

LISTE DES ABREVIATIONS

LDH : lactates deshydrogénases

KPS : Karnofsky Performance Status

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

PPS : Palliative Performance Scale

PPI : Palliative Prognostic Index

PaPS : Palliative Prognostic Score

1. INTRODUCTION.....	11
2. MATERIEL ET METHODE.....	23
3. RESULTATS.....	26
4. DISCUSSION	44
5. CONCLUSION.....	59
6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	60
7. TABLE DES MATIERES.....	63

1. INTRODUCTION

La fin de vie pose de nombreuses questions (éthiques, socio-culturelles, médicales ...) et les décisions thérapeutiques sont particulièrement difficiles à la phase avancée mais non terminale de la maladie cancéreuse où la poursuite de thérapeutiques parfois lourdes peut s'apparenter à de l'obstination déraisonnable. La pertinence d'une thérapeutique palliative anti-cancéreuse chez un patient demeure à ce jour une pratique récurrente qui questionne les oncologues médicaux ainsi que tout professionnel, soignant ou médical, impliqué dans le suivi des patients notamment les médecins généralistes qui sont en première ligne.

Il existe plusieurs scores pronostiques qui permettent d'estimer la survie à quelques mois de patients au stade métastatique de leur maladie cancéreuse. Outils de référence le plus ancien, le Karnofsky Performance Scale développé en 1949¹ permet l'appréciation de l'état général d'une personne malade. Dans les années 90, trois scores ont été validés en situation palliative mais leur complexité de calcul rend leur utilisation en pratique quotidienne difficile^{4,6,8,10}. Plus récemment une équipe française a élaboré une combinaison de deux facteurs cliniques et deux facteurs biologiques permettant d'évaluer l'espérance de vie pour un patient hospitalisé dans un contexte de cancer métastatique¹². Ce score est en cours de validation sur une population de patients vus en consultations dans le cadre de l'étude PRONOPALL[13]. Tous ces scores ont un but commun : celui d'estimer au plus juste le pronostic de patients pour appliquer une thérapeutique adéquate sans aller jusqu'à l'obstination déraisonnable. Celle-ci met en jeu la capacité des médecins à renoncer à une thérapeutique spécifique et à proposer très tôt au patient un suivi conjoint avec les équipes de soins de support / soins palliatifs (9). Il est difficile pour nombre de soignants d'appréhender la fin de vie, le pronostic péjoratif. La communication avec leurs référents, enjeu majeur dans la sérénité de leur fin de vie (10) permettrait aux patients de prendre mieux conscience de leur pronostic ce qui leur permettrait de pouvoir avoir le choix de prendre leurs ultimes décisions (11).

Cependant, le score pronostique peut avoir des limites : même si le critère médical est important pour décider d'une conduite thérapeutique, il n'est pas le seul à intervenir : des facteurs propres au praticien et au malade sont mis en jeu. Il existe des patients dont la survie est discordante par rapport aux prédictions, l'oncologue n'étant pas toujours objectif dans ses

prédictions d'espérance de vie et donc dans ses prescriptions de chimiothérapie lorsqu'on se rapproche de la fin de la vie d'un de ses patients (12,13). Le score pronostic peut être une base solide pour prendre une décision (14) mais de multiples facteurs relationnels interviennent aussi. Une médecine basée uniquement sur des scores est un danger pour la relation médecin-malade où la déshumanisation du médecin, son « empathie » serait alors totalement écartée. De même, de façon plus statistique, il existe des « erreurs de score » où la survie de certains patients est discordante avec celle prévue par l'outil statistique. Ces erreurs ont plusieurs impacts potentiels qui donnent lieu à des prescriptions de chimiothérapie inadaptées avec une toxicité secondaire responsables des séjours d'hospitalisation rallongés. D'un point de vue éthique, il implique d'informer un patient et ses proches d'un pronostic erroné.

Le but de ce travail est ainsi d'étudier sur un score en cours de validation (PRONOPALL) les populations de patients qui ont une survie discordante avec les pronostics de survie du score et d'en explorer les caractéristiques cliniques et/ou biologiques. Quels sont les facteurs à l'origine des « erreurs du score » ?

Dans un premier temps, nous ferons une brève historique des scores pronostiques en médecine palliative ; puis nous présenterons les méthodes et les résultats de l'étude et enfin, nous pourrons analyser ces derniers et discuter de l'impact de ces scores, et leurs limites, notamment PRONOPALL, en soins palliatifs.

1.1. Historique des principaux scores pronostiques en soins palliatifs

1.1.1. 1949 : Karnofsky Performance Status (KPS)

Ce score a été développé par A. Karnofsky et Joseph H. Burchenal en 1949 (1). Basé sur 3 items (déplacement/alitement, niveau d'activité et soins), il est considéré comme une référence de l'appréciation globale d'une personne malade (2).

Il est quotté de 0 à 100 %.

Une étude de 2004 (3) réalisée par Hwang SS et al. sur 429 patients en cancer métastatique montre qu'un score KPS inférieur à 50% conduit à une médiane de survie de 29 jours, pour plus de 146 jours dans les autres cas.

