cette étude prospective multicentrique ONIRIS (Outcome of patients with Newly diagnosed cancer Initiating or not Rescue Systemic treatments) dans le but de décrire le devenir de cette population spécifique à l'ère de l'immunothérapie et des thérapies ciblées, et de tenter d'identifier les profils de patients qui pourraient réellement bénéficier d'un traitement de sauvetage.

Parmi nos objectifs secondaires, nous avons cherché à identifier les facteurs influençant la décision médicale de débiter un TSAN dans ces situations. Nous avons voulu décrire la disponibilité et la pertinence des biomarqueurs du cancer pour

la thérapie ciblée chez ces patients. Nous avons tenté de déterminer, à l'ère des nouvelles thérapies anticancéreuses, si les facteurs pronostiques utilisés pour la chimiothérapie sont également pertinents dans ces situations spécifiques. Nous nous sommes également intéressés à la valeur pronostique de l'intuition de l'oncologue. Nous avons aussi interrogé le niveau de compréhension du patient quant aux objectifs du traitement engagé, en regard des objectifs de l'oncologue. Enfin, nous avons voulu proposer une description du parcours de soins de ces patients.

2. Méthodes

a. Patients

ONIRIS est une étude observationnelle multicentrique prospective. Elle a été menée dans sept institutions françaises : trois centres de lutte contre le cancer (CLCC) (Centre Léon Bérard, Lyon, Institut Curie, Paris et Centre Georges-François Leclerc, Dijon), trois hôpitaux universitaires (Grenoble, Limoges et Strasbourg), et une alliance CHU-CLCC (Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg).

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients adultes hospitalisés en oncologie conventionnelle ou en unité de soins intensifs, atteints de tumeur solide métastatique récemment diagnostiquée (maximum trois mois entre le diagnostic et l'inclusion), naïfs de tout TSAN. Les patients qui n'ont finalement pas commencé de TSAN (prise en charge palliative exclusive) ont également été inclus.

Les patients ayant été anciennement traités pour la pathologie active, ceux dont l'hospitalisation était programmée (par exemple pour une biopsie de la tumeur, une chimiothérapie en hôpital de semaine ou de jour) ont été exclus, ainsi que les patients présentant une maladie localement avancée sans métastase ou une hémopathie maligne.

b. Critères de jugement

L'objectif principal de cette étude était de décrire le devenir des patients atteints de tumeurs solides métastatiques nouvellement diagnostiquées et hospitalisés au moment du diagnostic. Le critère de jugement principal était la SG.

Les critères de jugement secondaires correspondaient d'abord aux résultats de bénéfice clinique et de réponse radiologique des survivants à 3 mois. Le bénéfice clinique était évalué subjectivement par l'investigateur (amélioration de l'état général, de symptômes liés à la pathologie d'intérêt, etc.). La réponse radiologique était recueillie selon les critères RECIST (version 1.1).⁽¹⁶⁾

Nous avons également recherché les facteurs qui influencent la décision de débiter un TSAN.

D'autre part, les objectifs étaient d'évaluer la fiabilité des échelles pronostiques et palliatives reconnues dans la littérature pour les patients atteints de cancer avancé ainsi que des facteurs pronostiques biologiques, l'intuition de l'oncologue (à travers la question surprise), et la valeur pronostique de la dénutrition au diagnostic.

Une attention particulière a été portée à l'utilisation des biomarqueurs dans cette population, et à leur influence sur le devenir des patients. Lors de la mise en place d'un TSAN, les cas ont été classés en "TC basée sur les biomarqueurs", "immunothérapie basée sur les biomarqueurs", ou "traitements non basés sur les biomarqueurs".

Dans la présente étude, les TC basées sur les biomarqueurs étaient définies par :

- l'utilisation d'une thérapie ciblant une altération moléculaire spécifique identifiée en immunohistochimie (IHC) ou en biologie moléculaire (par exemple, anticorps monoclonal anti-HER2 en cas d'amplification de HER2, inhibiteur de tyrosine-kinase (ITK) de l'EGFR en cas de mutation de l'EGFR...),

- ou l'utilisation d'une hormonothérapie en cas de positivité des récepteurs hormonaux.

L'utilisation d'IPCI en cas de positivité de PD-L1 définissait l'immunothérapie basée sur les biomarqueurs.

Le parcours de soins des patients, notamment à travers la durée de séjour et les indicateurs d'agressivité en fin de vie chez les patients décédés, a également été analysé.

c. Recueil des données, coordination des centres

Les données ont été collectées par les investigateurs locaux, à partir d'un formulaire de report en ligne (eCRF), permettant l'anonymisation des données et leur transfert sécurisé. Une newsletter mensuelle informait les investigateurs de l'avancement du recrutement par centre, et apportait des réponses aux questions fréquemment posées.

d. Questionnaire à l'oncologue

Après l'inclusion, l'oncologue traitant de chaque patient était contacté par l'investigateur local pour remplir un court questionnaire. Il devait répondre à une série de "questions surprise" (« *Seriez-vous surpris si le patient était encore en vie dans : 1 mois ? 3 mois ? 1 an ?* »), un outil pronostique largement validé, basé sur l'intuition du praticien. ^(17,18)

L'oncologue devait également déclarer s'il avait perçu une demande de la part du patient ou des proches pour démarrer le traitement. S'il prévoyait de prescrire un TSAN, il devait indiquer les objectifs du traitement engagé : guérison, augmentation

de la survie sans perspective de guérison, ou amélioration de la qualité de vie seulement. Enfin, il devait préciser les objectifs du traitement qui ont été compris par le patient, selon les mêmes critères.

e. Outils pronostiques

L'étude Pronopall a été menée dans le but de discuter la limitation des investigations et des traitements chez les patients atteints de cancer avancé. Cette étude a validé l'outil pronostique éponyme chez des patients ambulatoires en cours de chimiothérapie palliative. Le score Pronopall est basé sur quatre facteurs : le statut de performance (PS), le nombre de sites métastatiques, l'albumine sérique et la lactate déshydrogénase. Il permet de classer les patients en trois groupes : favorable, intermédiaire et défavorable.⁽¹⁹⁾

L'indice de comorbidité de Charlson est souvent dans les essais cliniques comme une synthèse des comorbidités des patients. Cet outil a déjà été utilisé pour prédire la mortalité à dix ans de patients « tout venant ». ⁽²⁰⁾

Le score PALLIA-10 a été initialement conçu comme un outil permettant d'identifier les patients hospitalisés pour un cancer qui pourraient bénéficier d'une prise en charge palliative. Il s'agit d'un score composite d'items basés sur des caractéristiques cliniques, biologiques et situationnelles, allant de 1 à 10. Dans l'étude française PREPA-10, ce score est apparu comme un facteur pronostique fiable, indépendamment des autres critères de sévérité, avec un seuil de 5.⁽¹⁾

Plusieurs scores biologiques reflétant l'inflammation tumorale systémique ont montré une bonne valeur pronostique pour les patients atteints de cancer métastatique, comme la Glasgow Prognostic Scale (prenant en compte les valeurs de

protéine C-réactive et d'albumine) ⁽²¹⁾ qui est le plus largement validé des scores pronostiques basés sur l'inflammation systémique, et plus récemment, le rapport neutrophiles-lymphocytes (RNL) pré-traitement ⁽²²⁾

Le détail des scores étudiés sont disponibles dans l'annexe.

f. Analyse statistique

La SG a été mesurée à partir du moment de l'inclusion jusqu'au décès. Les estimations de survie ont été déterminées à l'aide des méthodes de Kaplan-Meier. Les odds-ratios dans les sous-groupes ont été estimés à l'aide d'un modèle de régression de Cox non stratifié. Les facteurs influençant l'initiation du SANT ont fait l'objet d'une analyse univariée (régression logistique).

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées dans l'environnement R (version 4.1.1).

g. Protection des données, autorités compétentes

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de chaque établissement et par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Le protocole a été déposé en amont de l'étude sur la plateforme internationale des données de santé (Health Data Hub). Tous les patients éligibles ont reçu une notice d'information et ont confirmé oralement qu'ils n'avaient pas d'objection à l'utilisation de leurs données personnelles à des fins de recherche. Ils avaient la possibilité de sortir de l'étude à tout moment.

3. Résultats

a. Caractéristiques initiales

Cent-sept patients ont été inclus du premier novembre 2021 au premier mai 2022 dans les sept centres français. Le délai moyen entre l'admission dans le service et l'inclusion était de 3 jours.

L'âge médian à l'inclusion était de 68 ans (entre 33 et 88 ans). Selon les critères du score de Charlson, 50 patients (47%) ne présentaient aucune comorbidité avant le diagnostic de cancer. Quarante-trois patients (40 %) avaient une ou deux comorbidités, 14 patients (13 %) en avaient trois ou plus. La comorbidité la plus fréquente était le diabète (17 patients, 16 %). Douze patients (11 %) présentaient des troubles cognitifs préexistants (ralentissement psychomoteur, troubles de la mémoire, démence). La plupart d'entre eux (78 patients, 73 %) présentaient une dénutrition sévère, selon le National Risk Index (NRI, ou score de Buzby).

La perte de poids moyenne avant le diagnostic était de 8,0 kg. L'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 23,2 kg/m². Onze patients (10%) avaient un IMC < 18,5 kg/m².

Les caractéristiques cliniques et biologiques de la population au départ sont présentées dans le **tableau 1**. Les cancers les plus représentés étaient le cancer du poumon (N=27, 25%), le cancer du pancréas (10, 9%), et le carcinome de primitif inconnu (CUP, N=9, 8%).

En termes de nombre de sites métastatiques, 30 patients (28%) n'avaient qu'un seul site métastatique. Trente-quatre (32%) avaient 2 sites métastatiques, 43 patients (40%) en avaient 3 ou plus.

Le délai moyen entre le diagnostic initial et l'inclusion dans l'étude était de 29 jours.

		Patients (N=107)	
Âge (médiane)		67,6	
Hommes		61	57%
Service d'accueil			
	Oncologie médicale	98	92%
	Unité de soins continus	7	7%
	Radiation médicale	2	2%
État général (ECOG Performance status)			
	1	13	12%
	2	39	36%
	3	42	39%
	4	13	12%
Insuffisance d'organe sévère			
	Insuffisance rénale ¹	7	7%
	Insuffisance hépatique ²	9	9%
	Insuffisance cardiaque ³	2	2%
	Insuffisance respiratoire ⁴	13	12%
Bilan biologique à l'admission			
	Anémie ⁵	61	56%
	Thrombocytose ⁶	44	41%
	Lymphopénie ⁷	39	36%
	Ratio Neutrophile-Lymphocyte >4	85	79%
	Glasgow Prognosis Score = 2 ⁸	95	88%
Type de cancer			
Gynécologique		76	70%
	Sein	6	6%
	Ovaire	3	3%
	Endomètre (corps)	6	6%
	Endomètre (col)	1	1%
Urologique		14	13%
	Testiculaire	2	2%
	Prostate	2	2%
	Rein	4	4%
	Voies urinaires (vessie)	6	6%
Digestif		37	35%
	Colo-rectal	9	7%
	Rectum	2	2%
	Pancréas	10	9%
	Œsophage	1	1%
	Estomac	8	7%
	Voies biliaires	3	3%
	Foie	1	1%
Thoracique		28	26%
	Poumon	27	25%
	Médule épinière	1	1%
Autres		16	15%
	Tissus mous	5	5%
	Peau	2	2%
	Primitive inconnue	9	9%

Tableau 1 - Caractéristiques de la population. Les pourcentages ont été arrondis au nombre entier le plus proche. ¹ Défini comme un débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min ; ² Défini comme une cytolyse sévère (TGO ou TGP > 5 fois la valeur normale (VN) ou une cholestase sévère (PAL > 5 fois la VN ou Bilirubine > 3 fois la VN) ; ³ Défini comme une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40% ; ⁴ Défini comme une dyspnée de repos d'origine pulmonaire (BPCO, ...) ; ⁵ Défini comme un taux d'hémoglobine < 120 g/l ; ⁶ Défini comme un nombre de plaquettes > 400 G/l ; ⁷ Défini comme un nombre de lymphocytes < 1 G/l ; ⁸ Défini comme une CRP > 10 mg/l et une albuminémie < 35 g/l

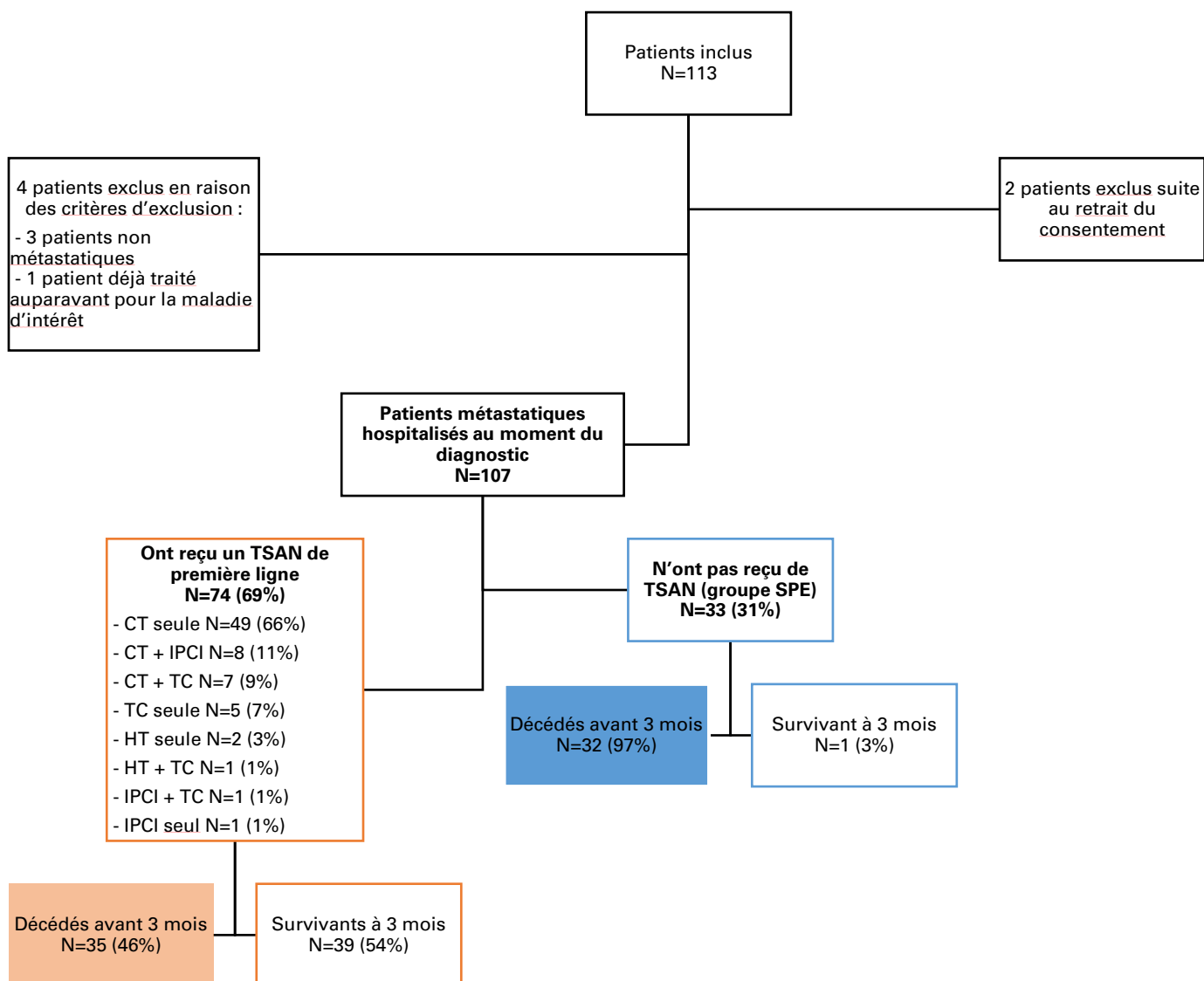


Figure 1 - Flowchart de l'étude ONIRIS. TSAN=Traitement systémique antinéoplasique, SPE=Soins palliatifs exclusifs, CT=Chimiothérapie, IPCI=Inhibiteur du point de contrôle immunitaire, TC=Thérapie ciblée, HT=Hormonothérapie.

b. Motifs d'hospitalisation

La plupart des patients avaient plusieurs motifs d'hospitalisation. Les raisons les plus fréquentes étaient l'altération de l'état général (N=71 66%), les symptômes réfractaires (douleur : N=33, 31% ou dyspnée : N=6, 6%), et les complications directes du cancer, telles que : syndrome occlusif digestif (N=9, 8%), troubles neurologiques centraux (N=5, 5%), syndrome hémorragique (N=4, 4%), compression médullaire (N=3, 3%), hypercalcémie (N=3, 3%), maladie thromboembolique veineuse (N=3, 3%), fracture osseuse (N=1, 1%). Vingt et un patients (20 %) ont été admis pour une défaillance organique grave. Sept patients (7%) ont été hospitalisés pour un sepsis. Cinq patients (5%) avaient un problème social participant à leur hospitalisation.

c. Biomarqueurs tumoraux

En utilisant des données d'IHC et de biologie moléculaire, des biomarqueurs ont été identifiés chez 38 patients (36%). 20 patients (19%) ont reçu des traitements basés sur les biomarqueurs. Les caractéristiques et les résultats de ces patients sont décrits dans le **tableau 2**.

Le score ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) des traitements, précisant le niveau de preuve des traitements mis en place, y a été précisé selon les données rendues disponibles par l'ESMO. ⁽²³⁻²⁵⁾

Les récepteurs PDL-1 étaient positifs dans 19 tumeurs (18 %) : 17 dans le cancer du poumon, un dans le cancer de l'œsophage, un dans un carcinome de primitif inconnu (CUP). L'expression du récepteur PD-L1 était supérieure à 50% pour 8 patients.

L'indice de prolifération Ki67 était disponible pour 23 tumeurs (21%) et était $\geq 80\%$ dans 18 d'entre elles (17%).

D'autres biomarqueurs tumoraux ont été recueillis mais sans influence sur le traitement de première ligne : une autre mutation ponctuelle *BRAF V600E* dans un cancer du côlon, une surexpression HER2 dans un cancer de l'estomac. Des mutations de l'oncogène *KRAS* ont été signalées dans 7 tumeurs (7 %) : 4 étaient des mutations p.G12C (2 cancers du poumon, un cancer du côlon, un CUP), 1 était une mutation p.G12D (cancer du côlon), 1 était une mutation p.A146T (cancer du rectum), 1 était une mutation *KRAS* non spécifiée (cancer du poumon). Un sarcome des tissus mous présentait à la fois une mutation *FGFR Q732R* et une mutation *NTRK V736G*. Cette même tumeur présentait une perte d'expression de *SMARCA4*.