Description simple	%	Critères
Capable de mener une activité normale	100%	Etat général normal, pas de plaintes ni signes de maladie
	90%	Activité normale, symptômes mineurs, signes mineurs de maladie
	80%	Activité normale avec difficultés- symptômes de maladie
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70%	Capable de s'occuper de lui-même ; incapable de travailler normalement
	60%	Besoin occasionnel d'une assistance, peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50%	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	40%	Handicapé, nécessite aide et soins particuliers
	30%	Sévèrement handicapé, dépendant, Indication d'hospitalisation, pas de risque imminent de mort
	20%	Très malade, hospitalisation nécessaire, absence totale d'autonomie, soutien actif
Etats terminaux	10%	Moribond
	0%	Décédé

1.1.2. 1982 : Score de l'Eastern Cooperative Oncology Group (Score ECOG)

Développé par Oken et son équipe, il est coté de 0 (pleine santé) à 5 (mort) (4). Il apparaît plus facile d'utilisation dans certaines études comparant l'utilisation du score ECOG et du KPS (5). Des échelles de correspondances entre les deux scores ont aussi été étudiées, mais non validées (5).

C'est ce score, sous forme d'item, qu'utilise le score PRONOPALL.

0	Asymptomatique	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie
1	Symptomatique Complètement ambulatoire	Activité physique diminuée mais capable de mener un travail
2	Symptomatique Ambulatoire	Capable de prendre soin de lui-même. Incapable de travailler et alité < 50% du temps.
3	Symptomatique	Capable seulement de quelques activités. Alité ou chaise > 50% du temps
4	Moribond	Incapable de prendre soin de lui-même. Alité ou en chaise en permanence.
5	Mort	

1.1.3. 1996 : Palliative Performance Scale (PPS)

Développé par Anderson et al. en 1996 (6) et basé sur le KPS (Karnofsky Performance Status) en ajoutant deux autres items cliniques (prise alimentaire et conscience), le score est également coté de 0 à 100%.

L'étude réalisée sur 332 patients hospitalisés ou en ambulatoire a montré une corrélation entre le PPS et la survie. De telle sorte que sur les 129 patients qui sont décédés pendant l'hospitalisation, ceux avec un PPS de 10% avait une médiane de survie de 1,88 jours, de 2,62 jours pour un score de 20%, de 6,70 jours pour 30%, de 10, 30 jours pour 40% et de 13,87

jours pour 50%. Seulement 2 patients parmi ceux ayant un PPS $\geq 60\%$ sont décédés durant l'étude.

Palliative Performance Scale					
%	Périmètre de marche	Activité et Symptômes	Autonomie	Apports oraux	Niveau de conscience
100	Normal	Activité normale Pas de maladie évidente	Totale	Normaux	Complet/ Normal
90	Normal	Activité normale Quelques arguments en faveur d'une maladie	Totale	Normaux	Complet/ Normal
80	Normal	Activité normale avec efforts Quelques arguments en faveur d'une affection	Totale	Normaux ou réduits	Complet / Normal
70	Réduit	Activité normale ou travail impossible Plusieurs arguments en faveur d'une affection	Totale	Normaux ou réduits	Complet / Normal
60	Réduit	Loisirs ou travaux ménagers impossible Nombreux arguments en faveur d'une affection	Aide occasionnelle	Normaux ou réduits	Normal ou confusion

50	Principalement Lit/ Fauteuil	Aucune activité possible Affection extensive	Aide importante	Normaux ou réduits	Normal ou confusion
40	Quasiment exclusivement au lit	Idem ci- dessus	Aide quasi totale	Normaux ou Réduits	Normal ou sommolence ou confusion
30	Moribond	Idem ci- dessus	Dépendance totale	Réduits	Normal ou sommolence ou confusion
20	Idem ci - dessus	Idem ci- dessus	Dépendance totale	Minimaux (gorgées)	Normal ou sommolence ou confusion
10	Idem ci-dessus	Idem ci- dessus	Dépendance totale	Soins de bouche	Sommolence ou Coma
0	Mort	--	--	--	--

Le score a été ensuite évalué par l'équipe de Morita (7) de 1996 à 1998 sur 245 patients en phase terminale d'un cancer en Unité de Soins Palliatifs au Japon. Les courbes de survie ont rapporté des résultats similaires à ceux des études de mise en place du PPS : plus le score PPS est bas, plus mauvais est le pronostic de survie.

	Survie moyenne	Médiane de survie
PPS : 10 -20	17 +/- 3.5 j	6 +/- 0.7 j
PPS : 30 - 50	70 +/- 5.1 j	41 +/- 3.3 j
PPS ≥ 60	157 +/- 13 j	108 +/- 12 j

1.1.4. 1999: Palliative Prognostic Index (PPI)

Une autre réponse au manque de méthodes cliniques pour obtenir un pronostic précis a été le PPI (Palliative Prognostic Index). Cet outil est une extension du PPS et a été développé par la même équipe japonaise.(8)

	Palliative Prognostic Index (PPI)		Max. possible
Palliative Performane Scale	10 – 20	4.0	4.0
	30 – 50	2.5	
	> 60	0	
Alimentation	Sevèrement réduite	2.5	2.5
	Moderément Reduite	1.0	
	Normale	0	
Oedèmes	Présents	1.0	1.0
	Absents	0	
Dyspnée au repos	Présente	3.5	3.5
	Absente	0	
Délire	Present	4.0	4.0
	Absent	0	
Total			15

Le PPI a été utilisé sur un échantillon de 150 patients permettant de définir 3 groupes à l'espérance de vie différente (groupe A ($PPI \leq 2.0$), groupe B ($2.0 < PPI \leq 4.0$), et groupe C ($PPI > 4.0$)).

La population du groupe B a survécu significativement plus longtemps que celle du groupe C et celle du groupe A plus longtemps que toutes les autres. De même, si on utilise un $PPI > 6$ comme limite, une survie de 3 semaines peut être estimée avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 85%. Egalement, avec une limite fixée avec un $PPI > 4$ une survie de 6 semaines est estimée avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 77%.