Groupes	Sexe	Age	TCOC	Motif d'admission	Histologie	Atteses Cébrales	Caractéristiques Immunohistochimiques	Traitements systémiques antitumoraux	ESCAT score	A. T. tests	Statut charge	Réponse radiologique
Thérapie ciblée basée sur les biomarqueurs	M	64	2	AEG, douleur	ADK bronchique	Non	Détection EGFR (pou 16)	OSIMESTINIB	1.A	A. variés	Ou	PR
	M	61	2	AEG, confusion	ADK bronchique	Oui	Mutation EGFR p.L285R	EGINEPTINIB	1.A	Check CD (pH)	NA	NA
	F	71	2	MTEV	Mélanome	Non	Mutation BRAF V600E	DABRAFENIB+TRAMÉTINIB	1.B	A. variés	Ou	ND
	F	76	2	AEG, métastases osseuses	ADK gastrique	Non	Surexpression HER2 (2+)	CT + TRASTUZUMAB	1.A	A. variés	Non	SD
	F	80	2	Hémorragie adénite	ADK gastrique	Non	Surexpression HER2 (2+)	CT + TRASTUZUMAB	1.A	A. variés	Ou	PD
	F	76	2	Douleur	CCI du sein	Non	Surexpression HER2 (2+)	CT + TRASTUZUMAB-PERTUZUMAB	1.A	A. variés	Ou	PR
	F	62	4	Douleur	CCI du sein + Carcinome de jumeaux in situ	Oui	Surexpression HER2 (2+)	CT + TRASTUZUMAB	NA	Check CD (pH)	NA	NA
Hormono- thérapie	F	48	2	insuffisance rénale aiguë J44 TC du sein		Non	Expression RO et RP = 100%	ANTI-AROMATASES+ANTI-CDK4	1.A	A. variés	Ou	PD
	M	75	2	Compression médullaire	ADK prostatectomisé	Non	RA forte positivité	ANTI-ANDROGENES	NA	A. variés	Ou	ND
	M	75	2	AEG	ADK prostatectomisé	Oui	RA forte positivité	ANTI-ANDROGENES	NA	A. variés	Ou	PD
Immunothérapie	F	49	1	Douleur	Carcinome neuroendocrinien à petites cellules	Non	Expression PD-L1 = 75%	CT + ATEZOLIZUMAB, puis CT	NA	Check CD (pH)	NA	NA
	M	61	2	AEG	ADK bronchique	Non	Expression PD-L1 = 20%	CT + PEMBROLIZUMAB		A. variés	Ou	PD
	M	76	2	AEG	ADK bronchique	Non	Expression PD-L1 = 20%	PEMBROLIZUMAB		Check CD (pH)	NA	NA
	M	65	2	AEG, douleur	Carcinome neuroendocrinien à petites cellules	Oui	Expression PD-L1 = 80%	CT + ATEZOLIZUMAB		Check CD (pH)	NA	NA
	F	70	2	AEG, douleur	ADK bronchique	Non	Expression PD-L1 = 70%	CT + PEMBROLIZUMAB		Check CD (pH)	NA	NA
	F	67	2	AEG, douleur	Carcinome peu différencié bronchique	Non	Expression PD-L1 = 2%	CT + PEMBROLIZUMAB		Check CD (pH)	NA	NA
	M	61	2	MTEV	ADK bronchique	Non	Expression PD-L1 = 20%	CT + PEMBROLIZUMAB		A. variés	Non	PD
	M	59	2	Confusion	Carcinome épidermoïde bronchique	Oui	Expression PD-L1 = 2%	CT + PEMBROLIZUMAB		Check CD (pH)	NA	NA
	M	78	2	AEG, douleur	Carcinome rénal incliné	Non	ND	AKTINIB + PEMBROLIZUMAB		Check CD (pH)	NA	NA
M	70	2	Douleur	Carcinome rénal incliné	Oui	Expression PD-L1 = 7%	CICLOPHOSPHAMIDE, puis NIVOOLIMAB	Check CD (pH)	NA	NA		

Tableau 2 – Description des caractéristiques et du devenir des patients ayant reçu des traitements basés sur des biomarqueurs. AEG=Altération de l'état général, CT=Chimiothérapie, ADK=Adénocarcinome, CCI=Carcinome Canalaire Infiltrant, ND=Non disponible, NA=Non applicable, RO=Récepteurs aux oestrogènes, RP=Récepteurs à la progestérone, RA=Récepteurs aux androgènes, ESCAT=ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets, PR=Partial Response, SD=Stable Disease, PD=Progressive Disease

L'index de prolifération Ki67 était disponible pour 23 tumeurs (21%) et était $\geq 80\%$ dans 18 tumeurs. La valeur médiane de Ki67% était de 80%.

d. Prise en charge initiale

La décision d'initier ou non un TSAN a été éclairée par la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) dans 80 cas (75 %). La RCP était en faveur de l'initiation du traitement pour 71 patients (66%). Dans un cas, le TSAN a été initié malgré un avis défavorable de la RCP.

Au total, la décision d'initier un TSAN a été prise pour 74 patients (69%) (**Figure 1**). Le délai moyen entre l'inclusion du patient et l'initiation du TSAN était de 8 jours.

Six patients ont reçu des thérapies antiangiogéniques : anticorps (N=3) et TKI (N=3) contre les récepteurs de VEGF.

Dix patients (9%) ont reçu des IPCI : il s'agissait d'inhibiteurs de PD-1 (Pembrolizumab N=7, Nivolumab N=1) et des inhibiteurs de PD-L1 (Atezolizumab N=2).

Parmi les 49 patients (66%) traités par chimiothérapie seule, 7 ont reçu une monothérapie, 37 ont reçu un doublet, 6 ont reçu un triplet.

Neuf patients (12 %) ont reçu un TSAN de seconde ligne au cours des 3 mois de suivi.

Vingt et un patients (20%) ont reçu de la radiothérapie : sur une métastase (N=17) et sur la tumeur primaire (N=4). Sept patients (7%) ont reçu une chirurgie sur une métastase (N=6), un patient a eu une résection de la tumeur primitive (tumeur colique, dans le cadre du traitement d'un syndrome occlusif).

Trente patients (30%) n'ont pas reçu de TSAN. Les motifs de non-initiation du traitement invoquées par les praticiens étaient les suivantes : un état général trop altéré chez 18 patients (54%), refus du patient chez 4 patients (12%), comorbidités trop sévères chez 3 patients (9%), progression de la maladie jugée trop rapide chez 3 patients (9%), et sepsis non contrôlé chez 3 patients (9%). La raison pour laquelle le traitement n'a pas été initié n'a pas été recueillie chez 2 patients.

e. Facteurs liés à l'initiation d'un traitement systémique

L'analyse univariée a identifié plusieurs facteurs liés à l'initiation du SANT. Les patients les plus jeunes (âge, valeur continue : OR=0,94 [0,90 ; 0,98]), les patients présentant moins de comorbidités (score de Charlson, valeur continue : OR=0,56 [0,42 ; 0,73]) et les patients en meilleur état général (PS, valeur continue : OR=1,07 [1,03 ; 1,10]) étaient significativement plus susceptibles de recevoir le traitement. La demande du patient et des soignants de recevoir un traitement était également associée à l'initiation du SANT (respectivement OR=0,07 [0,02 ; 0,17] et 0,17 [0,06 ; 0,42]).

La réponse "non" à la question surprise à un mois, trois mois et un an n'était pas associée à une moindre initiation du SANT.

f. Objectifs du traitement

Les résultats du questionnaire à l'oncologue concernant les objectifs du TSAN sont présentés dans le **Tableau 3**. Quarante-trois questionnaires (60%) présentaient des objectifs concordants entre ceux de l'oncologue et ceux compris par le patient.

		Réponses N=72	
Objectif du TSAN (oncologue)	Guérison	3	3%
	Augmentation de la survie	56	52%
	Amélioration de la qualité de vie seulement	13	12%
Objectif du TSAN (patient)	Guérison	15	14%
	Augmentation de la survie	40	37%
	Amélioration de la qualité de vie seulement	4	4%
	Difficultés de compréhension	11	10%
	Patient non informé	2	2%

Tableau 3 – Objectifs du TSAN. 2 questionnaires étaient manquants.

g. Données de survie

La SG médiane était de 1,7 mois, et le taux de survie à 3 mois était de 37 % pour l'ensemble de la cohorte. (**Figure 2**). Parmi les patients traités par TSAN, le taux de survie à 3 mois était de 52 %, contre 3 % (un seul survivant) chez les patients n'ayant pas reçu de TSAN. Le détail des données de survie en fonction du type de cancer est décrit dans la figure 3 (données supplémentaires).

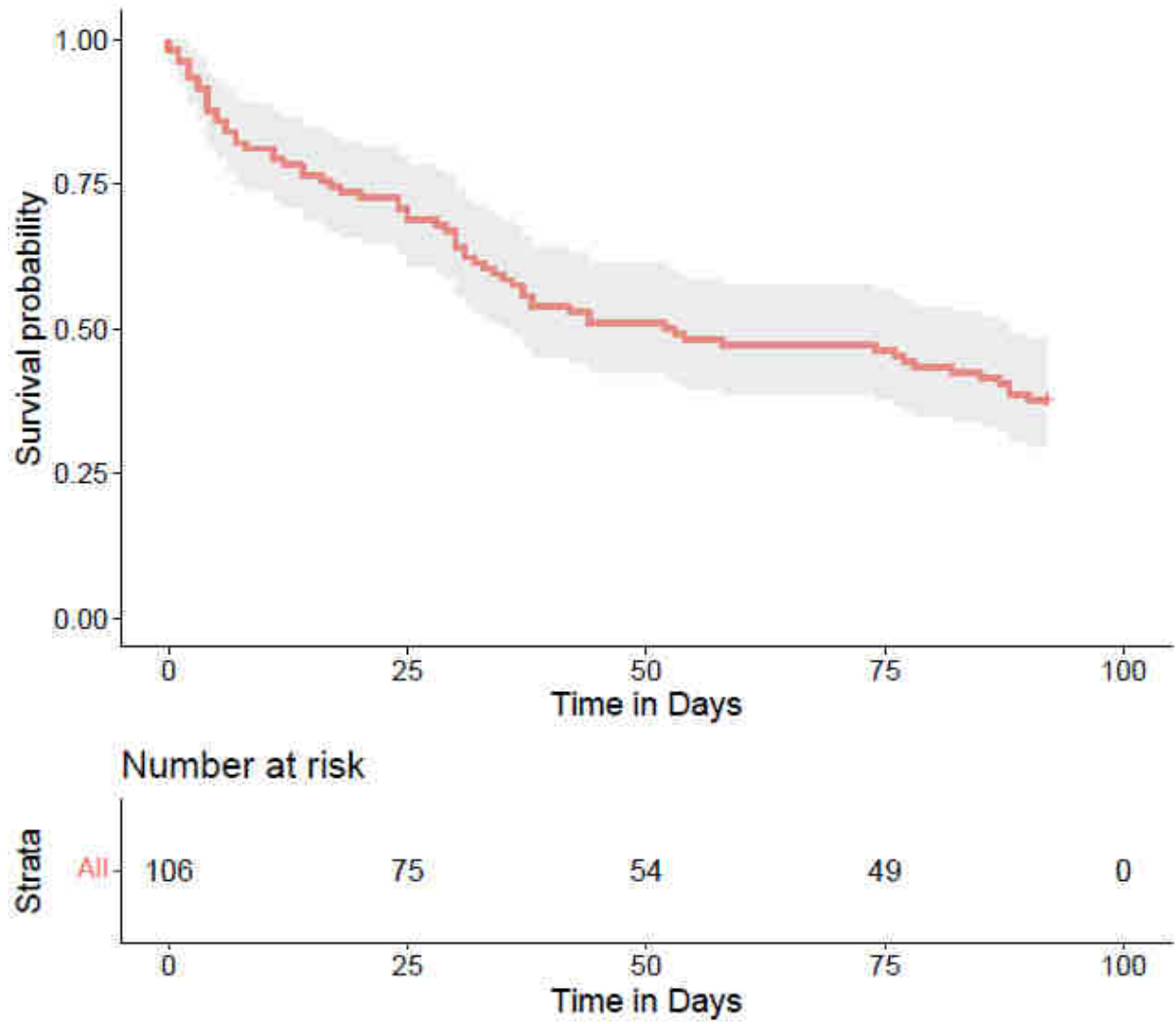


Figure 2 – Analyse de survie : Courbe Kaplan-Meyer de la population ONIRIS.

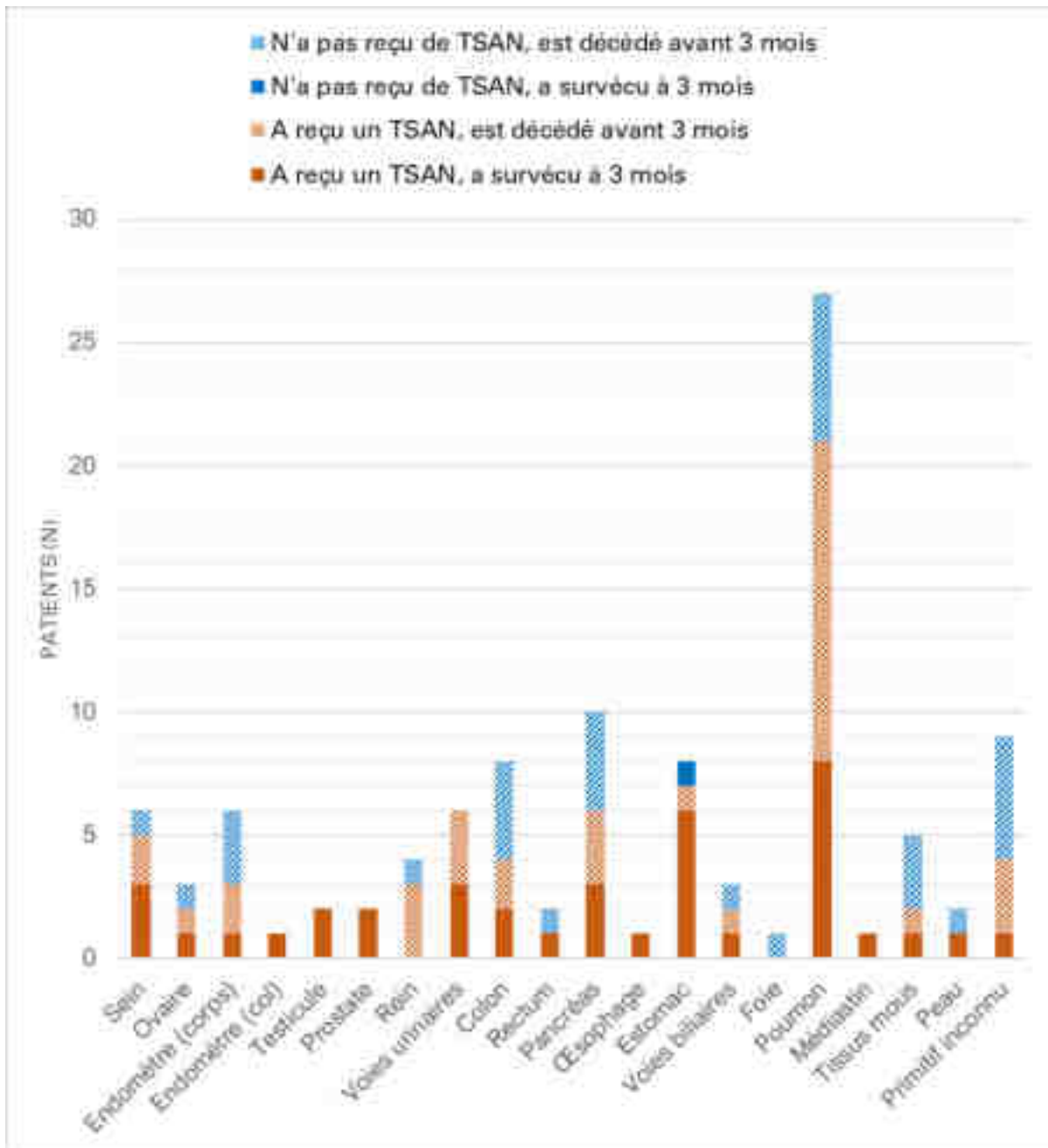


Figure 3 – Devenir des patients selon le type de cancer.

h. Réponse au TSAN

Parmi les 39 survivants qui ont reçu un TSAN, 35 ont bénéficié d'une évaluation radiologique à 3 mois (90%). Seize patients (41%) ont présenté une réponse partielle. 13 patients (33%) ont présenté une progression de la maladie, et les 5 patients restants (13%) avaient une maladie stable. Huit patients (20%) ont eu une réponse partielle biologique, un patient (1%) avait une maladie en progression selon les marqueurs tumoraux biologiques.

Vingt-deux patients ont reçu un bénéfice clinique du traitement à 3 mois selon l'investigateur (56%). Neuf patients (23%) n'ont pas montré de réponse clinique au traitement. L'évolution du PS de tous les patients traités au cours des 3 mois de suivi est illustrée dans la **figure 4**.

i. Description des survivants

Quarante patients (37%) étaient en vie à 3 mois, et tous sauf un avaient reçu un TSAN. Tous les patients atteints de cancer du testicule (2 tumeurs germinales non séminomateuses) et de cancer de la prostate (2 adénocarcinomes prostatiques) ont survécu à 3 mois.

3 des 4 patients recevant un traitement anti-HER2 ont survécu. La seule patiente n'ayant pas survécu sous traitement anti-HER2 était une patiente chez qui il avait été découvert un de manière synchrone un carcinome canalaire infiltrant et un carcinome de primitif inconnu, avec 9 sites métastatiques dont des métastases cérébrales.

Tous les patients sous hormonothérapie ont survécu à 3 mois.

Sur les 10 patients ayant reçu un ICI (seul ou en association), 2 (20%) ont survécu à 3 mois. Tous deux avaient reçu une immunochimiothérapie pour un cancer du poumon à forte expression de PD-L1.

Le seul patient qui a survécu à 3 mois sans TSAN était un homme de 56 ans, atteint d'un adénocarcinome gastrique de type intestinal, avec des métastases pulmonaires. Il a été récusé du TSAN en raison d'une insuffisance d'organe (cardiaque) au diagnostic, et de l'expression du souhait de ne pas recevoir de chimiothérapie.

Un patient est passé de 30% à 90% du score de Karnofsky (**Figure 4, Tableau 7 (annexe)**), avec une réponse radiologique partielle. Ce patient était un homme de 72 ans atteint d'un cancer de la vessie métastatique hépatique, admis pour sepsis sévère. Il a été traité par doublet de chimiothérapie.

Parmi les survivants, un patient n'est pas sorti de la première hospitalisation à 3 mois. La durée médiane de séjour à la première hospitalisation était de 21

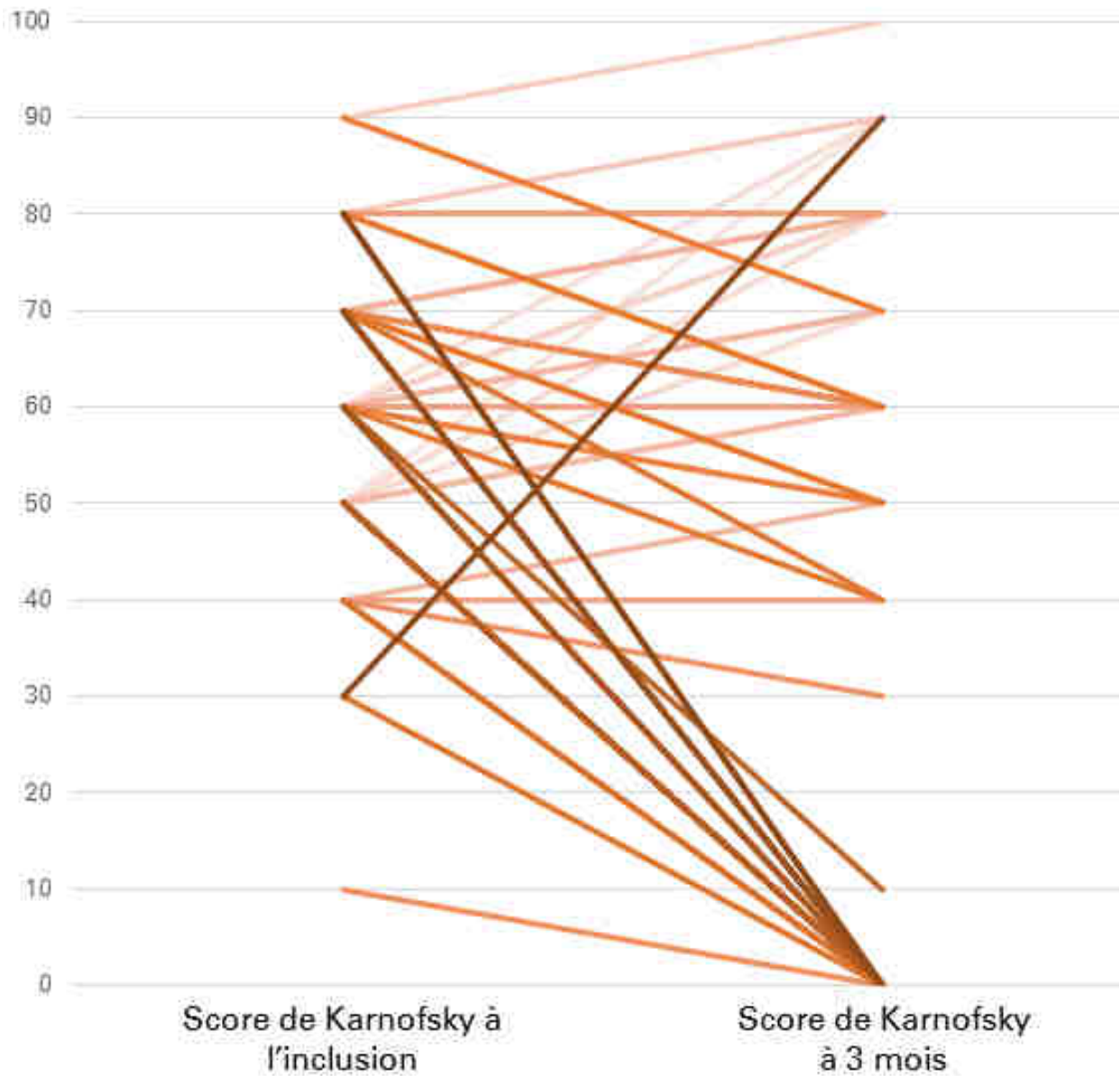


Figure 4 – Variation du performance status chez les patients recevant le SANT.
Un score de Karnofsky à 0 % correspond au décès du patient. (annexe : **Tableau 7**)

j. Scores pronostiques

PALLIA-10 score		
Items	<i>Le patient est atteint d'une maladie qui ne guérira pas</i>	103 96%
	<i>Il existe des facteurs pronostiques péjoratifs ¹</i>	102 95%
	<i>La maladie est rapidement progressive</i>	93 87%
	<i>Le patient ou son entourage sont demandeurs d'une prise en charge palliative</i>	16 15%
	<i>Il persiste des symptômes non soulagés malgré les traitements de première intention</i>	54 50%
	<i>Vous identifiez des facteurs de vulnérabilité psychique pour le patient ou son entourage</i>	46 43%
	<i>Vous identifiez des facteurs de vulnérabilité sociale pour le patient ou son entourage</i>	34 32%
	<i>Le patient ou son entourage ont des difficultés d'intégration sur la maladie ou le pronostic</i>	27 25%
	<i>Vous constatez des questionnements/des divergences au sein de l'équipe concernant le projet</i>	26 24%
	<i>Vous vous posez des questions sur l'attitude adaptée</i>	21 20%
	>3	77 72%
>5	40 37%	
Pronopall Group (score)		
Défavorable (8-10)	20 19%	
Intermédiaire (4-7)	41 38%	
Favorable (0-3)	2 2%	
Inclassé (valeur de LDH non disponible)	44 41%	

¹Hypoalbuminémie, ou syndrome inflammatoire, ou lymphopénie, ou Performance Status >3

Tableau 4 – Effectifs des patients au sein des différents groupes définis par les scores pronostiques. Les scores sont développés en annexe (Tableau 8, Tableau 9).

La répartition des patients dans les groupes de scores pronostiques Pronopall et PALLIA-10 est présentée dans le **tableau 4**.

Les analyses de survie ont montré que les patients dont le score PALLIA-10 était supérieur à 5 avaient une mortalité significativement plus élevée (HR=3,24 ; p<0,001, **Figure 3**). Leur survie médiane était de 30 jours.

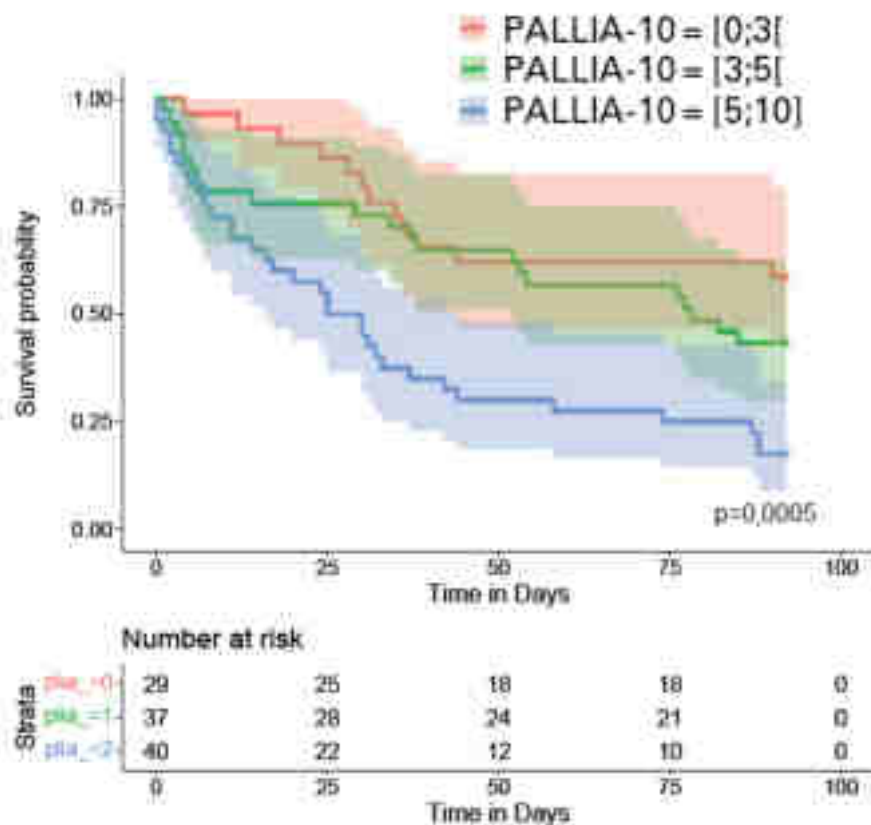


Figure 5 – Courbes de Kaplan-Meier selon la catégorie PALLIA-10

Le score Pronopall n'a pas présenté de valeur prédictive pour la survie à 3 mois. Les 2 seuls patients dans le groupe "favorable" ont survécu. Les patients des groupes "intermédiaire" et "défavorable" présentaient un pronostic similaire.

Le score de comorbidité de Charlson n'avait pas non plus de valeur pronostique à 3 mois dans la population étudiée.

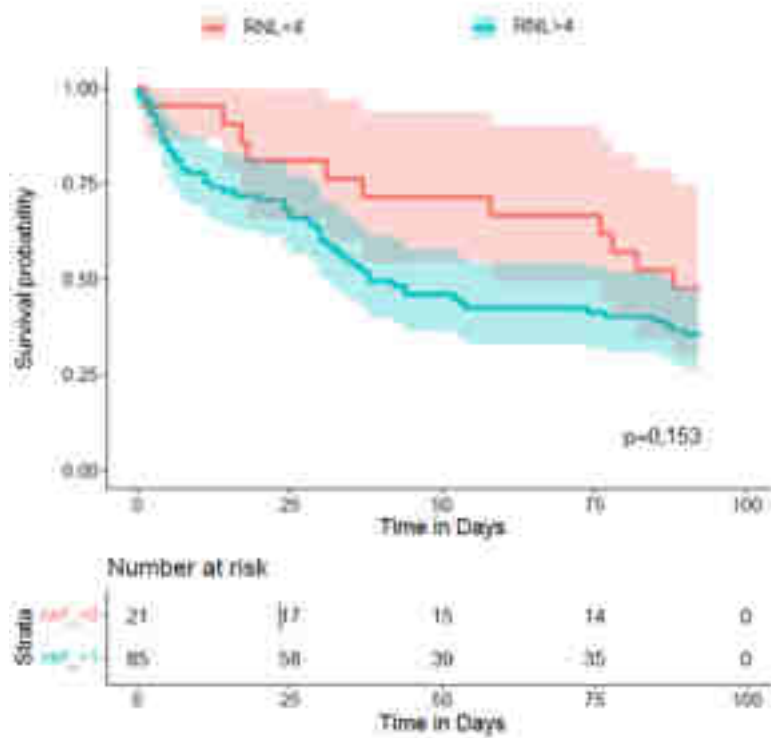


Figure 6 - Courbe Kaplan-Meyer selon le ratio neutrophile-lymphocyte (RNL)

Les caractéristiques biologiques sont présentées dans le **tableau 1**. Le Glasgow prognostic index et le RNL n'ont pas montré de signification pronostique.

Cependant, une tendance a été identifiée pour une meilleure survie chez les patients avec un RNL < 4 (HR=1,56 ; p=0,153), **figure 6**.

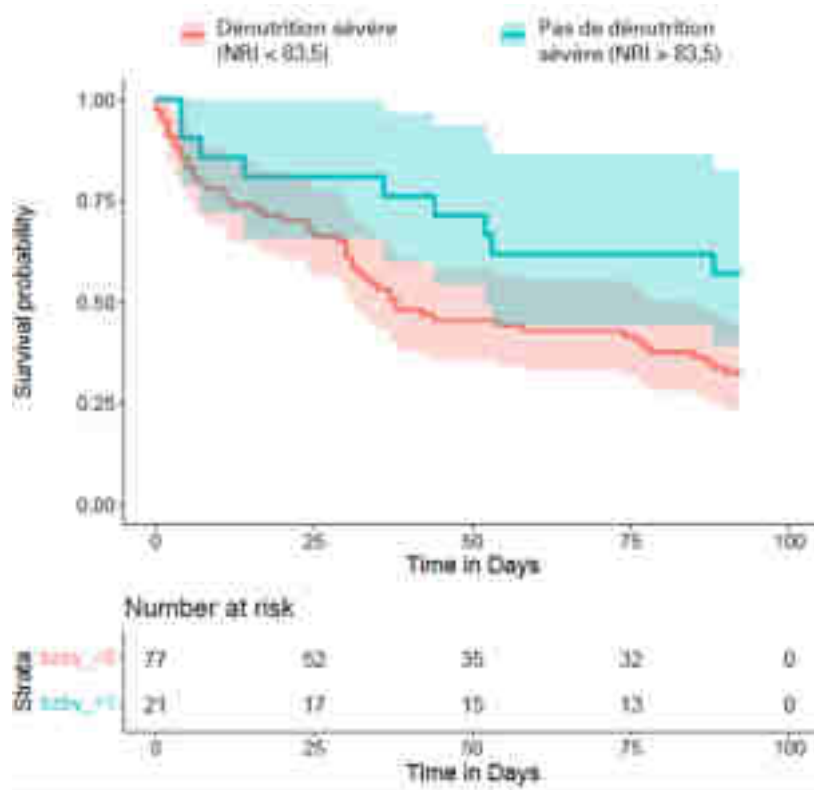


Figure 7 - Courbe Kaplan-Meier selon l'état nutritionnel au diagnostic (Nutritional Risk Index, score de Buzby)

Les patients présentant une dénutrition sévère au moment du diagnostic selon le NRI avaient un pronostic significativement plus mauvais que les patients ayant un score NRI plus élevé (HR=0,49 ; p=0,049), **figure 7**.

k. Intuition de l'oncologue

Les réponses aux questionnaires adressés à l'oncologue concernant la « question surprise » sont présentées dans le **tableau 5**.

La question surprise à 1 mois, 3 mois et 1 an n'a pas permis de prédire la mortalité à 3 mois. (**figure 8**)

"Question surprise" : Je serais surpris si ce patient décédait dans...		N=105 [†]	
...le prochain mois	87	81%	
...les 3 prochains mois	60	56%	
...l'année	33	31%	
† Deux questionnaires étaient manquants			

Tableau 5 - Réponses à la "question surprise"

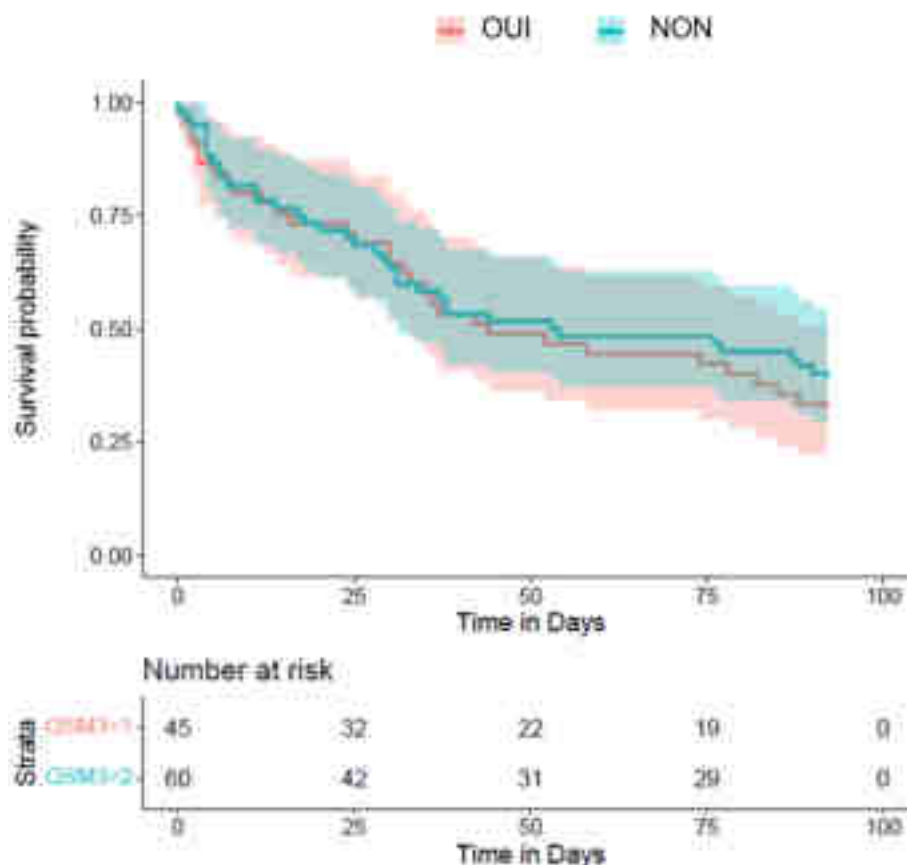


Figure 8 – Courbe Kaplan-Meier selon la réponse à la "question surprise" à trois mois (« Seriez-vous surpris si votre patient était encore en vie dans 3 mois ? »)

l. Accès aux soins palliatifs

Au total, 50% des patients ont bénéficié d'une intervention des soins palliatifs (N=53). Les interventions en soins palliatifs étaient principalement par équipe mobile de soins palliatifs (N=47) ou par HDJ de soins palliatifs (N=9). Seize patients ont été admis en unité de soins palliatifs.

Parmi les 40 patients ayant un score PALLIA-10 >5, 24 d'entre eux (55%) ont rencontré une équipe de soins palliatifs, 24 (55%) d'entre eux ont rencontré une équipe de soins palliatifs, dont 17 (42%) d'entre eux qui ont reçu des soins palliatifs dans les 15 jours suivant l'inclusion.

m. Parcours de soins en fin de vie, circonstances de décès

Le parcours de soins en fin de vie a été analysé pour les 67 patients décédés.

Au cours de leur dernier mois de vie, 6 d'entre eux (8%) ont été admis aux urgences, 13 ont été réhospitalisés en médecine conventionnelle (20%), et 8 patients ont été admis en unité de soins intensifs (N=3) ou en réanimation médicale (N=5).

Vingt-huit patients (41%) ont reçu une chimiothérapie ou un IPCI au cours de leur dernier mois de vie, et 19 d'entre eux (28%) ont reçu ce traitement moins de 15 jours avant le décès.

Presque tous les patients sont décédés à l'hôpital (N=65, 97%) ; 2 patients (3%) sont morts à domicile. Trente-sept patients (55%) n'ont jamais quitté le service d'admission et y sont décédés. Quatre patients (6%) sont décédés en réanimation

Les raisons du décès étaient : la progression du cancer (N=56, 83%), les effets secondaires du traitement (N=5, 7%), une infection grave (N=3, 4%), un événement intercurrent indépendant du cancer (N=3, 4%).

Sur les 67 patients décédés, 43 (64%) avaient rencontré une équipe spécialisée en soins palliatifs. Le délai médian entre le premier contact avec les soins palliatifs et la date décès était de 13 jours. Quinze patients (23%) ont bénéficié d'une intervention des soins palliatifs au cours des trois derniers jours de leur vie. Quinze patients (23%) sont décédés en unité de soins palliatifs.

4. Discussion

a. Survie

Notre étude montre que les patients atteints de cancer métastatique nouvellement diagnostiqué, hospitalisés lors de la prise en charge initiale, ont une espérance de vie très courte (médiane=1,7 mois). Incontestablement, les groupes "TSAN" et "SPE" ne peuvent comparés, les patients étant significativement différents à l'admission sur de nombreux aspects (état général, âge, pathologies). Toutefois, on constate que les deux groupes avaient une survie très réduite à 3 mois (53% dans le groupe TSAN, 3% dans le groupe SPE).

b. Population étudiée

Bien que la population puisse être hétérogène (histologies variées, motifs d'hospitalisation multiples), les patients de notre étude avaient en commun un tableau initial brutal et sévère. Ils étaient atteints d'une maladie multimétastatique la plupart du temps, avec des index de prolifération très élevés. Les cancers réputés de mauvais pronostic étaient fortement représentés (cancer du poumon, cancer du pancréas, CUP). ⁽²³⁾ Leur état général était souvent très altéré au moment de l'inclusion (plus de la moitié des patients avaient un PS égal ou supérieur à 3).

La description du profil des patients ONIRIS semble confirmer l'idée selon laquelle l'hospitalisation au diagnostic d'un cancer métastatique est en soi un paramètre de sévérité.

c. Efficacité des TSAN

Nos résultats suggèrent que même s'ils sont très affaiblis au moment du diagnostic, certains patients peuvent tirer un réel bénéfice du TSAN. Cela semble avoir été le cas pour les patients atteints de tumeur germinale testiculaire non séminomateuse, connue comme particulièrement sensible à la chimiothérapie à base de platine. (24)

ONIRIS confirme que les thérapies moléculaires sont encore rarement proposées aux patients, ce qui semble expliquer pourquoi le bénéfice clinique du programme de dépistage génomique n'a pas encore été prouvé dans des études récentes. (25) Pourtant, dans l'étude, les TC basées sur des biomarqueurs identifiés par immunohistochimie ou analyse moléculaire, y compris les hormonothérapies, ont montré de très bons résultats sur la survie et le bénéfice clinique, même chez certains patients très altérés au diagnostic. Cette observation encourage l'engagement des investigations à la recherche de biomarqueurs tumoraux chez les patients sévèrement altérés au moment du diagnostic. Notons que toutes les TC basées sur des biomarqueurs employées dans notre étude se situaient dans le premier niveau de l'échelle ESCAT, ce qui signifie que le caractère actionnable de l'altération génétique et le bénéfice clinique de ces traitements ont déjà été validés par des études de grande envergure. (26)

Les seuls patients décédés dans le groupe « TC basée sur les biomarqueurs » étaient ceux porteurs de métastases cérébrales. Ce résultat est à mettre en perspective avec l'effectif réduit des patients et avec les contextes cliniques particuliers (un patient confus au diagnostic, une patiente porteuse d'un carcinome primitif inconnu

synchrone), d'autant plus que les données de la littérature se placent en faveur de la prise en charge de métastases cérébrales par les thérapies ciblées. ⁽²⁷⁾

En revanche, les IPCI semblaient moins efficace dans ces situations. Notre population présente probablement un risque élevé de résistance primaire aux IPCI, en raison par exemple d'un microenvironnement tumoral suppressif, de l'inflammation chronique, ou d'une forte exposition aux antibiotiques. ⁽²⁸⁾ On pourrait également attribuer ce constat à l'action plus retardée de l'immunothérapie en regard des autres TSAN. ⁽²⁹⁾ Ce résultat doit être pondéré par le mauvais pronostic inhérent au cancer du poumon ⁽²³⁾, qui représente près de 80% du groupe des patients traités par IPCI.

d. Leviers à l'initiation d'un traitement antinéoplasique

La décision d'initier un traitement antinéoplasique pour un patient métastatique hospitalisé était significativement influencée par l'âge, les comorbidités et l'état général.