Une étude dirigée par Morita et al. (9) démontre que le PPI est plus fiable pour l'estimation d'un pronostic que l'opinion seule du médecin clinicien.

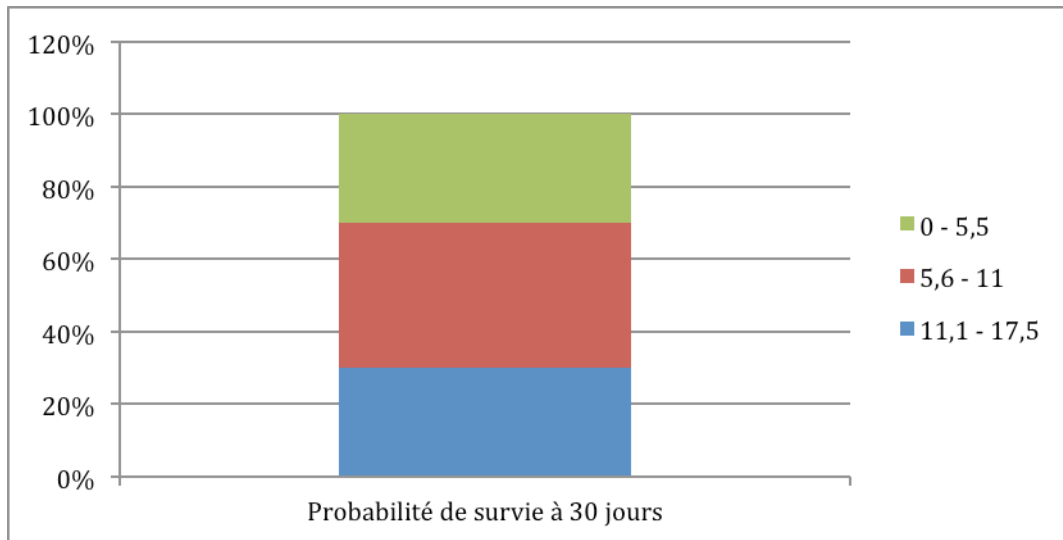
	Sensibilité	Spécificité
PPI>6 & Survie de 3 semaines	80%	85%
PPI> 4 & Survie de 6 semaines	80%	77%

1.1.5. 1999: Le Palliative Prognostic Score (PaP Score)

Il a été créé par l'équipe italienne de Pirovano M. et Maltoni M. (10) et se base sur plusieurs visions du pronostic. Les items sont cliniques (dyspnée, anorexie et KPS), biologiques (nombre total de globules blancs et pourcentage de lymphocytes) et contient un item de prédiction clinique de survie.

PaP Score et classification des patients en trois groupes de survie	
Dyspnée	
Non	0
Oui	1
Anorexie	
Non	0
Oui	1.5
Karnofsky Performance Status	
≥ 30	0
≤ 20	2.5
Prédiction clinique de survie (semaines)	
>12	0
11 - 12	2
9 – 10	2.5
7– 8	2.5
5– 6	4.5
3-4	6
1-2	8.5
Taux de Leucocytes total	
Normal (4.8-8.5)	0
Elevé (8.5-11)	0.5
Très Elevé (>11)	1.5
Taux de Lymphocytes	
Normal (20-40)	0
Diminué (12-19.9)	1
Très diminué(< 11.9)	2.5
Total	0 - 17.5

Dans cette étude, ce qui est confirmé par d'autres (11), les patients distingués en 3 groupes de survie selon leur score (somme des scores partiels), ont une probabilité de survie à 30 jours de plus de 70% pour un score de 0 à 5,5 (groupe A), de 30 à 70% pour un score de 5,6 à 11,0 (groupe B) et de moins de 30% pour un score de 11,1 à 17,5.



Groupes de survie	Score total	Pourcentage de survie estimé à 30 jours
A (178 patients)	0 - 5	≥ 70%
B (205 patients)	5.6 – 11.0	30 - 70%
C (136 patients)	11.1 – 17.5	≤ 30%

1.1.6. 2008 : Score de Barbot

Créé par deux équipes françaises de Niort et Poitiers, ce score est basé sur deux items cliniques (Karnofsky Performance Status et nombre de sites métastatiques) et deux items biologiques (albuminémie et taux de LDH) [assessing 2 months].

Score de BARBOT	Score partiel
Karnofsky index	
≥ 70%	0
40% à 60%	2
≤ 30%	4
Nombres de sites métastatiques	
0-1	0
≥ 2	2
Albuminémie (g/L)	
≥ 33	-3
24-33	0
< 24	3
LDH (UI/L)	
< 600	0
≥ 600	1

L'étude réalisée sur 177 patients en hospitalisation permet de distinguer trois groupes pronostiques :

- survie courte (< 2 mois, aucun patient n'ayant survécu plus de 4 mois)
- survie intermédiaire (25% était vivant à 4 mois)
- survie de plusieurs mois (80% était vivant à 4 mois).

	Taux de survie à 2 mois
Groupe A Score de 8 à 10	8,3% ± 4,6%
Groupe B Score de 4 à 7	42,7% ± 5,2%
Groupe C Score de 0 à 3	92,2% ± 3,8%

Cette étude a également permis de mettre en évidence une corrélation entre le désir des patients (attitude très invasive, moyennement invasive ou soins palliatifs) et leur survie. Les patients dont le souhait était une attitude palliative sont décédés dans les 2 mois.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Objectifs principal et secondaires

L'objectif principal est d'étudier les causes de discordance entre la survie réelle et la survie estimée par le score PRONOPALL.

L'objectif secondaire est d'extraire de l'analyse des dossiers discordants une nouvelle variable qui permettrait de corriger le score. Cette analyse de dossier nous permettra aussi d'appréhender les répercussions éthiques et thérapeutiques de l'utilisation d'un score en médecine et plus particulièrement en médecine palliative.

2.2. Méthode

2.2.1. Etude PRONOPALL

L'étude PRONOPALL est observationnelle prospective et multicentrique (interrégion Bretagne-Pays de La Loire : 23 centres) et a débuté en octobre 2009 pour prendre fin en novembre 2010.

La taille de l'échantillon est de 302 sujets inclus.

Les patients de plus de 18 ans, suivis pour un cancer, en situation palliative, en intention de traiter, ayant reçu ou pas une chimiothérapie antérieure, sans autre pathologie à pronostic létal, et ayant au moins l'un des trois critères suivants : PS \geq 2, espérance de vie estimée par l'oncologue inférieure à 6 mois, réfractaire au précédent régime de chimiothérapie, sont éligibles. Afin de pouvoir étudier des groupes de patients atteints de la même pathologie, il est décidé de sélectionner les patients porteurs de cancers en phase palliative non opérable d'origine bronchique, mammaire, colique, pancréatique, prostatique, ovarienne et rénale.

Les patients ont été recrutés dans des centres publics et privés des régions Bretagne et Pays de Loire (France). Le Comité de Protection des Personnes Ouest II- Angers a émis un avis favorable à cette étude de soins courants le 27/08/2009, une lettre d'information a été remise aux patients et ceux-ci ont signé un consentement éclairé.

La population étudiée est une population témoin selon le score Pronopall. Cette population témoin porte sur 4 critères selon l'article de Pierre Ingrand et Pascale Mussault : le

performance status (PS) , le nombre de sites métastatiques : (0, 1, 2 ou > 2), le taux de lactates déshydrogénases (LDH) (taux < 600 UI/l ou ≥ 600 UI/l), l'albuminémie (< 33 g/l ou ≥ 33 g/l) ; les dosages sont faits à l'inclusion.

Les données cliniques sont extraites du dossier médical. Les données biologiques sont issues d'un bilan sanguin antérieur ou à venir avec un écart maximal de 8 jours par rapport à l'inclusion. Les données suivantes ont été saisies : PS, type de cancer primitif, localisation des différents sites métastatiques, taux de LDH (en valeur absolue avec les normes), albuminémie (en valeur absolue avec les normes). La seule donnée subjective recueillie correspond à l'estimation faite par l'oncologue de la survie du patient à la date de l'inclusion (< 6 mois ou ≥ 6 mois).

Selon les résultats, le score est calculé de 0 à 10 de la manière suivante :

OMS	0-1	2-3	4	
points	0	2	4	Points/4
Nombre de sites métastatiques	0-1	≥ 2		
points	0	2		Points/2
Albuminémie (g/L)	≥ 33	<33		
points	0	3		Points/3
LDH (UI/L)	<600	≥600		
points	0	1		Points / 1
TOTAL				Points /10

Calcul du score PRONOPALL

En fonction du score total PRONOPALL, on distingue 3 catégories de pronostics basées sur l'étude princeps (1):

Groupe C = 0 à 3 : bon pronostic

Groupe B = 4 à 7 : pronostic intermédiaire

Groupe A = 8 à 10 : mauvais pronostic

2.2.2. Etude des cas discordants

Pour cette étude, le critère de jugement principal est la discordance entre la survie estimée par le score pronostique et la survie réelle des patients.

L'analyse comprend tous les patients dont la survie réelle est discordante par rapport aux prédictions de survie du score PRONOPALL. Il s'agit donc d'une étude rétrospective sur 265 patients (les 302 sujets de l'étude PRONOPALL ne présentaient pas tous des données exploitables).

Le calcul de la survie réelle a été établi entre la date de calcul du score pronostique (date d'inclusion) et la date de décès.

L'étude a consisté en une analyse des dossiers cliniques des cas discordants. Ces dossiers ont été numérotés selon leur appartenance au groupe A ou C et leur rang d'analyse. Par exemple, un dossier appartenant au groupe A mais avec une survie meilleure, analysé en troisième position sera nommé A03.

Concernant les observations relatives aux consultations de suivi pour la maladie cancéreuse et aux éventuelles hospitalisations inhérentes à leur maladie (compte-rendus d'hospitalisation, courriers, observations de consultation...), tous les dossiers excepté un, ont été analysés sur site au niveau du centre à l'origine de l'inclusion pour éviter le transfert de données par un tiers et donc la perte d'informations. Il en est de même pour l'albuminémie et le taux de LDH.

Les données ont été recueillies et analysées grâce à la méthode de KAPLAN-MEIER pour estimer les probabilités de survie dans le temps lors de la première partie de l'étude.

3. RESULTATS

3.1. Etude PRONOPALL

3.1.1. Description de la population

58,87% de la population de l'étude est composée de femmes.

L'âge est inférieur ou égal à 75 ans pour la majorité (76,23%) des patients.

79,62% sont des patients inclus en consultation, les autres sont des patients inclus en hospitalisation.

23 centres sont responsables des inclusions dont 1 centre qui concentre plus de 50% des inclusions.