La décision de la RCP était respectée dans la plupart des cas. Toutefois, il n'a pas été identifié comme facteur statistiquement déterminant pour influencer le choix de l'initiation du TSAN. On peut émettre l'idée que dans ces situations complexes, l'avis médical d'une RCP, composé de médecins qui n'ont pas rencontré le patient, ne passe pas avant celui de l'oncologue au contact du patient de sa famille.

Contrairement à ce qu'on aurait pu attendre, l'intuition de l'oncologue sur la survie du patient n'a pas significativement influencé sa décision d'initier un TSAN, ce qui suggère que le prescripteur a pu débiter ce traitement dans les situations où il estimait peu probable que le patient décède dans le mois. Ce résultat confirme la

prise de risque potentiellement liée à cette décision, avec l'idée d'une conséquence « *sink or swim* » (« ça passe ou ça casse »).

Par ailleurs, les demandes du patient ou de sa famille étaient également des facteurs indépendants d'initiation du traitement.

Cette observation met en exergue la notion de « *patients who want everything* » (les « patients qui veulent tout »), rencontrée dans la littérature.⁽³⁰⁾ Prendre en compte les valeurs du patient est essentiel, pour autant sa demande ne doit pas être performative. En effet, au lieu de faire déclencher automatiquement l'initiation du traitement, elle doit être la base d'une discussion plus large sur ce que "tout faire" signifie pour le patient, pour viser à opter pour une approche thérapeutique éclairée par ce qui est médicalement réalisable (risques, bénéfice attendu, ...).

e. Facteurs pronostiques

À notre connaissance, l'étude ONIRIS est la première à évaluer des scores pronostiques chez des patients hospitalisés pour un cancer métastatique nouvellement diagnostiqué.

Même s'il avait montré une valeur pronostique intéressante dans d'autres situations⁽²⁰⁾, l'indice de comorbidité de Charlson n'a pas été conçu pour évaluer la survie à court terme des patients atteints de cancer. Sa négativité dans notre étude confirme que les comorbidités en elles-mêmes ne constituent pas un indicateur pertinent pour la prédiction de la survie dans une population de patients atteints de cancer, hospitalisés au diagnostic. Le score de Charlson ne devrait pas être utilisé pour évaluer le pronostic dans cette situation.

Dans notre étude, le score de Pronopall n'était pas non plus fiable pour le pronostic, en raison d'une population à l'état très altéré au départ. La répartition déséquilibrée des patients et le manque de données (valeur de la LDH au diagnostic) n'ont pas permis une analyse fine.

Le score PALLIA-10 s'est avéré plus précis dans cette population, dont le profil était plus proche de celle de l'étude PREPA-10.⁽¹⁾ Le seuil de 5 a permis une discrimination relativement équilibrée des patients. Les analyses de survie ont confirmé sa valeur pronostique à 3 mois chez les patients métastatiques hospitalisés au moment du diagnostic. Ce résultat plaide pour l'utilisation de ce score à visée pronostique dans cette population.

Parmi les scores biologiques, l'indice pronostique de Glasgow n'a pas semblé pertinent pour cette population d'étude. La plupart des patients présentait une CRP élevée et une hypoalbuminémie au moment du diagnostic, les plaçant directement dans le groupe au score le plus élevé. Le RNL avant traitement n'a pas montré de valeur pronostique significative, toutefois nous avons identifié une tendance à un moins bon pronostic en survie des patients avec un RNL élevé. Ce score est un reflet de l'impact systémique de l'inflammation tumorale, ce qui pourrait représenter de manière fiable l'agressivité de la maladie.⁽²²⁾ Une étude récente portant sur le cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé a suggéré que ce score pouvait présenter une valeur pronostique significative.⁽³¹⁾ Même si ces résultats sont à confirmer par des études de plus grande ampleur, et que le seuil n'est pas encore bien défini, il pourrait s'agir d'une piste peu invasive, peu onéreuse et facile à utiliser pour prédire l'espérance de vie de ces patients.

f. Intuition de l'oncologue

Chez les patients atteints de cancer avancé, la " question surprise " au médecin avait montré de bonnes valeurs prédictives dans différentes séries, chez les oncologues ⁽¹⁸⁾ et chez les médecins généralistes. ⁽¹⁷⁾ Dans notre étude, l'intuition de l'oncologue s'est révélée aussi fiable que le hasard pour prédire la mortalité à 3 mois.

Ce résultat montre que chez les patients atteints de cancer métastatique hospitalisés dès le diagnostic, la grande complexité de la situation rend très difficile l'estimation de la survie. Dans cette situation spécifique, il semblerait que la seule intuition du praticien ne devrait pas entrer en ligne de compte dans l'évaluation du pronostic.

Enfin, il est à noter que 56% se déclaraient « surpris si le patient décédait dans les trois mois » pour finalement une survie globale à trois mois de 37%. Ce résultat traduit une tendance à la surestimation de l'espérance de vie des patients par l'oncologue, ce que corroborent les différentes études sur ce thème dans la littérature. ^(32,33)

g. Effet de la dénutrition au diagnostic

Un rapport récent du Réseau Nutrition Activité physique Cancer (NACRe) et de l'Institut National Du Cancer (INCa) sur l'impact des facteurs nutritionnels chez les patients atteints de cancer a montré que la dénutrition était à l'origine d'une surmortalité pour plusieurs cancers solides, mais aussi d'un risque accru de progression et de rechute (cancers digestifs). ⁽³⁴⁾

L'indice de masse corporelle (IMC) est couramment utilisé pour évaluer l'état nutritionnel. Ici, il était peu interprétable en raison d'une certaine prévalence de

syndrome œdémateux à l'inclusion (patients insuffisants hépatiques, syndromes œdémateux d'origine compressive), faussant la valeur de poids réel « sec », et d'âges très variables (la dénutrition selon l'IMC n'ayant pas la même définition selon l'âge).

En revanche, le NRI était plus fiable car il a permis une évaluation dynamique du poids, prenant en compte la variation par rapport au poids de forme. Il est ajusté par la valeur plasmatique d'albumine.⁽³⁵⁾ Notre étude confirme la dénutrition sévère selon le NRI comme un facteur de risque indépendant de décès à 3 mois pour les patients hospitalisés pour un cancer métastatique nouvellement diagnostiqué. Ce résultat devrait souligner la pertinence de la prise en charge nutritionnelle des patients dans cette situation.

Pour autant, il convient de rappeler que l'AFSOS précise que la mise en route d'une nutrition artificielle n'est pas recommandée si l'espérance de vie est estimée à moins de 3 mois, ou si le patient est alité plus de 50% du temps (PS > 2).⁽³⁶⁾

Chez les patients altérés dès le diagnostic par un cancer métastatique, la dénutrition joue un rôle péjoratif significatif sur le pronostic. Il n'existe à ce jour pas de consensus sur la question de l'initiation d'une nutrition artificielle chez ces patients. Comme celle du TSAN, elle doit se faire de manière éclairée et raisonnée.

h. Objectifs du traitement

Dans notre étude, les objectifs du traitement selon l'oncologue étaient principalement palliatifs : augmentation de la survie (65 patients) ou amélioration de la qualité de vie (13 patients). Ces objectifs étaient le plus souvent concordants avec les objectifs compris par le patient (60%). Toutefois, parmi les 15 avis de patients qui pensaient

que l'objectif du traitement était curatif, seuls 3 étaient en accord avec celui de l'oncologue. Ces résultats sont concordants avec une vaste étude internationale, qui avait montré que plus de 40 % des patients atteints d'un cancer métastatique récemment diagnostiqué avaient une perception incorrecte des objectifs de la chimiothérapie. ⁽³⁷⁾ ONIRIS confirme que de nombreux patients atteints de cancer avancé initiant un traitement antinéoplasique rencontrent des difficultés pour comprendre l'état de leur maladie, leur pronostic et l'objectif du traitement.

Ces résultats comportent un biais d'information lié au recueil exclusif par l'oncologue traitant.

i. Agressivité des soins en fin de vie

La recherche en médecine palliative et en santé publique a permis d'identifier plusieurs indicateurs d'agressivité des soins en fin de vie chez les patients atteints d'un cancer avancé ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ :

- des admissions répétées aux urgences, aux soins intensifs ou en réanimation dans le dernier mois de vie ;
- l'initiation ou la poursuite de traitements anticancéreux dans le mois ou les 15 jours précédant le décès ;
- une prise en charge palliative tardive (premier contact dans les trois jours précédant le décès) ;
- un décès aux urgences, en soins intensifs ou en réanimation.

Ces critères d'agressivité des soins sont d'une très forte prévalence dans la population ONIRIS. En effet, l'exposition à ces critères était nettement supérieure à celle observées dans les populations d'autres études de grande échelle (patients atteints de cancer avancé ⁽¹⁰⁾ ou patients « tout-venant » ⁽⁴¹⁾), à l'exception du nombre d'hospitalisations au cours du dernier mois de vie, ce qui peut être expliqué par la courte durée de prise en charge.

Par exemple, 80% des patients sous TSAN ont reçu ce traitement dans leurs 30 derniers jours de vie, contre 29,5% dans la population atteinte de cancer avancé sous TSAN décrite par Earle *et al.* en 2004. ⁽¹⁰⁾ Cette même étude avait par ailleurs montré que le caractère récent du diagnostic de cancer était associé à un risque plus élevé de recevoir des traitements anticancéreux en fin de vie.

L'interprétation des écarts observés entre nos résultats et ceux d'autres études est très délicate. Ce résultat suggère toutefois que les patients atteints de cancer métastatique hospitalisés dès le diagnostic sont particulièrement à risque d'être exposés aux indicateurs d'agressivité des soins décrits dans la littérature. Ceci constitue un élément de complexité supplémentaire à prendre en compte dans la décision médicale d'initier le TSAN.

Enfin, on constate que presque la totalité (97%) des patients sont décédés à l'hôpital. Pourtant, en France, la plupart des patients (53% à 95%) expriment le souhait d'un décès à domicile⁽⁴²⁾, bien que les enquêtes sur les préférences des personnes en matière de lieu de décès doivent être considérées avec prudence, notamment parce qu'il s'agit d'un paramètre rarement figé et difficile à recueillir. ⁽⁴³⁾

j. Prise en charge palliative précoce

L'intervention précoce des soins palliatifs dans la prise en charge oncologique a prouvé son efficacité sur la qualité de vie des patients ^(44,45), voire sur leur survie, notamment chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules.

(46,47)

PALLIA-10 a été conçu pour mieux identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une prise en charge palliative précoce. L'étude PREPA-10 a conclu qu'un score PALLIA-10 supérieur à 5 pour les patients hospitalisés et atteints d'un cancer avancé devrait nous amener à orienter le patient vers une équipe spécialisée en soins palliatifs. ⁽¹⁾ Dans l'étude ONIRIS, parmi les 40 patients ayant un score PALLIA-10 >5, près de la moitié (55%) a rencontré une équipe de soins palliatifs. Parmi eux, la majorité ont reçu l'intervention des soins palliatifs dans les 15 jours suivant l'inclusion, ce que nous pouvons considérer comme une prise en charge précoce.

Par ailleurs, beaucoup de patients ont rencontré une équipe spécialisée en soins palliatifs de manière très tardive (lors des trois derniers jours de vie pour 23% des patients décédés).

Malgré les recommandations, il persiste des progrès pour faire profiter aux patients qui en ont besoin des bénéfices d'une prise en charge précoce par une équipe spécialisée en soins palliatifs. Il est probable que l'évolution rapide des situations décrites dans l'étude, et le diagnostic récent de cancer soient des freins à leur sollicitation.

k. Forces de l'étude

La principale force de cette étude est son suivi prospectif. Sur les 107 patients inclus, aucun n'a été perdu de vue.

Un autre point fort est son design multicentrique. Grâce à l'investissement des investigateurs, nous avons pu recueillir des données de patients venus de 7 instituts français, de nature différente (CHU, CLCC, alliance CHU-CLCC).

l. Limites de l'étude

Notre étude présente des limites. La première d'entre elle de l'étude est l'hétérogénéité de la population. Même si les patients étudiés partagent la même situation initiale, la diversité des histologies, des comorbidités et des motifs d'hospitalisation rend la comparabilité difficile. Nous n'avons qu'un faible effectif de patients au sein de chaque groupe de pathologie, ce qui ne permet pas d'obtenir de résultats fiables par sous-groupe.

Deuxièmement, l'étude statistique a nécessité de nombreuses analyses, réduisant la validité interne globale.

Troisièmement, la méthodologie de l'étude n'a pas permis d'adresser des questionnaires directement aux patients au départ et lors du suivi, ce qui aurait permis de mieux comprendre leur perception de la maladie, leur souhait de recevoir un TSAN, et même d'obtenir des informations sur leur qualité de vie. En effet, des enquêtes sur la qualité de vie auraient été intéressantes, et auraient pu être réalisées avec l'aide d'un financement. Le manque de moyens constitue un problème fréquent dans la recherche en médecine palliative.⁽⁴⁸⁾

Enfin, du fait des critères d'inclusion, ONIRIS n'a pas étudié l'évolution de patients atteints de cancers de la sphère ORL ou du système nerveux central, qui présentent plus fréquemment des évolutions localement avancées que métastatiques.

5. Diffusion des résultats

Nous envisageons de diffuser les résultats sous la forme d'un article dans une revue anglophone (manuscrit joint, en cours de relecture par les auteurs). Par ailleurs, nous souhaitons soumettre à un journal de médecine palliative une étude complémentaire portant sur le parcours de soins des patients de l'étude.

Enfin, cette étude fera probablement l'objet d'une présentation sous la forme d'un poster dans un congrès d'oncologie médicale.

6. Aspects éthiques

Chez des patients atteints de cancer métastatique et hospitalisés au diagnostic, la décision médicale d'initier ou non un traitement spécifique en dépit d'un pronostic et d'un risque d'emblée défavorables questionne inévitablement la transgression de valeurs morales. Nous proposons d'aborder cette problématique à travers trois modèles d'éthique ou de philosophie pratique, complétés par une ouverture sur la question de la temporalité dans la décision médicale en oncologie.

a. Selon le modèle principliste (Beauchamps et Childress, 1979)

Comme souvent dans les situations de tensions éthiques dans le domaine de la santé, l'analyse principliste de Beauchamps et Childress peut servir d'appui pour y voir plus clair. Elle fait appel aux 4 principes suivants : respect de l'autonomie, non-malfaisance, bienfaisance et justice. ⁽⁴⁹⁾

Dans la situation présentée, deux principes sont mis en jeu de manière évidente. Cet acte semble aller dans le sens du principe de bienfaisance (« donner sa chance au patient »), mais à l'encontre du principe de non-malfaisance (« ne pas nuire au patient »).

Le nécessaire consentement du patient éclairé par une information loyale met en jeu le principe du respect de l'autonomie du patient.

Enfin, la question de justice dans le cadre du principisme est large, englobant la distribution des biens, le respect des droits de manière générale. ⁽⁵⁰⁾

Les quatre principes seront pondérés de manière variable selon les subtilités de chaque situation clinique :

- Le principe de bienfaisance aura d'autant plus de poids que le traitement aura de bénéfice attendu : tumeur réputée sensible à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie, ou porteuse de marqueurs tumoraux de bonne réponse au traitement,
- Le principe de non-malfaisance sera mis en avant dans le cas de toxicité attendue d'un traitement,

- Le principe du respect de l'autonomie sera davantage pris en compte si l'oncologue perçoit une forte volonté de la part du patient de recevoir un traitement antinéoplasique, ou au contraire de ne pas en recevoir,
- Le principe de justice prendra de la place dans les situations de traitement onéreux ou rare, qui pourrait profiter à un autre patient.

L'analyse par principe ne se contente pas d'énoncer ces principes généraux, mais bien de les arbitrer selon leur pondération (ce que les auteurs appellent le procédé de « balancing »), pour viser à prioriser certains d'entre eux.

b. Selon le modèle des triangles du jugement médical (Paul Ricoeur, 1996)

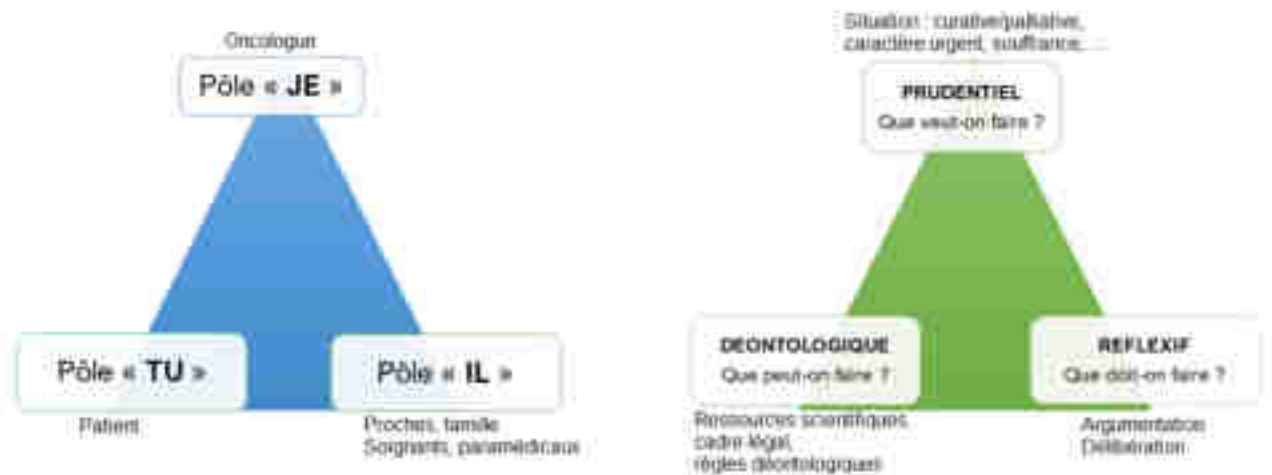


Figure 9 - Les triangles du jugement médical selon Paul Ricoeur

L'étude du jugement médical à travers les triangles de Paul Ricoeur vise à apporter une vision globale de la situation en mettant en avant l'interaction entre leurs pôles, qui représentent l'intention éthique (**Figure 9**).⁽⁵¹⁾

En pratique, dans la situation traitée, dans le premier triangle :

- Le pôle « Je » a ici trait à l'oncologue, au centre de la décision, et par conséquent des tensions, qui peut lui-même être porteur de mécanismes de défense psychologiques (évitement, fuite en avant, ...),
- Le pôle « Tu » correspond à l'« autre » : le patient, destabilisé par une maladie sévère survenue rapidement, parfois s'accompagnant d'une souffrance physique, et bien souvent d'une souffrance morale, engendrant des mécanismes de défense (déli, révolte, ...), et pour autant exprimant une volonté propre (problématique du « *patient who wants everything* »⁽³⁰⁾)

- Le pôle « Il » fait appel à tous ceux qui interagissent avec la situation et qu'il faut également prendre en compte dans le jugement : les proches du patient, mais aussi l'équipe soignante, les paramédicaux, ...