Les localisations cancéreuses sont le sein (29,43%), le colon/rectum (27,92%), le poumon (12,83%), l'ovaire (10,94%), le pancréas (10,57%), la prostate (6,04%) et le rein (2,26%).

98 % des patients inclus sont porteurs de maladie cancéreuse métastatique (soit 260 patients).

Trois groupes sont définis en fonction du score PRONOPALL à l'inclusion :

- 21 patients appartiennent au groupe A (score PRONOPALL compris entre 8 et 10 inclus) soit 7,92%.
- 113 patients appartiennent au groupe B (score PRONOPALL compris entre 4 et 7 inclus) soit 42,65%.
- 131 patients appartiennent au groupe C (score PRONOPALL compris entre 0 et 3 inclus) soit 49,43%.

3.1.2. Analyse de la survie

3.1.2.1. Groupe A soit 21 patients :

La médiane de survie pour le groupe A est de 35 [14 ; 56] jours

Le pourcentage de survie à 2 mois est de 23,8±9.3%.

3.1.2.2. Groupe B soit 113 patients :

La médiane de survie pour le groupe B est de 78 [71 ; 113] jours.

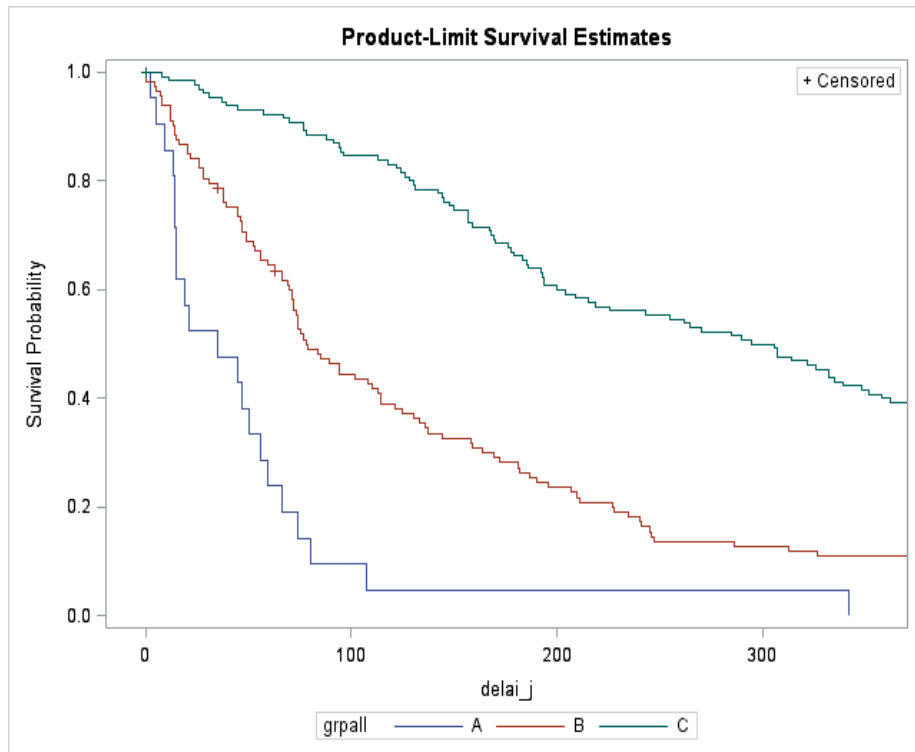
A deux mois, 64.4±4.5% des patients sont vivants.

3.1.2.3. Groupe C soit 131 patients :

La médiane de survie pour le groupe C est de 301 [209±348] jours.

92.3±2.3% des patients du groupe C sont vivants 2 mois après leur inclusion.

Les différences de survie sont statistiquement significatives ($p < 0,0001$).



3.2. Etude des dossiers discordants

14 dossiers parmi les 265 étudiés ont été considérés comme discordants. C'est à dire que parmi la population incluse seulement 14 cas avaient une survie réelle différente de celle attendue d'après le score. 9 patients avaient une survie réelle supérieure à celle estimée et 5 patients avaient une survie réelle inférieure à celle estimée.

3.2.1. Groupe de patients dont la survie a été sous-estimée par le score PRONOPALL

Tableau des cas où la survie est sous-estimée par le score PRONOPALL

	Sexe	Age	Survie réelle en jours	Survie estimée par l'oncologue	Score PRONOPALL
Cas A01	F	59 ans	74 jours	< 6 mois	9
Cas A02	F	58 ans	333 jours	< 6 mois	8
Cas A03	F	71 ans	70 jours	< 6 mois	8
Cas A04	F	51 ans	70 jours	> 6 mois	8
Cas A05	F	51 ans	65 jours	> 6 mois	8

3.2.1.1. Cas A01 :

La patiente était atteinte d'un adénocarcinome du colon diagnostiqué en 2009 d'emblée métastatique. Elle a été incluse le 11/05/2010 à l'âge de 59 ans. Son décès est survenu 74 jours après l'inclusion.

Le score PRONOPALL était à 9.

L'estimation de sa survie par l'oncologue était de moins de six mois.

	ECOG	Nombre de sites métastatiques	Albuminémie (g/l)	LDH (UI/l)
Valeurs	4	2	30	409
Score PRONOPALL	4	2	3	0

A l'analyse du dossier :

L' ECOG était noté à 4, il était écrit sur l'observation de la consultation d'inclusion (le 07/05/2010) : « alitée depuis 4 jours, tient à peine debout ». Il était noté à 2 aux consultations des 22/06/10 et 05/07/10 sans autre commentaire.

Le nombre de sites métastatiques était de deux d'emblée (pulmonaire et hépatique).