Dans le second triangle :

- Le pôle prudentiel fait appel à une analyse globale de la situation, nous amenant à mieux la caractériser : curative, palliative précoce ou palliative avancée, degré d'agressivité de la maladie, souhait du patient et intensité de sa demande,
- Le pôle déontologique amène à la sollicitation de nos ressources :
 - Ressources scientifiques, s'appuyant sur les données de la recherche : arguments pronostiques, données de sensibilité au traitement, tolérance attendue,
 - Ressources légales (loi française) : la loi Claeys-Léonetti (2016), exclut la possibilité de poursuivre ou d'engager des actes au nom d'une obstination déraisonnable, lorsqu'ils apparaissent inutiles ou disproportionnés notamment,
 - Cadre déontologique (code de déontologie) : Principe hippocratique de prudence : « *Primum non nocere* » (« en premier, ne pas faire de mal »)
- Le pôle réflexif enfin, amène à la discussion après examen des deux précédents. A la lumière des caractéristiques de la situation précise et des ressources dont nous disposons, elle permet d'argumenter une décision médicale.

c. Selon le modèle du tramway de Philippa Foot (1967)

« Imaginons un tramway hors de contrôle. L'aiguilleur ne peut que choisir de dévier ou non sa course depuis une voie étroite vers une autre : cinq hommes travaillent sur la voie où se trouve le tramway, et un homme est situé sur l'autre. Si l'aiguilleur décide de dévier le tramway, cela sauvera les cinq travailleurs mais entraînera nécessairement la mort de la personne qui se trouve sur la seconde voie. »

Le dilemme du tramway est présenté ci-dessus. ⁽⁵²⁾

Cette expérience de pensée a pour intérêt de soulever la tension entre les deux manières d'appréhender le dilemme : le point de vue conséquentialiste (ou utilitariste), où la conséquence prime (1 décès contre 5), et le point de vue déontologiste où la loi morale s'impose (ici, non-atteinte à l'intégrité physique d'un innocent). Ce dernier point de vue rejoint l'éthique du devoir portée par Emmanuel Kant, selon qui la loi morale est inconditionnelle : « absolue et nécessaire ». ⁽⁵³⁾

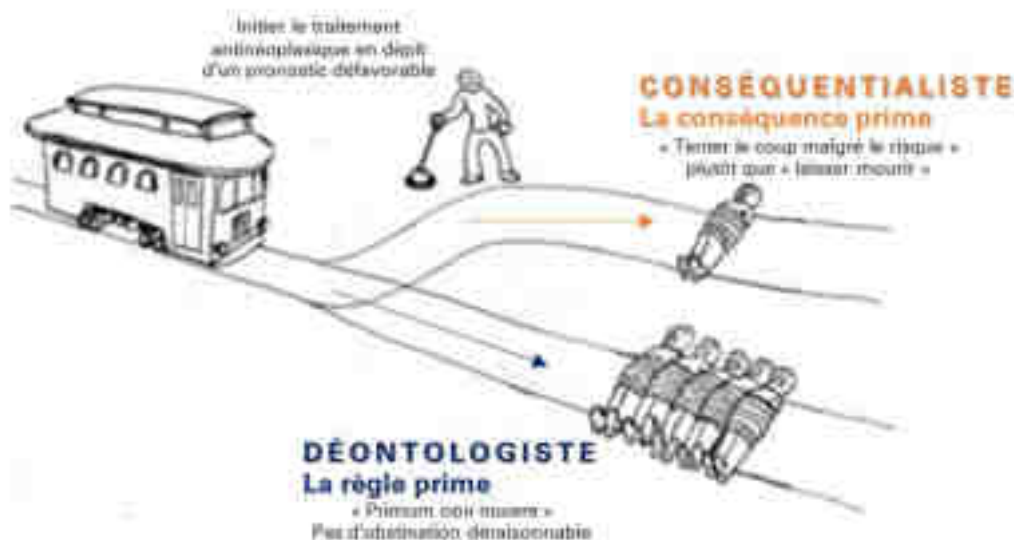


Figure 10 - Application du "modèle du tramway" selon Philippa Foot à la situation d'intérêt

En transposant ce modèle sur la situation clinique d'un patient très altéré par un cancer au pronostic défavorable, on voit à nouveau émerger les deux visions de la situation :

- La vision utilitariste, en faveur d'une initiation du traitement antinéoplasique, même si le bénéfice attendu est minime, puisque l'issue est dans un cas le décès certain par la maladie et dans l'autre cas le décès probable,
- Le point de vue déontologiste, où la loi de non-nuisance, « *Primum non nocere* », s'oppose à l'initiation du traitement.

d. Temporalité dans la décision en oncologie médicale

Les prises de décision en oncologie médicale sont souvent rythmées par les mauvaises nouvelles : le diagnostic d'un cancer, la progression/la rechute, l'apparition d'une impasse thérapeutique.

Dans une médecine gouvernée par le temps chronologique (« *chronos* », absolu, universel) : performance, gestion des coûts, procédure qualité ; une tension apparaît. Le contexte hospitalier de manque de lits ou de personnel, avec injonctions sur la « durée moyenne de séjour », la durée contrainte d'une visite ou d'une consultation, ne permettent parfois pas de rupture du mouvement, pourtant essentielle à l'émergence du moment opportun (« *kairos* », l'instant à saisir) pour la prise d'une décision et l'annonce qu'elle porte. ⁽⁵⁴⁾

Dans la situation d'un patient atteint de cancer métastatique altéré dès le diagnostic au point d'être hospitalisé, plusieurs éléments accentuent cette agitation de la temporalité :

- L'urgence « médicale » à prendre la décision, qu'imposent les critères de gravité au diagnostic,
- La détresse du patient ou de sa famille qui perçoivent l'altération rapide de son état général ou l'apparition d'une souffrance physique invalidante.

Le partage des connaissances et des subjectivités de chacun participe à la bonne délibération et vise à s'approcher au plus près de l'instant favorable. Cette délibération, collective avec le patient, la famille, l'équipe soignante et les pairs semble nécessaire pour permettre l'émergence du « *kairos* » au sein d'un « *chronos* » contraint.


7. Conclusion

Les patients hospitalisés au moment du diagnostic de cancer métastatique, naïfs de traitement antinéoplasique, ont une espérance de vie courte, quel que soit le type histologique et le motif d'hospitalisation. ONIRIS permet d'identifier des facteurs d'aide à la décision thérapeutique pour cette population de patients très altérés. Les outils pronostiques habituels ont un intérêt limité pour identifier les patients qui pourraient bénéficier de l'initiation d'un traitement systémique antinéoplasique. Les patients qui présentent une maladie très chimio-sensible, une forte expression des récepteurs hormonaux ou une cible moléculaire hautement actionnable selon l'échelle ESCAT semblent tirer le plus grand bénéfice de l'initiation d'un traitement spécifique. En dehors de ces situations, les soins palliatifs exclusifs pourraient constituer une option plus raisonnable. Ces résultats interrogent le concept de "traitement de sauvetage" dans les tumeurs solides métastatiques, à l'ère des nouveaux traitements antinéoplasiques.

VU et approuvé
Strasbourg, le 05/09/2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïentique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILLI



VU
Strasbourg, le 30.07.2022
Le président du jury de thèse
Professeur 



8. Annexe

a. Scores

Tableau 6 - ECOG Performance Status⁽⁵⁵⁾

GRADE	DESCRIPTION
0	Le patient est pleinement actif, il peut exercer ses activités habituelles sans aucune restriction.
1	Le patient est incapable d'exercer des activités physiques intenses, mais il est ambulatoire et capable d'effectuer des tâches sans contraintes physiques importantes, comme des activités domestiques ou un travail de bureau.
2	Le patient est incapable de travailler, il est ambulatoire et peut s'occuper de lui-même. Il est actif plus de 50 % de sa journée.
3	Le patient est capable de s'occuper de lui-même, mais de façon limitée : il effectue le minimum de ses soins personnels. Il est assis, au repos ou couché plus de 50 % de sa journée.
4	Le patient est confiné au lit ou au fauteuil 100 % de sa journée. Il a besoin d'aide pour ses soins d'hygiène et les activités de la vie quotidienne.

Source de performance - Références : * Oncol. 1982, et al. Am J Clin Oncol 1992; 1:449.

Tableau 7 – Karnofsky Performance Status⁽⁵⁶⁾

DESCRIPTION	%	CRITÈRES
• Peut mener une activité normale • N'a pas besoin d'aide pour ses soins personnels	100 %	• État physique normal • Pas de gêne • Pas de signe de maladie
	90 %	• Activités normales, mais avec efforts • Symptômes mineurs • Signes mineurs de maladie
	80 %	• Activités normales, mais avec difficultés • Symptômes de la maladie
• Incapable de travailler • S'occupe de lui-même et de ses soins personnels	70 %	• Incapable de travailler • Prend soin de lui-même • Ne peut pas faire ses activités habituelles
	60 %	• Reçoit une assistance occasionnelle • Capable de prendre soin de lui-même
• Incapable de travailler • S'occuper de lui-même et de ses soins personnels est exigent et nécessite une aide progressive	50 %	• Besoin constant d'une assistance • Aide considérable • Soins médicaux fréquents
	40 %	• Invalide • Besoins de soins médicaux et d'assistance
	30 %	• Complètement invalide • Hospitalisation indiquée lorsque problème • Mort imminente
	20 %	• Complètement invalide • Très malade • Traitement intensif de support quel que soit le lieu de soins
• Mort imminente	10 %	• Moribond, en phase terminale
	0 %	• Mort

Milner, H, Mann, D, Dore, S, et al. Clinical predictors of survival in breast cancer: the Karnofsky performance status is superior to other commonly used performance scales. Eur J Cancer 1994; 32:4. 561 Evans, C, Rocaig, N. Prognostic importance of terminal care: can the Karnofsky index help? Cancer 1982; 1: 1224.

Tableau 8 – PRONOPALL score⁽¹⁹⁾

PS ECOG	0-1 score = 0	2-3 score = 2	4 score = 4	=_/4
Nombre de sites métastatiques	≤ 1 score = 0	≥ 2 score = 2		=_/2
LDH* (U/L)	$< 1.5N^{**}$ score = 0	$\geq 1.5N^{**}$ score = 1		=_/1
Albumine* (g/L)	≥ 33 score = 0	< 33 score = 3		=_/3
SCORE				=_/10

*Dosage sanguin récent

MÉDIANES DE SURVIE EN FONCTION DU SCORE :

	Défavorable	Intermédiaire	Favorable
Score	8 à 10	4 à 7	0 à 3
Survie médiane (délai score-décès)	35 jours IC95 [14-56]	78 jours IC95 [71-114]	301 jours IC95 [209-348]
	Renforcer les Soins Palliatifs si besoin Proposition d'arrêt/pause de la chimiothérapie	Réévaluer les besoins en Soins Palliatifs Intérêts des traitements spécifiques ?	Orienter le patient vers l'équipe de Soins de support et/ou Soins Palliatifs

Tableau 9 – Questionnaire PALLIA-10⁽¹⁾

	QUESTIONS	COMPLEMENT	OUI/ NON
1	Le patient est atteint d'une maladie qui ne guérira pas, en l'état actuel des connaissances	Une réponse positive à cette question est une condition nécessaire pour utiliser Pallia 10 et passer aux questions suivantes	
2	Il existe des facteurs pronostiques péjoratifs	Validés en oncologie : hypo albuminémie, syndrome inflammatoire, lymphopénie, Performans Status >3 ou Index de Karnofsky	
3	La maladie est rapidement évolutive		
4	Le patient ou son entourage sont demandeurs d'une prise en charge palliative et d'un accompagnement	Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit d'accès aux soins palliatifs	
5	Il persiste des symptômes non soulagés malgré la mise en place des traitements de première intention	Douleur spontanée ou provoquée lors des soins, dyspnée, vomissements, syndrome occlusif, confusion, agitation ...	
6	Vous identifiez des facteurs de vulnérabilité d'ordre psychique pour le patient et/ou son entourage	Tristesse, angoisse, repli, agressivité ou troubles du comportement, troubles de la communication, conflits familiaux, psycho-pathologie préexistante chez le patient et son entourage	
7	Vous identifiez des facteurs de vulnérabilité d'ordre social chez le patient et/ou l'entourage	Isolement, précarité, dépendance physique, charge en soins, difficultés financières, existence dans l'entourage d'une personne dépendante, enfants en bas âge	
8	Le patient ou l'entourage ont des difficultés d'intégration de l'information sur la maladie et/ou sur le pronostic	Face à l'angoisse générée par la maladie qui s'aggrave, les patients, l'entourage peuvent mettre en place des mécanismes de défense psychologique qui rendent la communication difficile et compliquent la mise en place d'un projet de soin de type palliatif	
9	Vous constatez des questionnements et/ou des divergences au sein de l'équipe concernant la cohérence du projet de soin	Ces questionnements peuvent concerner : <ul style="list-style-type: none"> • prescriptions anticipées • indication : hydratation, alimentation, antibiothérapie, pose de sonde, transfusion, surveillance du patient (HGT, monitoring ...) • indication et mise en place d'une sédation • lieu de prise en charge le plus adapté • statut réanimatoire 	
10	Vous vous posez des questions sur l'attitude adaptée concernant par exemple : <ul style="list-style-type: none"> • un refus de traitement • une limitation ou un arrêt de traitement • une demande d'euthanasie • la présence d'un conflit de valeurs 	La loi Léonetti relative au droit des malades et à la fin de vie traite des questions de refus de traitement et des modalités de prise de décisions d'arrêt et de limitation de traitement autant chez les patients compétents que chez les patients en situation de ne pouvoir exprimer leur volonté	

Tableau 10 – Glasgow prognostic score modifié⁽⁵⁷⁾**Table 1** Calculation of the modified Glasgow prognostic score (mGPS)

CRP	Albumin	mGPS
≤10 mg/L	≥35 g/L	0
≤10 mg/L	<35 g/L	0
>10 mg/L	≥35 g/L	1
>10 mg/L	<35 g/L	2

mGPS modified Glasgow prognostic score, *CRP* C-reactive protein

Tableau 11 – Nutritional Risk Index (NRI), ou score de Buzby⁽³⁵⁾

Nutritional Risk Index (Buzby Score)	
$1,519 \times \text{albuminémie (g / l)} + 0,417 \times (\text{poids actuel} / \text{poids usuel}) \times 100$	
>97,5	Pas de dénutrition
83,5-97,5	Dénutrition modérée
<83,5	Dénutrition sévère

Tableau 12 – Score de comorbidités de Charlson* ⁽²⁰⁾

Comorbidity	Score
MI	1
CHF	1
PVD	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatological disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes without chronic complications	1
Diabetes with chronic complications	2
Hemiplegia or paraplegia	2
Renal disease	2
Solid tumor	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
AIDS/HIV	6
Metastatic solid tumor	6

* 1 point supplémentaire est ajouté pour chaque décennie après 40 ans.

b. Liste des abréviations et acronymes

ADK : Adénocarcinome	OR : Odds Ratio
AEG : Altération de l'état général	ORL : oto-rhino-laryngologie
AFSOS : Association Française pour les Soins Oncologiques de Support	NA : Non applicable
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive	ND : Non disponible
CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant	NACRe : Réseau Nutrition Activité physique Cancer
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire	NRI : Nutritional Risk Index
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer	PAL : Phosphatases Alcalines
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés	PD : Progressive Disease
CRP : Protéine C-Réactive	PS : Performance Status
CT : Chimiothérapie	PR : Partial Response
CUP : Cancer of Unknown Primary	PD-1 : Programmed Death cell protein 1
eCRF : electronic Case Report Form	PD-L1 : Programmed Death Ligand 1
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group	RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor	RA : Récepteurs aux Androgènes
ESCAT : ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets	RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor	RO : Récepteurs aux Oestrogènes
GPS : Glasgow Prognostic Score	RP : Récepteurs à la Progestérone
HER2 : Human Epithelial Growth Factor Receptor-2	RNL : Rapport Neutrophiles-Lymphocytes
HT : Hormonothérapie	SD : Stable Disease
HR : Hazard Ratio	SPE : Soins Palliatifs Exclusifs
IMC : Indice de Masse Corporelle	TC : Thérapie Ciblée
INCa : Institut National Du Cancer	TGO : Glutamate-Oxaloacétate Transférase (ou ASAT, aspartate-amino-transférase)
IPCI : Inhibiteurs de Points de Contrôle Immunitaires	TGP : Glutamate-Pyruvate Transférase (ou ALAT, alanine-amino-transférase)
KPS : Karnofsky Performance Status	TSAN : Traitements Systémiques AntiNéoplasiques
LDH : Lactate Déshydrogenase	SG : Survie Globale
ONIRIS : Outcome of patients with Newly diagnosed cancer Initiating or not Rescue Systemic treatments	VN : Valeur Normale

9. Bibliographie

1. Molin Y, Gallay C, Gautier J, Lardy-Cleaud A, Mayet R, Grach MC, et al. PALLIA-10, a screening tool to identify patients needing palliative care referral in comprehensive cancer centers: A prospective multicentric study (PREPA-10). *Cancer Med.* juin 2019;8(6):2950-61.
2. Esposito M, Ganesan S, Kang Y. Emerging strategies for treating metastasis. *Nat Cancer.* mars 2021;2(3):258-70.
3. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open.* juin 2021;6(3):100114.
4. Gulati S, Labaki C, Karachaliou GS, Choueiri TK, Zhang T. First-Line Treatments for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Ever-Enlarging Landscape. *Oncologist.* 1 févr 2022;27(2):125-34.
5. Bouleuc C, Chvetzoff G. Chimiothérapie et cancer en phase palliative avancée, référence AFSOS, update 3-18, Référentiels Inter-Régionaux en Soins Oncologiques de Support. https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2014/12/Chimiotherapie-et-cancer_phase-palliative-avancee_AFSOS.pdf [Internet].
6. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol.* sept 2015;1(6):778-84.
7. Saito AM, Landrum MB, Neville BA, Ayanian JZ, Earle CC. The effect on survival of continuing chemotherapy to near death. *BMC Palliat Care.* 21 sept 2011;10:14.
8. Rochigneux P, Raoul JL, Beaussant Y, Aubry R, Goldwasser F, Tournigand C, et al. Use of chemotherapy near the end of life: what factors matter? *Annals of Oncology.* avr 2017;28(4):809-17.
9. Keam B, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Kim MR, Im SA, et al. Aggressiveness of cancer-care near the end-of-life in Korea. *Jpn J Clin Oncol.* mai 2008;38(5):381-6.
10. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. *J Clin Oncol.* 15 janv 2004;22(2):315-21.
11. Santini D, Zeppola T, Russano M, Citarella F, Anesi C, Buti S, et al. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors during late stages of life: an ad-hoc analysis from a large multicenter cohort. *J Transl Med.* déc 2021;19(1):270.
12. Canavan M, Wang X, Ascha M, Miksad RA, Showalter TN, Calip GS, et al. Trends in end-of- life (EOL) systemic oncologic treatment in contemporary clinical practice: Insights from real-world data. *JCO.* oct 2021;39(28_suppl):253-253.
13. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist.* avr 2017;22(4):470-9.
14. Kapoor A, Noronha V, Patil VM, Menon N, Joshi A, Abraham G, et al. Immune checkpoint inhibitors in patients with solid tumors and poor performance status: A prospective data from the real-world settings. *Medicine*

- (Baltimore). 2 avr 2021;100(13):e25115.
15. Bersanelli M, Brighenti M, Buti S, Barni S, Petrelli F. Patient performance status and cancer immunotherapy efficacy: a meta-analysis. *Med Oncol*. 20 août 2018;35(10):132.
 16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. janv 2009;45(2):228-47.
 17. Moroni M, Zocchi D, Bolognesi D, Abernethy A, Rondelli R, Savorani G, et al. The « surprise » question in advanced cancer patients: A prospective study among general practitioners. *Palliat Med*. juill 2014;28(7):959-64.
 18. Moss AH, Lunney JR, Culp S, Auber M, Kurian S, Rogers J, et al. Prognostic significance of the « surprise » question in cancer patients. *J Palliat Med*. juill 2010;13(7):837-40.
 19. Bourgeois H, Grudé F, Solal-Céligny P, Dupuis O, Voog E, Ganem G, et al. Clinical validation of a prognostic tool in a population of outpatients treated for incurable cancer undergoing anticancer therapy: PRONOPALL study. *Annals of Oncology*. 1 juill 2017;28(7):1612-7.
 20. Bagni K, Chen IM, Johansen AZ, Dehlendorff C, Jensen BV, Hansen CP, et al. Prognostic impact of Charlson's Age-Comorbidity Index and other risk factors in patients with pancreatic cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. mai 2020;29(3):e13219.
 21. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. août 2013;39(5):534-40.
 22. Mei Z, Shi L, Wang B, Yang J, Xiao Z, Du P, et al. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer Treat Rev*. juill 2017;58:1-13.
 23. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. déc 2019;9(4):217-22.
 24. Ylönen O, Jyrkkö S, Pukkala E, Syvänen K, Boström PJ. Time trends and occupational variation in the incidence of testicular cancer in the Nordic countries. *BJU Int*. sept 2018;122(3):384-93.
 25. Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, Cassier P, de la Fouchardière A, Fayette J, et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfilER trial. *Ann Oncol*. 1 mai 2019;30(5):757-65.
 26. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology*. 1 sept 2018;29(9):1895-902.
 27. Venur VA, Ahluwalia MS. Targeted Therapy in Brain Metastases: Ready for Primetime? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. mai 2016;(36):e123-30.
 28. Wang F, Wang S, Zhou Q. The Resistance Mechanisms of Lung Cancer Immunotherapy. *Front Oncol*. 20 oct 2020;10:568059.