Albuminémie et LDH :

	20/03/10	07/05/10	02/07/10
Albuminémie (g/l)	34	30	24
LDH (UI/l)	294	409	686

3.2.1.2. Cas A02

La patiente était atteinte d'un adénocarcinome du colon diagnostiqué en 2007.

Elle avait 58 ans à l'inclusion (le 14/10/09) et son décès est survenu 11 mois après l'inclusion.

L'oncologue estimait sa survie à moins de six mois.

Le score PRONOPALL était à 8.

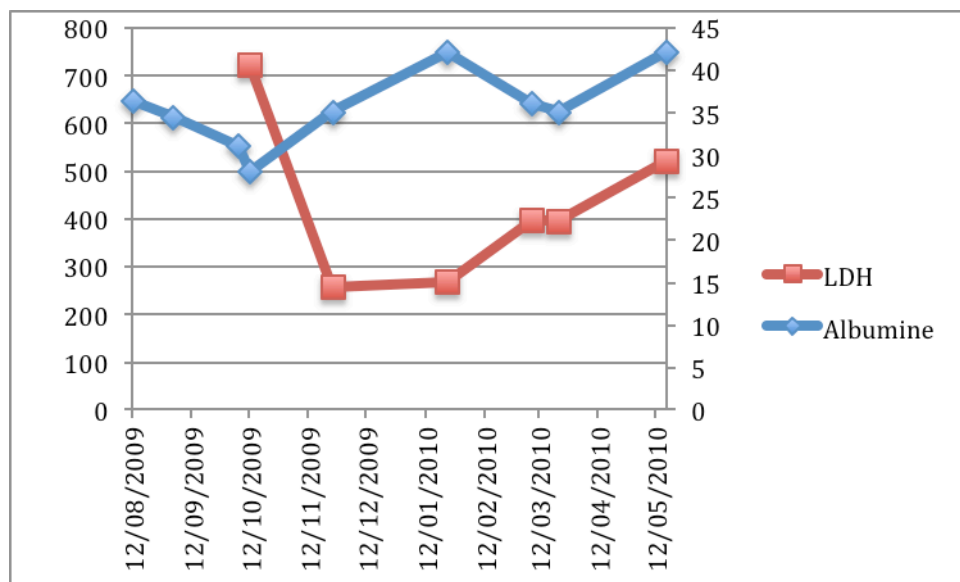
	ECOG	Nombre Métastase	Albuminémie	LDH
	2	>2	28	720
Score PRONOPALL	2	2	3	1

A l'analyse du dossier :

Concernant l' ECOG : il était noté à 2 le 14/10/09 (jour de l'inclusion) puis 1 aux consultations de surveillance carcinologique suivantes (les 29/10/09, 16/11/09, 26/11/09). On a noté que sur l'observation il était précisé que la patiente dans « un contexte psychologique difficile, anorexie mentale » en raison de problèmes familiaux.

Sur le plan du nombre de sites métastatiques : les comptes rendus d'imagerie mettaient en évidence la présence de métastases pulmonaires et hépatiques d'emblée sans plus d'évolutivité en 2009 à l'inclusion.

L'albuminémie et les LDH : les cinétiques de l'albuminémie et du taux de LDH sont représentées sur le graphique suivant



A noter, la patiente avait bénéficié après son inclusion dans PRONOPALL d'une 4^e ligne de chimiothérapie.

3.2.1.3. Cas A03

La patiente présentait un cancer ovarien (adénocarcinome ovarien gauche) diagnostiqué en 2009.

Elle avait 71 ans lors de l'inclusion et son décès est survenu 70 jours après celle-ci.

L'oncologue estimait sa survie à l'inclusion inférieure à six mois.

Le score PRONOPALL était à 8.

	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	3	>2	28	761
Score PRONOPALL	2	2	3	1

A l'analyse du dossier :

L'ECOG était noté 2-3 « selon les jours », pas d'autres renseignements.

Pour le nombre de sites métastatiques : la relecture des comptes rendus d'imagerie a montré des localisations secondaires pulmonaires, hépatiques et une carcinose péritonéale. Donc nombre de sites métastatiques supérieurs à 2.

Albumine :

12/04/2010	04/05/2010	06/07/2010
28	25	26,7

LDH : Un seul dosage de LDH est présent parmi l'historique de toutes les données biologiques.

12 /04/2010
761

Elle a bénéficié d'une troisième ligne de chimiothérapie par Hycamtin hebdomadaire depuis avril 2010 (1 :TAXOL CARBOPLATINE chimio néoadjuvante, 2 :CAELYX). La dernière cure a été administrée fin juillet 2010 soit 1 semaine avant son décès.

La patiente est décédée au Centre Hospitalier de Mamers « pendant son sommeil » la nuit de son arrivée.

3.2.1.4. Cas A04

La patiente présentait un carcinome canalaire infiltrant du sein gauche (diagnostiqué en 2005)

La patiente avait 51 ans à l'inclusion et son décès est survenu 70 jours après celle-ci.

A l'inclusion, l'estimation de sa survie était de plus de six mois par l'oncologue.

Le score PRONOPALL était à 8.

	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	2	>2	28	705
Score PRONOPALL	2	2	3	1

L'ECOG : était noté à 2-3 sans commentaires sur l'observation médicale à l'inclusion.

Il était noté à 2 le 22/02/10 (vue en hospitalisation pour débiter la chimiothérapie)

Nombre de sites métastatiques : La relecture des comptes rendus d'imagerie a montré la présence de plusieurs sites métastatiques (os, poumon, surrénale +/- foie) soit un total supérieur à deux sites.