29. West H (Jack). Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Oncology*. 1 avr 2015;1(1):115.
30. Quill TE, Arnold R, Back AL. Discussing treatment preferences with patients who want « everything ». *Ann Intern Med*. 1 sept 2009;151(5):345-9.
31. Scilla KA, Bentzen SM, Lam VK, Mohindra P, Nichols EM, Vyfhuis MA, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy. *Oncologist*. juin 2017;22(6):737-42.
32. Lund JL, Duberstein PR, Loh KP, Gilmore N, Plumb S, Lei L, et al. Life expectancy in older adults with advanced cancer: Evaluation of a geriatric assessment-based prognostic model. *J Geriatr Oncol*. mars 2022;13(2):176-81.
33. Moth EB, Stockler MR, Kiely BE. Estimating prognosis in advanced cancer: Time to embrace uncertainty. *J Geriatr Oncol*. avr 2022;13(3):389-90.
34. Impact des facteurs nutritionnels pendant et après le cancer/Rapport, collection Etat des lieux des connaissances, INCa, septembre 2020. :112.
35. O Bouillanne, G Morineau, C Dupont, I Coulombel, J Vincent, I Nicolis, S Benazeth, L Cynober, C Aussel, Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 82, Issue 4, October 2005, Pages 777–783, <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.4.777> *Clinical Nutrition | Oxford Academic*.
36. Patrick B, Bérard CL, René-Jean RJB, Isabelle B, Isabelle BM, Corinne B, et al. groupe de travail Novembre 2012 SFNEP /réseau NACRe. :48.
37. Gumusay O, Cetin B, Benekli M, Gurcan G, Ilhan MN, Bostankolu B, et al. Factors Influencing Chemotherapy Goal Perception in Newly Diagnosed Cancer Patients. *J Cancer Educ*. juin 2016;31(2):308-13.
38. Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block S. Identifying Potential Indicators of the Quality of End-of-Life Cancer Care From Administrative Data. *JCO*. 15 mars 2003;21(6):1133-8.
39. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Souza JM, Weeks JC, Block SD, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life cancer care. *Int J Qual Health Care*. déc 2005;17(6):505-9.
40. Braga S, Miranda A, Fonseca R, Passos-Coelho JL, Fernandes A, Costa JD, et al. The aggressiveness of cancer care in the last three months of life: a retrospective single centre analysis. *Psychooncology*. sept 2007;16(9):863-8.
41. Wang SY, Hall J, Pollack CE, Adelson K, Bradley EH, Long JB, et al. Trends in end-of-life cancer care in the Medicare program. *Journal of Geriatric Oncology*. 1 mars 2016;7(2):116-25.
42. Le dernier mois de l'existence : les lieux de fin de vie et de décès en France | Cairn.info [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-population-2013-4-page-585.htm?ref=doi>
43. Pennec, S., Gaymu, J., Monnier, A., Riou, F., Aubry, R., Pontone, S. & Cases, C. (2013). Le dernier mois de l'existence : les lieux de fin de vie et de décès en France. *Population*, 68, 585-615.

- <https://doi.org/10.3917/popu.1304.0585>.
44. Bouleuc C, Burnod A, Angellier E, Massiani MA, Robin ML, Copel L, et al. [Early palliative care in oncology]. *Bull Cancer*. sept 2019;106(9):796-804.
45. Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, Surmont V, De Laat M, Colman R, et al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. mars 2018;19(3):394-404.
46. Temel JS, Gallagher ER, Jackson VA, Blinderman CD, Billings JA. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The new england journal of medicine*. 2010;10.
47. Irwin KE, Greer JA, Khatib J, Temel JS, Pirl WF. Early palliative care and metastatic non-small cell lung cancer: potential mechanisms of prolonged survival. *Chron Respir Dis*. févr 2013;10(1):35-47.
48. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albreht T, Anderson R, Bruera E, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. nov 2018;19(11):e588-653.
49. Beauchamps T, Childress J. *Principles of Biomedical Ethics*. Les Belles Lettres. 2008. (Médecine & sciences humaines).
50. Keeling, M. et Bellefleur, O. (2016). Le « principisme » et les cadres de référence en matière d'éthique en santé publique. Montréal, Québec : Centre de collaboration nationale sur les politiques publiques et la santé.
51. Ricoeur P. Les trois niveaux du jugement médical. *Revue Esprit*. déc 1996;(227).
52. Foot P. The Problem of Abortion and the Doctrine of the Double Effect ». In: *Virtues and Vices*. Oxford, Basil Blackwell; 1967.
53. Kant I. *Critique de la raison pure*. Flammarion. 1905.
54. Villate A, Lavigne B, Moreau S, Bordessoulle D, Mallet D. Quels temps en soins palliatifs ? Du chronos au kairos. *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement - Éthique*. 1 déc 2014;13(6):301-6.
55. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. déc 1982;5(6):649-55.
56. Maltoni M, Nanni O, Dorni S, Innocenti MP, Fabbri L, Riva N, et al. Clinical prediction of survival is more accurate than the Karnofsky performance status in estimating life span of terminally ill cancer patients. *Eur J Cancer*. 1994;30A(6):764-6.
57. Winther-Larsen A, Aggerholm-Pedersen N, Sandfeld-Paulsen B. Inflammation-scores as prognostic markers of overall survival in lung cancer: a register-based study of 6,210 Danish lung cancer patients. *BMC Cancer*. 14 janv 2022;22(1):63.

10. Manuscrit (en cours de relecture)

Metastatic cancer patients hospitalized at initial diagnosis: when does rescue systemic therapy make sense? ONIRIS, a pan-cancer, prospective, national study

Colin Vercueil¹, Romain Varnier², Romain Seban³, Lisa Ciaptacz⁴, David Cox¹, Gisèle Chvetzoff², Carole Bouleuc³, Julien Pavillet⁵, Cléa Fraisse⁶, Tiffany Darbas⁴, Safa Abdallahoui^{1,7}, Sophie Martin¹, Philippe Trens¹, Jean-Emmanuel Kurtz¹, Justine Gantzer¹, Lauriane Eberst¹

¹Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France, ²Centre Léon Bérard, Lyon, France, ³Institut Curie, Paris, France, ⁴CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France, ⁵Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France, ⁶CHU Dupuytren, Limoges, France, ⁷Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Corresponding author

Colin Vercueil
Institut de Cancérologie de Strasbourg Europe
17 rue Albert Calmette
67033 STRASBOURG CEDEX
c.vercueil@icans.eu
Phone number : 0635798257
Fax : 0388258593

Abstract

Introduction: Metastatic cancer patients hospitalized at diagnosis share a common poor prognosis, despite heterogeneous histologies, comorbidities and organ functions. There is little data regarding the effect of rescue systemic antineoplastic treatment (SANT) in these patients.

Methods: Patients with a newly diagnosed metastatic solid tumor starting a systemic treatment during an unscheduled hospitalization were prospectively registered in seven cancer facilities in France. All were treatment-naïve. The aim of this study was to describe their outcome and to identify patients who benefit from rescue systemic antineoplastic treatment. Prognostic scores were tested in this situation. Patients that did not start any SANT (i.e., best supportive care [BSC] only) were also included.

Results: 107 patients were included from November 2021 to April 2022. Seventy-four (69%) underwent SANT. Median overall survival was 1.7 month for the entire cohort. Forty (37%) were alive at 3 months, including 39 patients that started SANT and 1 patient that received BSC. Factors associated with the initiation of a SANT were young age (OR=0,94 [0,90 ; 0,98]), low Charlson score (OR=0,56 [0,42 ; 0,73]), patients or caregivers requesting SANT initiation (OR=0,07 [0,02 ; 0,17] and 0,17 [0,06 ; 0,42], respectively). Patients with biomarker-based targeted therapy and hormone therapy had a better outcome (8 survivors out of 10 patients). PALLIA-10 score superior to 5 was a significant predictive factor for mortality (HR=3,24 ; $p<0,001$). Oncologist intuition tested with “surprise question”, and usual prognostic tools failed to identify patients that were more likely to survive beyond 3 months.

Conclusion: Metastatic cancer patients hospitalized at the time of diagnosis share a similar poor survival. The initiation of SANT doesn't always impact their outcome. This study calls into question the notion of “rescue treatment” in metastatic solid tumors, even at the post-chemotherapy era.

Introduction

There is little data regarding the outcome of patients with newly diagnosed metastatic solid tumors who are hospitalized at the time of the initiation of systemic antineoplastic treatment (SANT). Although there are various reasons underlying hospitalization at cancer diagnosis (e.g impaired performance status (PS), pain, organ dysfunction, sepsis...), they might belong to a similar group of patients sharing scarce overall survival (OS). In the recent PREPA-10 study, the median OS of hospitalized patients labeled as palliative was only 2.7 months, demonstrating that hospitalization by itself is predictive of poor outcome. (1) The therapeutic management of these treatment-naïve patients is very challenging for oncologists, as the benefit of SANT in patients with impaired general condition at the time of diagnosis is difficult to estimate.

The landscape of systemic cancer treatment has changed a lot in the past decade, with the approval of new targeted therapies (TTs), immune checkpoint inhibitors (ICI), and various combinations of these treatments alongside with chemotherapies. These new treatments have dramatically improved the outcome of metastatic patients during the 20 last years, especially patients with non-small cell lung cancer, breast cancer, melanoma, and kidney cancer. (2–4)

Many efforts have been undertaken in parallel to identify specific biomarkers associated with response to TTs. Hence, HER2-amplified breast cancer, ALK-translocated, ROS1-translocated, EGFR-mutated lung cancers, or BRAF V600E-mutated melanoma, perfectly illustrates the relevance of personalized treatment strategy.

However, there is little data regarding the efficacy of these treatments in patients with impaired general condition. Regarding chemotherapy, the French society for oncologic supportive care (AFSOS) recommends not to prescribe it to patients with PS greater or equal to 3 and consider best supportive care (BSC). (5)

In any case, it remains difficult for oncologists to give up SANT initiation even in critically ill treatment-naïve patients. Hence, SANT is often offered as “rescue treatment” to these patients, with an underlying “sink or swim” idea.

We conducted this prospective multicentric ONIRIS study (Outcome of patients with Newly diagnosed cancer Initiating or not Rescue Systemic treatment) with the aim of describing the outcome of this specific population in the era of immunotherapy and TTs and identifying patients that might benefit from rescue treatment.

Methods

Patients

This prospective multicentric observational study was conducted in seven French institutions: four anticancer facilities (Centre Léon Bérard, Lyon, Institut Curie, Paris, and Centre Georges-François Leclerc, Dijon, and Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg) and three university hospitals (Grenoble, Limoges and Strasbourg). Inclusion criteria were as follows: adult patients hospitalized in conventional oncology or in intensive care unit, with a newly diagnosed metastatic solid tumor (maximum three months from diagnosis to inclusion), naive from any SANT. Patients that finally did not start SANT and received BSC only were included as well. Patients whose hospitalization was scheduled (e.g for tumor biopsy) were excluded, as well as patients with locally advanced disease, and haematologic malignancies.

Data collection and study endpoints

The primary objective of our study was to describe the outcome of newly diagnosed metastatic cancer patients hospitalized at diagnosis, in terms of OS.

Secondary objectives were to identify patients that were most likely to benefit from SANT initiation and describe the clinical and biological profile of survivors, defined here by patients that were alive three months after inclusion. For patients undergoing SANT, clinical benefit was evaluated. It was defined here in the literal sense (i.e. presence of a clinical improvement) and was subjectively assessed by the investigator for survivors at three months. We also assessed relevance of usual prognostic scales and factors influencing the decision to initiate (or not) SANT. A special attention was paid to utility of biomarkers in this population and their influence on patients' outcome. In case of SANT initiation, cases were categorized into "biomarker-based targeted therapy", "biomarker-based immunotherapy", or "non-biomarker-based treatments". In the present publication, a biomarker-based targeted therapy was defined by the use of a TT in case of specific molecular alteration (e.g, monoclonal anti-HER2 antibody in case of HER2 amplification, EGFR tyrosine-kinase inhibitor (TKI) in case of EGFR mutation...) or by the use of hormonotherapy in case of hormone-receptor expression. Biomarker-based immunotherapy was defined by the use of ICI in case of PD-L1 positivity (i.e., $\geq 1\%$ by immune-histo-chemistry [IHC] in local lab). We used ESCAT score (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) to characterize the level of evidence associated with targeted therapies being used. (6-8)

The influence of SANT initiation on care pathway has also been explored, and results will be presented in a separate publication.

Data was collected using an electronic Case Report Form (eCRF).

Survey addressed to treating oncologist

Within 3 days after inclusion, each patient's treating oncologist was contacted in order to analyze his perception of patient's outcome. He had to answer to a series of "surprise question", a widely used prognostic tool based on practitioner's opinion (9,10), with the aim of reporting his intuition about the patient's life expectancy (i.e.: "Would you be surprised if the patient died during the next month? The next 3 months? The next year?"). The physician also had to report the expectations of the patient and his caregivers regarding the initiation of SANT.

Prognostic tools

Various prognostic scores were tested in ONIRIS study.

Pronopall is based on four factors: PS, number of metastatic sites, albuminemia, and lactate dehydrogenase level. It classifies patients into three groups: favorable, intermediate, and unfavorable. (11)

The Charlson Comorbidity Index was used to summarize comorbidities of patients. (12)

The PALLIA-10 is a composite score of items based on clinical, biological and situational features, ranging from 0 to 10, with greater scores in favor of intervention of palliative care specialists. The PREPA-10 study demonstrated that this score is a reliable prognostic factor independent of variation in other severity criteria, with a cut-off of 5. (1)

Glasgow prognostic index, based on C-reactive protein and albuminemia (13), and pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were also assessed (14,15).

Statistical analysis

OS was measured from the time of inclusion to death, and survival estimates were determined with the use of Kaplan-Meier methods. Hazard ratios in the subgroups were estimated with the use of an unstratified Cox regression model. Factors influencing the initiation of SANT was performed in univariate analysis (logistic regression). All statistical analyses were carried out in the R environment (version 4.1.1).

Competent authorities' approval

The study was approved by each institutional ethics committee and by the French data protection authority ("CNIL"). As the study was non interventional, there was no need for national review. However, all eligible patients received an information notice and had to confirm they did not have any objection to the use of their personal data for research purposes.

Results

Baseline characteristics

107 patients were included from November first, 2021, to May first, 2022 in seven French centers. Median age at inclusion was 68 years (range 33-88 yrs). Based on the Charlson score, 50 patients (47%) had no comorbid conditions before cancer diagnosis. Forty-three patients (40%) had one or two comorbid conditions, 14 patients (13%) had three or more. The most frequent comorbid condition was diabetes (17 patients, 16%).

Seventy-eight patients (73%) had severe malnutrition, according to the Nutritional Risk Index (NRI, i.e., Buzby score).

Clinical and biological characteristics of the population at baseline are shown in **Table 1**. Of note, 27 patients (25%) were diagnosed with lung cancer, followed by pancreatic cancer (N=10, 9%). In terms of metastatic sites number, 30 patients (28%) had only one metastatic site. Thirty-four (32%) had 2 metastatic sites, 43 patients (40%) had 3 or more.

Reasons for hospitalisations

Most patients had multiple reasons for hospitalization. Main reasons were worsening of general condition (66%), refractory symptoms (pain: 31% or dyspnea: 6%), and cancer complications such as: digestive occlusive syndrome (8%), central neurologic disorders (5%), hemorrhagic syndrome (4%), spinal cord compression (3%), hypercalcemia (3%), venous thromboembolic disease (3%), bone fracture (1%). Twenty-one patients (20%) were admitted for severe organ failure. Seven patients (7%) were hospitalized for sepsis. Five patients (5%) were admitted due to social issue.

Table 1 – Baseline characteristics.

		Overall (N=107)	
Age (median)		67,6	
Male		61	57%
Place of hospitalization			
	Medical Oncology	98	92%
	Continuous Care	7	7%
	Intensive care Unit	2	2%
Performance status (ECOG)			
	1	13	12%
	2	39	36%
	3	42	39%
	4	13	12%
Severe organ failure		31	29%
	Kidney ¹	7	7%
	Liver ²	9	9%
	Heart ³	2	2%
	Lung ⁴	13	12%
Biology at admission			
	Anemia ⁵	81	76%
	Thrombocytosis ⁶	44	41%
	Lymphopenia ⁷	39	36%
	Neutrophil-lymphocyte ratio >4	85	75%
	Glasgow Prognosis Score = 2 ⁸	95	89%
Type of cancer			
	<i>Gynecology</i>	16	15%
	Breast	6	6%
	Ovary	3	3%
	Endometrium (body)	6	6%
	Endometrium (cervix)	1	1%
	<i>Genito-Urinary</i>	14	13%
	Testis	2	2%
	Prostate	2	2%
	Kidney	4	4%
	Urinary tract	6	6%
	<i>Gastro-Intestinal</i>	33	31%
	Colon	8	7%
	Rectum	2	2%
	Pancreas	10	9%
	Esophagus	1	1%
	Stomach	8	7%
	Biliary tract	3	3%
	Liver	1	1%
	<i>Thorax</i>	28	26%
	Lung	27	25%
	Medastinum	1	1%
	<i>Other</i>	16	15%
	Soft tissue	5	5%
	Skin	2	2%
	Unknown primary	9	8%

Percentages have been rounded to the nearest whole number. ¹ Defined as glomerular filtration rate < 30 ml/min ; ² Defined as severe cytotoxicity (TGO or TGP > 5 times the normal value (NV) or severe cholestasis (ALP > 5 times the NV or Bilirubin > 3 times the NV) ; ³ Defined as left ventricular ejection fraction less than 40% ; ⁴ Defined as dyspnea at rest due to pulmonary cause ; ⁵ Defined as hemoglobin rate < 120 g/l ; ⁶ Defined as platelet count > 400 G/l ; ⁷ Defined as lymphocyte count < 1 G/l ; ⁸ Defined as CRP > 10 mg/l and albuminemia < 35 g/l

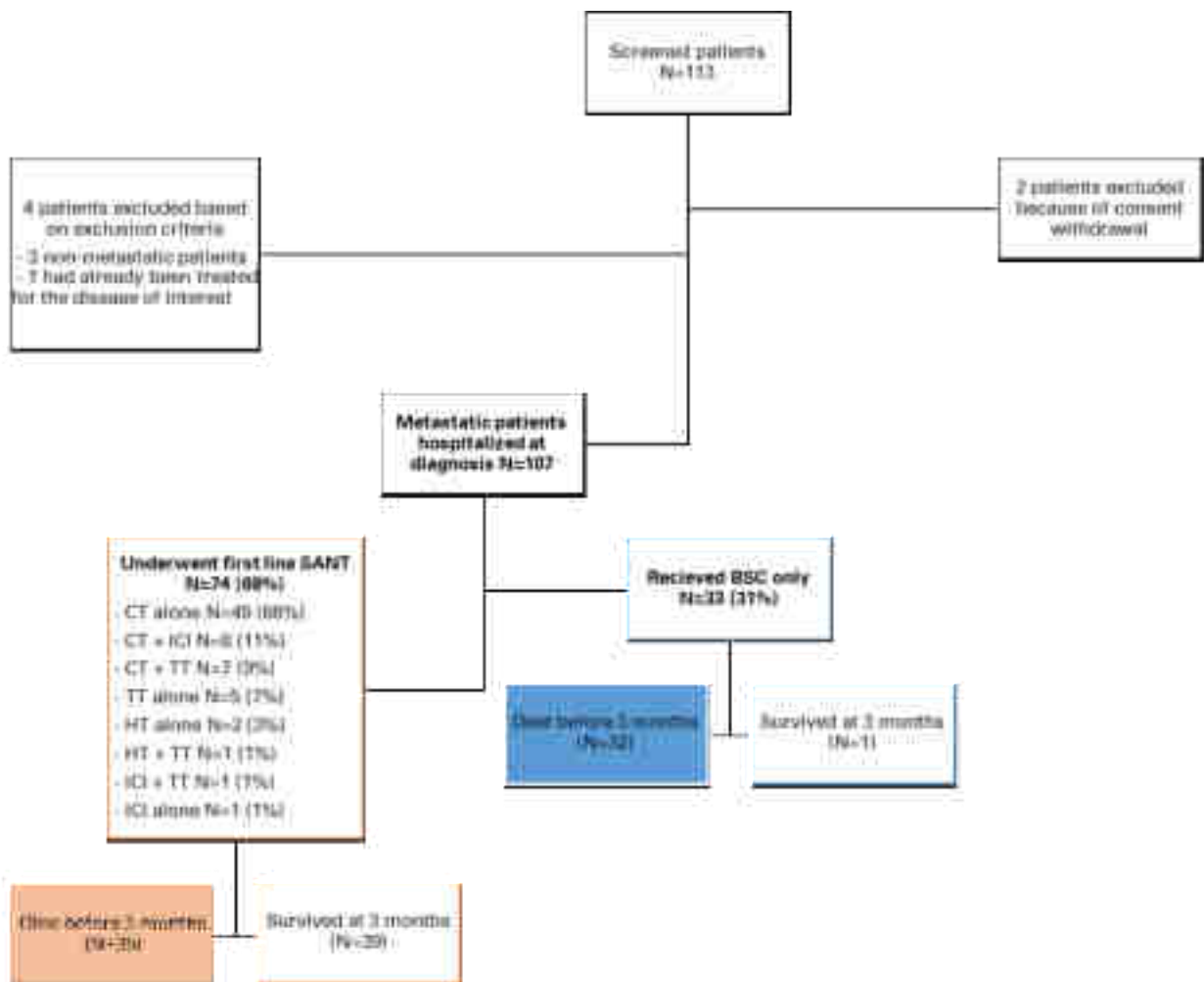


Figure 1 - Flowchart of the ONIRIS study.

SANT=Systemic antineoplastic treatment, BSC=Best supportive care, CT=Chemotherapy, ICI=Immune checkpoint inhibitor, TT=Targeted therapy, HT=Hormone therapy.

Initial management

Decision of SANT initiation was supported by tumor board discussion for 71 patients (66%). In one case, SANT was initiated against the endorsement of tumor board.

Decision to initiate SANT was taken for 74 patients (69%) (**Figure 1**).

Six patients received antiangiogenic therapies: antibodies (N=3) and TKI (N=3) against VEGF-receptors.

Among 49 patients (66%) treated with chemotherapy only, 7 received a monotherapy, 37 received a doublet, 6 received a triplet.

Nine patients (12%) received second-line SANT during the 3 months of follow-up.

Twenty-one patients (20%) received radiotherapy: on a metastasis (N=17) and on the primary tumor (N=4). Seven patients (7%) underwent surgery on a metastasis (N=6), 1 had resection of the primary tumor.

Thirty-free patients (30%) did not start any SANT. The reasons given by practitioners for not initiating SANT were: general condition too impaired in 18 patients (54%), patient refusal in 4 patients (12%), severe comorbidities in 3 patients (9%), disease progressing too rapidly in 3 patients (9%), and uncontrolled sepsis in 3 patients (9%). The reason why SANT was not initiated was missing in 2 patients.

Description of tumor biomarkers

Using IHC and molecular biology data, biomarkers were identified in 38 patients (36%). 20 patients (19%) received treatments based on biomarkers. Characteristics and outcomes of these patients are described in **Table 2**.

The Ki67 proliferation index was available for 23 tumours (21%) and was $\geq 80\%$ in 18 of them (17%).

Survival data

Median OS was 1.7 months in the entire cohort, and 3 months survival rate was 37%. (**Figure 2**). Among patients undergoing SANT, OS rate at 3 months was 52% compared to 3% in patients receiving BSC only. Survival data according to type of cancer is described in **supplementary Figure 1**.

Table 2 – Description of characteristics and outcomes of patients receiving treatments based on biomarkers.

Group	Sex	Age	ESOC	Reason for admission	Mutagenicity	Node positivity	Mitochondrial Subunit	SAW	ESCAI score	Outcome at 1 month	Clinical benefit	Radiological response
Hormone tested negative (Group)	M	64	1	ADL pain	Lung ADC	No	EGFR deletion on exon 19	OSIMERTINIB	1.8	Alive	On	PR
	M	81	3	ADL confusion	Lung ADC	Yes	EGFR mutation p.L258R	OSIMERTINIB	1.8	Decreased CR (4w)	NA	NA
	F	71	2	Thrombocytosis event	Malignant melanoma	No	BRAF V600E point mutation	DABRAFENIB + TRASTUZUMAB	1.8	Alive	On	SD
	F	70	3	ADL severe headache	Gastric ADC	No	HER2 overexpression (2+)	CT + TRASTUZUMAB	1.8	Alive	On	SD
	F	62	2	Digestive hemorrhage	Gastric ADC	No	HER2 overexpression (2+)	CT + TRASTUZUMAB	1.8	Alive	On	PD
	F	78	1	Pain	IDC	No	HER2 overexpression (2+)	CT + TRASTUZUMAB + PERTUZUMAB	1.8	Alive	On	PR
	F	62	4	Pain	IDC + CUP (Definitive diagnosis)	Yes	HER2 overexpression (2+)	CT + TRASTUZUMAB	NA	Decreased CR (4w)	NA	NA
Hormone tested	F	46	2	Severe hepatocellular liver IDC	Prostate ADC	No	ER and PR expression + VDR	ANTI-ANDROGENS + AND-CDK4	1.8	Alive	On	PD
	M	75	3	Spinal cord compression	Prostate ADC	No	AR unspecified	ANTI-ANDROGENS	NA	Alive	On	SD
	M	70	2	ADL	Prostate ADC	Yes	AR unspecified	ANTI-ANDROGENS	NA	Alive	On	PD
Hormone tested	F	48	1	Pain	Lung small cell neuroendocrine carcinoma	No	PD-L1 expression: 25%	CT + ATEZOLIZUMAB, plus CT	NA	Decreased CR (4w)	NA	NA
	M	69	1	AGS	Lung ADC	No	PD-L1 expression: 80%	CT + PEMBROLIZUMAB	NA	Alive	On	PD
	M	76	1	AGS	Lung ADC	No	PD-L1 expression: 35%	PEMBROLIZUMAB	NA	Decreased CR (4w)	NA	NA
	M	80	3	AGS, pain	Lung small cell neuroendocrine carcinoma	Yes	PD-L1 expression: 80%	CT + ATEZOLIZUMAB	NA	Decreased CR (4w)	NA	NA
	F	70	1	AGS, dyspnea	Lung ADC	No	PD-L1 expression: 70%	CT + PEMBROLIZUMAB	NA	Decreased CR (4w)	NA	NA
	F	67	1	AGS, pain	Undifferentiated lung carcinoma	No	PD-L1 expression: 2%	CT + PEMBROLIZUMAB	NA	Decreased CR (4w)	NA	NA
	M	70	1	Thrombocytosis event	Lung ADC	No	PD-L1 expression: 30%	CT + PEMBROLIZUMAB	NA	Alive	On	PD
	M	58	1	Dyspnea	Lung SCC	Yes	PD-L1 expression: 2%	CT + PEMBROLIZUMAB	NA	Decreased CR (4w)	NA	NA
	M	78	1	ADL, pain	Unclassified renal cell carcinoma	No	NA	Axitinib + PEMBROLIZUMAB	NA	Decreased CR (4w)	NA	NA
	M	70	1	Severe	Unclassified renal cell carcinoma	Yes	PD-L1 expression: 15%	CANIMANTINIB, plus NYCUMAB	NA	Decreased CR (4w)	NA	NA

AGS: Alteration of General State, CT=Chemotherapy, NA=Not available, ADK=Adenocarcinoma, SCC=squamous cell carcinoma, IDC=Invasive Ductal Carcinoma, CUP=Cancer of Unknown Primary, ER=Estrogene Receptors, PR=Progesterone Receptors, AR=Androgene Receptors, ESCAI=ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets, PR=Partial Response, SD = Stable Disease, PD = Progressive Disease.

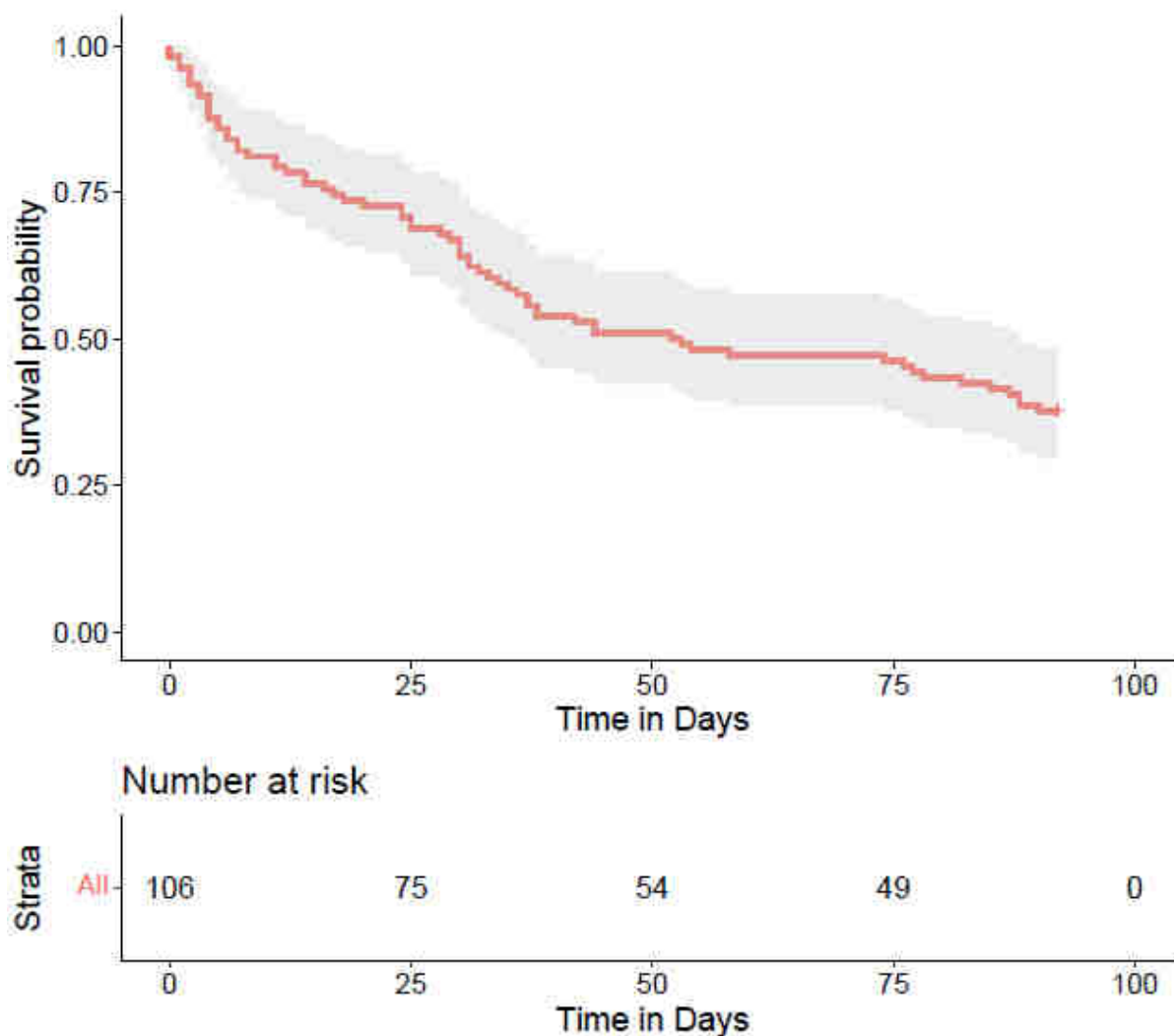


Figure 2 - Survival analysis: Kaplan-Meier curve of population study

Factors associated with SANT initiation

The univariate analysis identified several factors related to the initiation of SANT. Younger patients (age : OR=0,94 [0,90 ; 0,98]), less comorbid patients (Charlson score : OR=0,56 [0,42 ; 0,73]), and patients in better general condition (ECOG PS: OR=1,07 [1,03 ; 1,10]) were significantly more likely to start SANT. Patient and caregivers asking for treatment were also associated with the initiation of SANT (respectively OR=0,07 [0,02 ; 0,17] and 0,17 [0,06 ; 0,42]).

The answer "yes" to the surprise question at three months was not associated with less initiation of SANT.

Response to SANT

Among the 39 survivors who received a SANT, 35 underwent a radiological evaluation at 3 months (90%). Sixteen patients (41%) had a partial response. 13 patients (33%) had progressive disease, and the remaining 5 patients (13%) had stable disease. Eight patients (20%) had biological response. One patient (1%) had a progressive disease according to tumor markers and to radiological evaluation.

Twenty-two patients among 39 (56%) had a clinical benefit at 3 months according to the investigator. Nine patients (23%) did not show any clinical response to treatment. The change in the PS for all treated patients during the 3 months of follow-up is mapped in **(supplementary Figure 2)**.

Description of survivors

Fourty patients among 107 were alive at three months, and all except one had received SANT. All patients with testis and prostate cancer were alive at three months.

Among seven patients that were treated with TT for a highly actionable molecular alteration (ESCAT 1) 5 were alive at three months. All three patients treated with hormonotherapy were alive at three months. Among 10 patients treated with ICI, two were alive at three months (**Table 2**). However, there was no significant OS difference in patients that received biomarker-based treatment compared to the others.

The only patient who survived at 3 months without SANT was a 56 years-old man with gastric adenocarcinoma of intestinal type and with lung metastases. SANT was not initiated due to heart failure at diagnosis. One patient had a major improvement of general condition and Karnofsky raised from 30% to 90% (ECOG PS from 3 to 1), with radiological partial response. This patient was a 72 years-old man with hepatic metastatic bladder cancer treated with doublet chemotherapy.

Among survivors, one patient was still hospitalized at 3 months, despite SANT initiation. Median length of stay at first hospitalisation was 21 days for the entire cohort.

Prognostic scores

The distribution of patients within the Pronopall and PALLIA-10 prognostic score groups is shown in **Table 3**. Patients with a PALLIA-10 score greater than 5 had a significantly worse OS (HR=3,24 ; $p<0,001$, **Figure 3**).

The Pronopall score was not effective in predicting which patients would survive at 3 months. Yet, the two patients in the "favorable" group survived. Patients in the "intermediate" and "unfavorable" groups had a similar outcome.

Charlson Comorbidity Score also had no prognostic value at 3 months in the study population.

Biological features are presented in **Table 1**. The Glasgow prognostic index and the NLR failed to show prognostic significance. However, a trend was identified in patients with an $NLR > 4$ ($HR=1,56$; $p=0,153$).

Patients with severe denutrition at diagnosis according to the NRI had a significantly worse prognosis than patients with higher NRI score ($HR=0,49$; $p=0,049$).

Table 3 – Prognostic scores

PALLIA-10 score		
	<i>The patient has incurable disease</i>	103 30%
	<i>There are negative prognostic factors¹</i>	102 30%
	<i>The disease is rapidly progressive</i>	83 27%
	<i>Patient or family requests palliative care</i>	16 5%
PHOTO	<i>Symptoms remain unrelieved despite first-line treatments</i>	54 16%
	<i>There are psychological vulnerability factors for patient or family</i>	46 14%
	<i>There are social vulnerability factors for patient or family</i>	34 10%
	<i>The patient's family have difficulty integrating information on the disease</i>	27 8%
	<i>There are questions or discrepancies within the caregivers</i>	26 8%
	<i>There are questions regarding the appropriate attitude</i>	21 6%
	>3	77 22%
	>5	40 12%
Pronopall Group (score)		
	Unfavorable (8-10)	20 10%
	Intermediate (4-7)	41 38%
	Favorable (0-3)	2 2%
	NC ²	44 41%

¹Hypoalbuminemia, or inflammatory syndrome, or lymphopenia, or ECOG Performance Status >3 ; ²Not classifiable (LDH value at diagnosis not available)

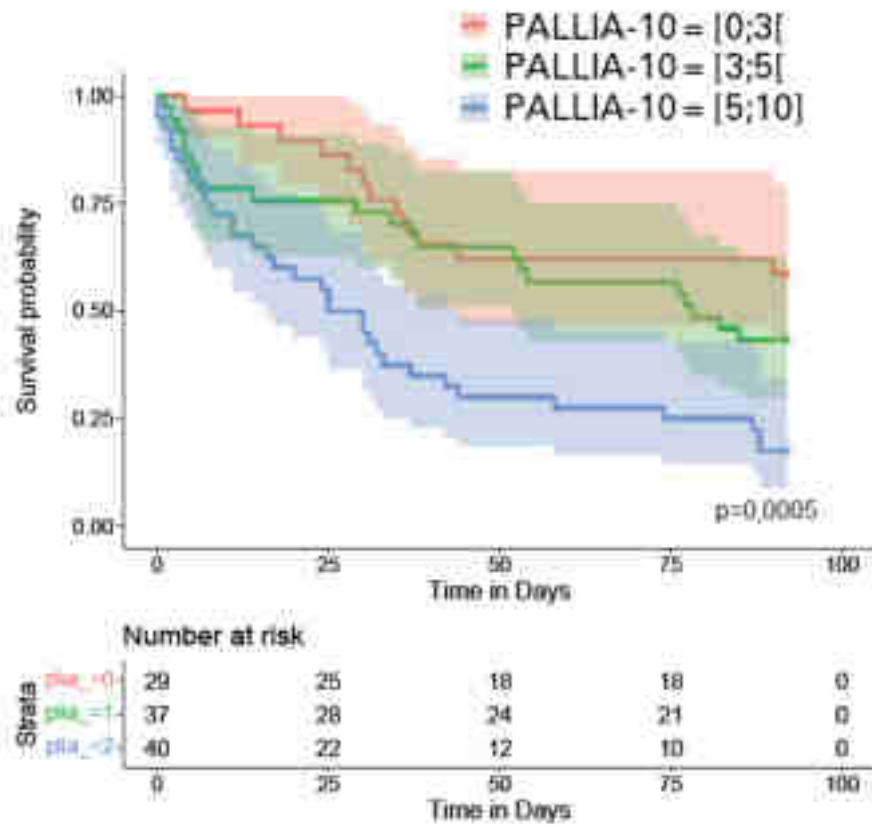


Figure 3 - Kaplan-Meier curves based on PALLIA-10 category

Clinician assessment of prognosis

Of the 105 surveys (2 were missing), oncologists responded “Yes” to the “surprise question” for 87 patients at 1 month (81%), for 60 patients (56%) at 3 months, and for 33 patients (31%) at 1 year.

The surprise question at 1 month, 3 months, 1 year did not distinguish survivors from non-survivors.