Pour l'Albuminémie et les LDH:

	27/10/09	11/01/10	05/02/10	20/02/10	01/03/10	16/03/10
Alb	38,2		28,4		25	35,7
LDH	692	384	705	614	504	528

3.2.1.5. Cas A05 :

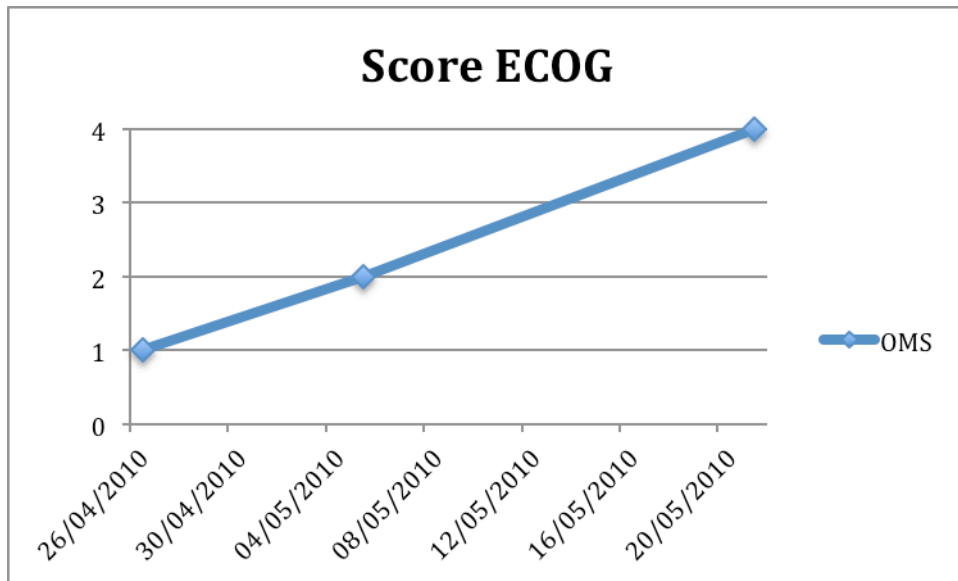
La patiente était atteinte d'un cancer (canaire infiltrant) du sein droit diagnostiqué en 2005. La patiente avait 51 ans à l'inclusion (le 05/05/10) et son décès est survenu 65 jours après son inclusion.

L'oncologue estimait sa survie à plus de six mois à l'inclusion.

Le score PRONOPALL était à 8.

	Score ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	2	2	32	2353
Score PRONOPALL	2	2	3	1

L'ECOG : était noté 2 le 05/05/10 (jour de l'inclusion) sans plus de détails sur l'observation médicale (il était noté 1 le 26/4/10 et 4 le 21/05/10).



Sites métastatiques : les comptes rendus des imageries réalisées avant inclusion décrivaient des ganglions coeliaques, médiastinaux et une localisation secondaire hépatique. Soit deux sites métastatiques au minimum.

Albuminémie :

	12/04/10	05/05/10	21/05/10
Alb	39	32	22
CRP			269

LDH :

05/05	21/05
2353	832

La patiente était en troisième ligne de chimiothérapie depuis Avril 2010.

Elle a été hospitalisée au décours d'une cure de chimiothérapie du 21/05/10 au 11/06/10 pour une pneumopathie.

Elle est décédée en juillet 2010 (déclin dès qu'elle a su qu'un rapprochement de sa famille était possible, son décès a eu lieu à proximité de son entourage).

3.2.2. Groupe de patients dont la survie a été surestimée par le score PRONOPALL

Tableau des cas où la survie est surestimée par le score PRONOPALL

	Sexe	Age	Survie réelle	Espérance de vie estimée par l'oncologue	PRONOPALL
Cas C01	F	72 ans	27 jours	< 6 mois	2
Cas C02	M	53 ans	10 jours	< 6 mois	2
Cas C03	M	62 ans	45 jours	< 6 mois	2
Cas C04	M	63 ans	56 jours	< 6 mois	2
Cas C05	M	57 ans	31 jours	< 6 mois	3
Cas C06	M	58 ans	35 jours	< 6 mois	2
Cas C07	F	57 ans	24 jours	< 6 mois	2
Cas C08	M	81 ans	38 jours	> 6 mois	3
Cas C09	F	48 ans	37 jours	< 6 mois	3

3.2.2.1. Cas C01:

La patiente était atteinte d'un cancer du colon diagnostiqué en 2009.

Elle avait 72 ans à l'inclusion.

Son décès est survenu 27 jours après l'inclusion.

Son espérance de vie était estimée à moins de 6 mois selon son oncologue.

Le score PRONOPALL était à 2.

	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	2	1	36	523
Score PRONOPALL	2	0	0	0

L'ECOG à l'inclusion était noté à 2 à l'inclusion, la patiente a été hospitalisée 10 jours après avec un ECOG à 3-4 où le motif d'hospitalisation était l'occlusion.

Les sites métastatiques : les différentes imageries réalisées avant ou au moment de l'inclusion montraient des localisation métastatiques au niveau hépatique, péritonéal et des ganglions lombo-aortiques, soit plus au moins deux sites métastatiques.

Albuminémie : elle était de 36g/L le 20/01/10 et 41,7 g/L le 5/02/10 : pas d'antécédent retrouvée sur les autres bilans biologiques et il existait un contexte de déshydratation (occlusion avec « vomissements et intolérance digestive »).