Circumstances of death

End-of-life care pathway was analysed for the 67 patients that had died at three months. All patients except 2 died in hospital. Thirty-seven patients (55%) never went out of hospitalization and died in the unit where they were first admitted. Fifteen patients (23%) died in palliative care unit. Four patients (6%) died in the intensive care unit. Twenty-eight patients (80% of the SANT group) received SANT during the last month of life, and 19 of them (54%) received SANT less than 15 days before death.

Reasons for death were cancer progression (N=56, 83%), treatment side effects (N=5, 7%), infection (N=3, 4%), and independent undercurrent event (N=3, 4%).

Discussion

Our study shows that patients with newly diagnosed metastatic cancer hospitalized at initial diagnosis have a very short life expectancy, with a median OS of 1,7 months.

Although heterogeneous due to different histologies and reasons for hospitalization, this population shares similar characteristics of aggressive cancer (mostly multi-metastatic, with very high proliferation index values), impaired PS, underlying denutrition and comorbidities. Cancers known to have a poor prognosis were strongly represented (lung cancer, pancreatic cancer, CUP). (16)

Yet, our results suggest that even if critically ill at diagnosis, some patients can derive benefit from SANT, and approximately one out of two was still alive at three months in case of SANT initiation. This appears to be the case for patients with testicular non-seminomatous germ cell tumour, known to be very sensitive to platinum-based chemotherapy (17), patients receiving hormonotherapy and patients with highly actionable molecular alterations according to the ESCAT. In contrast ICI often did not improve the outcome of patients, even in those with high PD-L1 expression, maybe because this population is at high risk of primary resistance to ICI due to suppressive tumor microenvironment, chronic inflammation, or antibiotic exposure. (18) It can also be attributed to its delayed action. (19) This observation must be balanced by the inherent poor prognosis of lung cancer, which is highly represented in this study. Chemotherapy was also widely used as a rescue therapy. Despite overall high proliferation index in this population, it appears that only patients with highly chemosensitive histologies like testicular cancer have an improved outcome.

There was no significant OS-benefit in patients that received a biomarker-based treatment compared to the others. This might be a consequence of a lack of statistical power in this heterogeneous population. Of note, few patients had access to extensive biomarker analysis, and the time required to obtain the results is not compatible with the highly aggressive evolution of cancer in this population. Nevertheless, TTs based on routine biomarkers (IHC or targeted sequencing), including hormone therapies, were associated with frequent clinical benefit and radiological response. All biomarker-based TTs used in our study are classified in the first ESCAT evidence tier, meaning that alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials (13). This finding highlights the relevance of tumor biomarkers analysis even in patients who are severely impaired at diagnosis

As far as we know, this study is the first to evaluate prognostic scores in patients hospitalised with newly diagnosed metastatic cancer. In our study, Charlson score, Pronopall score, Glasgow prognostic index and NLR were unable to discriminate patients that might benefit from SANT initiation. The PALLIA-10 score was more accurate in this population, with a cut-off point of 5, supporting the routine use of this score.

In advanced cancer patients, the “surprise question” to the physician has shown good predictive efficacy among oncologists (6) and general practitioners. (7) In our study, the oncologist’s intuition is not better than random chance at predicting 3-month mortality. This suggests that in metastatic cancer patients hospitalized at diagnosis, the high complexity of the situation makes it very difficult to estimate survival, and hence, the benefit of SANT initiation

The main strength of this study is its prospective multicentric design. Of the 107 patients included, no one was lost to follow-up.

The major limit of the study is the heterogeneity of the population. Even if it shares a common impaired general condition at diagnosis, necessitating in-patient management, the diversity of histologies, comorbidities and reasons for hospitalization precludes multiple statistical comparisons. Questionnaires addressed to patients at baseline and during follow-up would have allowed a better understanding of their wishes. Quality-of-life surveys would also have been interesting, but were not achievable due to lack of funding, which is a frequent issue in palliative care studies (19).

Conclusion

Treatment-naïve patients hospitalized at the time of diagnosis of metastatic cancer have a short life expectancy, whatever the histological type and the reason for hospitalization. ONIRIS makes it possible to identify factors to help in the therapeutic decision for this population of very impaired patients. Standard prognostic tools are of limited value in identifying patients who may benefit from initiation of SANT. Patients with highly chemosensitive disease, high expression of hormone receptors, or a highly actionable molecular target according to the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) appeared to benefit most from initiation of specific therapy. Outside of these situations, exclusive palliative care may be a more reasonable option. These results challenge the concept of “salvage therapy” in metastatic solid tumors in the era of new antineoplastic therapies.

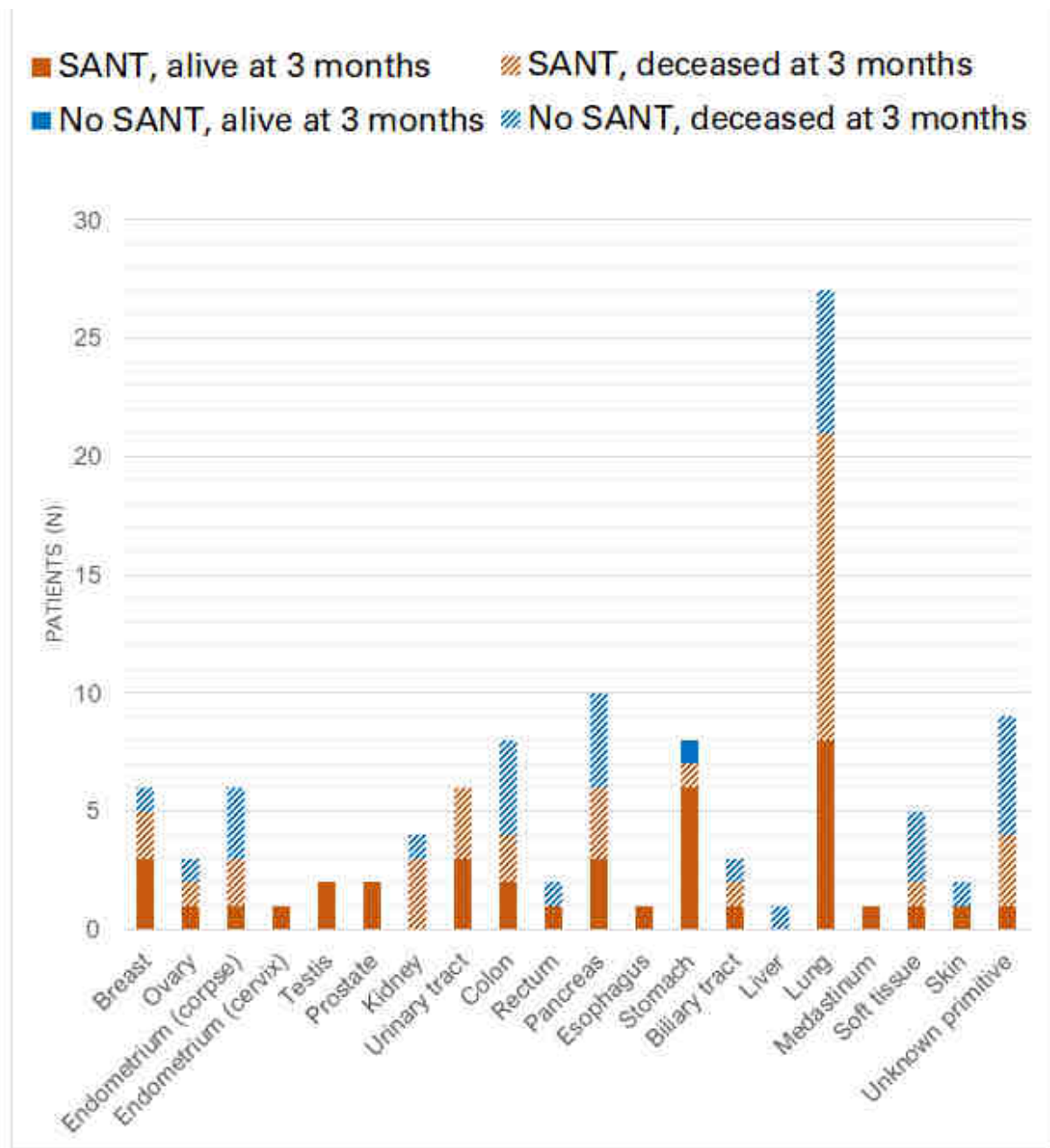
Authors disclose no conflicts of interest related to this work.

References

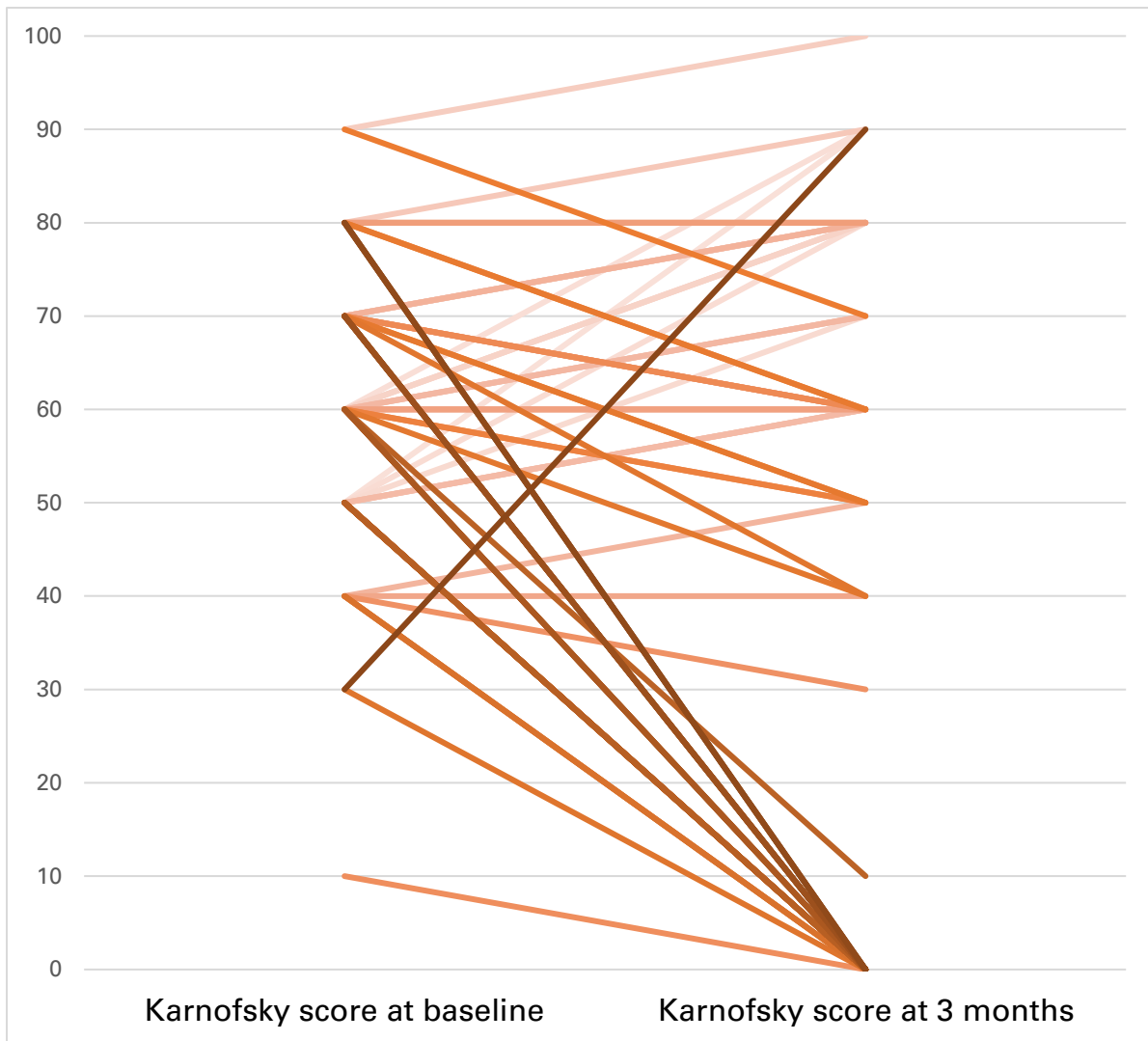
1. Molin Y, Gallay C, Gautier J, Lardy-Cleaud A, Mayet R, Grach MC, et al. PALLIA-10, a screening tool to identify patients needing palliative care referral in comprehensive cancer centers: A prospective multicentric study (PREPA-10). *Cancer Med.* juin 2019;8(6):2950-61.
2. Esposito M, Ganesan S, Kang Y. Emerging strategies for treating metastasis. *Nat Cancer.* mars 2021;2(3):258-70.
3. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open.* juin 2021;6(3):100114.
4. Gulati S, Labaki C, Karachaliou GS, Choueiri TK, Zhang T. First-Line Treatments for Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: An Ever-Enlarging Landscape. *The Oncologist.* 1 févr 2022;27(2):125-34.
5. Bouleuc C, Chvetzoff G, Chimiothérapie et cancer en phase palliative avancée, référence AFSOS, update 3-18, Référentiels Inter-Régionaux en Soins Oncologiques de Support. https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2014/12/Chimiotherapie-et-cancer_phase-palliative-avancee_AFSOS.pdf [Internet].
6. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* déc 2021;32(12):1475-95.
7. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 1 sept 2018;29(9):1895-902.
8. Hempel L, de Oliveira JV, Gaumann A, Milani V, Schwenecker K, Schenck K, et al. Landscape of Biomarkers and Actionable Gene Alterations in Adenocarcinoma of GEJ and Stomach-A Real World Data Analysis. *Cancers.* 3 sept 2021;13(17):4453.
9. Moss AH, Lunney JR, Culp S, Auber M, Kurian S, Rogers J, et al. Prognostic significance of the « surprise » question in cancer patients. *J Palliat Med.* juill 2010;13(7):837-40.
10. Moroni M, Zocchi D, Bolognesi D, Abernethy A, Rondelli R, Savorani G, et al. The « surprise » question in advanced cancer patients: A prospective study among general practitioners. *Palliat Med.* juill 2014;28(7):959-64.
11. Bourgeois H, Grudé F, Solal-Céligny P, Dupuis O, Voog E, Ganem G, et al. Clinical validation of a prognostic tool in a population of outpatients treated for incurable cancer undergoing anticancer therapy: PRONOPALL study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 juill 2017;28(7):1612-7.

12. Bagni K, Chen IM, Johansen AZ, Dehlendorff C, Jensen BV, Hansen CP, et al. Prognostic impact of Charlson's Age-Comorbidity Index and other risk factors in patients with pancreatic cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. mai 2020;29(3):e13219.
13. Mei Z, Shi L, Wang B, Yang J, Xiao Z, Du P, et al. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer Treat Rev*. juill 2017;58:1-13.
14. Scilla KA, Bentzen SM, Lam VK, Mohindra P, Nichols EM, Vyfhuis MA, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy. *The Oncologist*. juin 2017;22(6):737-42.
15. Nakamura Y, Shitara K, Lee J. The Right Treatment of the Right Patient: Integrating Genetic Profiling Into Clinical Decision Making in Advanced Gastric Cancer in Asia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. mars 2021;41:1-8.
16. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. déc 2019;9(4):217-22.
17. Ylönen O, Jyrkkiö S, Pukkala E, Syvänen K, Boström PJ. Time trends and occupational variation in the incidence of testicular cancer in the Nordic countries. *BJU Int*. sept 2018;122(3):384-93.
18. Wang, F., Wang, S., & Zhou, Q. (2020). The Resistance Mechanisms of Lung Cancer Immunotherapy. *Frontiers in oncology*, 10, 568059. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.568059>.
West H (Jack). Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Oncol*. 1 avr 2015 ;1(1) :11520
20. Kaasa, S., Loge, J. H., Aapro, M., Albrecht, T., Anderson, R., Bruera, E., Brunelli, C., Caraceni, A., Cervantes, A., Currow, D. C., Deliens, L., Fallon, M., Gómez-Batiste, X., Grotmol, K. S., Hannon, B., Haugen, D. F., Higginson, I. J., Hjerstad, M. J., Hui, D., Jordan, K., ... Lundeby, T. (2018). Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *The Lancet. Oncology*, 19(11), e588–e653. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30415-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30415-7)

Supplementary data



Supplementary Figure 1 (online) - Outcome at 3 months of patients depending on type of cancer. SANT=Systemic antineoplastic treatment.



Supplementary Figure 2 (online) - Variation of Karnofsky score among patients receiving SANT. Karnofsky score at 0% means death of the patient.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maieutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : VERWEIL Prénom : Colin

Ayant été informé(e) qu'en réappropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 17/08/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Devenir des patients atteints de cancer métastatique hospitalisés au diagnostic : ONIRIS, une étude prospective multicentrique

RÉSUMÉ :

Introduction : Les patients atteints de cancer métastatique hospitalisés au moment du diagnostic ont en commun un mauvais pronostic, malgré l'hétérogénéité des histologies, des comorbidités et des fonctions d'organe. Il existe peu de données concernant l'effet d'un traitement de sauvetage chez ces patients.

Méthodes : Les patients atteints d'une tumeur solide métastatique nouvellement diagnostiquée et débutant un traitement systémique antinéoplasique (TSAN) au cours d'une hospitalisation non programmée ont été inclus de manière prospective dans sept centres anticancéreux en France. Tous étaient naïfs de traitement anticancéreux. Le but de cette étude était de décrire leur évolution et d'identifier, le cas échéant, les patients qui tirent un bénéfice d'un traitement antinéoplasique systémique de sauvetage. Différents scores pronostiques ont également été testés dans cette situation. Les patients qui n'ont pas commencé de traitement (soins palliatifs exclusifs) ont également été inclus.

Résultats : 107 patients ont été inclus de novembre 2021 à avril 2022. Soixante-quatorze (69%) d'entre eux ont reçu un traitement systémique antinéoplasique. 38 patients ont reçu un traitement basé sur des biomarqueurs tumoraux. La survie globale médiane était de 1,7 mois pour l'ensemble de la cohorte. Quarante (37%) étaient en vie à 3 mois. La survie à 3 mois des patients ayant reçu un TSAN était de 52%, contre 3% dans le groupe « soins palliatifs exclusifs ». Les facteurs associés à l'initiation d'un TSAN étaient le jeune âge, un faible nombre de comorbidités (faible score de Charlson), une demande de traitement émanant des patients ou de la famille. L'analyse de Kaplan-Meier a montré que l'état général altéré (PS OMS supérieur à 2), la dénutrition sévère, et un score PALLIA-10 supérieur à 5 étaient des facteurs de risque significatifs de mortalité. L'intuition de l'oncologue, testée par la "question surprise", et les scores pronostiques habituels tels que le score Pronopall n'ont pas permis de prédire quels patients avaient le plus de chances de survivre au-delà de 3 mois.

Conclusion : Les patients atteints de cancer métastatique et hospitalisés au moment du diagnostic ont une espérance de vie très courte, qu'ils initient ou non un TSAN. ONIRIS permet d'identifier des facteurs d'aide à la décision thérapeutiques pour cette population jusqu'ici peu étudiée. Ces résultats doivent remettre en question la notion de "traitement de sauvetage" dans les tumeurs solides métastatiques, même à l'ère de l'immunothérapie. Pour certains patients naïfs de tout traitement, les soins palliatifs exclusifs constituent une option plus raisonnable.

Rubrique de classement : Oncologie médicale

Mots clés : oncologie médicale, cancer métastatique, traitement de sauvetage, chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie, recherche clinique, pronostic, Pronopall, PALLIA-10, jugement médical, éthique, soins palliatifs, parcours de soins en fin de vie

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel KURTZ

Assesseurs :

Madame le Professeur Gisèle CHVETZOFF,
Monsieur le Professeur Laurent CALVEL,
Monsieur le Docteur Max GUILLOT,
Madame le Docteur Lauriane EBERST.

Adresse de l'auteur : Colin VERCUEIL, 16 rue de l'Ail, 67000 STRASBOURG.