LDH : 523 le 26/01/10 (à l'inclusion) et 618 le 5/2/10

Finalement, la patiente est décédée le 21/02/10 d'un sepsis à enterococcus faecalis

3.2.2.2. Cas C02

Le patient était atteint d'un cancer pancréatique, diagnostiqué en 2009.

Il avait 53 ans à l'inclusion,

Son décès est survenu 10 jours après l'inclusion.

Score PRONOPALL était à 2.

L'espérance de vie estimée par l'oncologie était inférieure à 6 mois.

	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	2	1	33	500
Score PRONOPALL	2	0	0	0

L'ECOG était à 2 (le 24/11/09) sans plus de précisions sur l'observation médicale. Ce même score a été retrouvé à 4 le 3/12/09.

Concernant les sites métastatiques: il est noté un seul site métastatique sur le formulaire d'inclusion. Sur un scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien précédant l'inclusion, les images confirmaient l'existence de métastases hépatiques et d'adénopathies coeliaques et lombo-aortiques. Soit au minimum deux sites métastatiques.

Concernant les dosages biologiques sanguins d'albumine et de LDH:

	24/11/09	03/12/09
Albumine	33	30
LDH	500	4814

Le patient a été hospitalisé le 03 décembre 2009 (au décours de son Hospitalisation de jour pour réalisation de sa première cure dans le cadre de la première ligne de chimiothérapie) devant l'aggravation de l'hépatomégalie et le début de troubles de la conscience.

Il est décédé suite à une insuffisance rénale aigue majeure anurique avec hyperkaliémie (Kaliémie=8,2) sur probable compression des voies urinaires.

3.2.2.3. Cas C03

Le patient était atteint d'un adénocarcinome neuro endocrine bronchique.

Il avait de 62 ans à l'inclusion

Son décès est survenu 45 jours après inclusion.

Son oncologue référent a estimé son espérance de vie < 6mois.

Le score PRONOPALL était à 2.

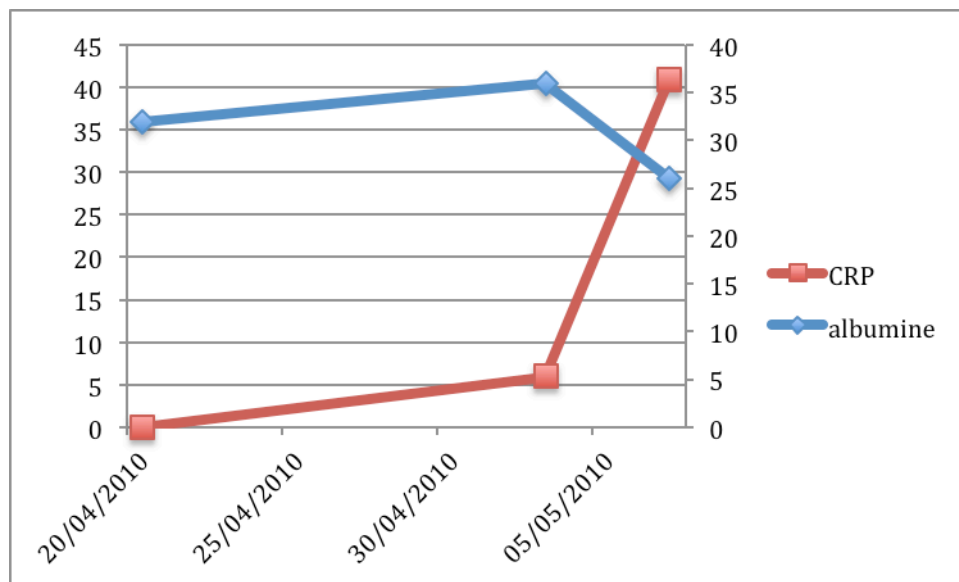
	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	1	>2	36	388
Score PRONOPALL	0	2	0	0

L' ECOG noté sur l'observation médicale était de 1 le 3/5/10 et 4 le 7/5/10

Sites métastatiques : sur l'imagerie on distingue des localisations secondaires osseuses, surrénalienne avec un doute sur le foie soit un nombre au minimum de 2 sites métastatiques atteints soit un score PRONOPALL pour cet idem de 2 (cf tableau ci dessus).

Albumine & LDH :

	20/04/10	03/05/10	03/05/2010
Albumine	32	36 (CRP=6)	26 (CRP=41)
LDH	219	388	337



Le patient a été hospitalisé du 07/05 au 18/05/10 pour un contrôle de ses douleurs métastatiques osseuses et de sa dyspnée.

Il était sorti en hospitalisation a domicile où il est décédé le 18/06/10.

La troisième ligne de chimiothérapie avait été débutée en juin 2010.

3.2.2.4. Cas C04

Le patient était atteint d'un adénocarcinome bronchique diagnostiqué en 2009.

Il avait 63 ans à l'inclusion et son décès est survenu 56 jours après celle ci.

L'espérance de vie estimée par l'oncologue à l'inclusion était de moins de six mois.

Le score PRONOPALL était à 2.

	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	2	1	35	466
Score PRONOPALL	2	0	0	0

L' ECOG était noté à 2 le 11/02/2010 (date de l'inclusion) sans renseignements complémentaires dans l'observation médicale hormis « AEG ».

Sites métastatiques : sur la fiche d'inclusion était noté une seule localisation métastatique. En reprenant les comptes rendus d'imagerie (TDM du 5/1/10) on a pu constater la présence de localisation secondaires osseuses de façon indiscutable avec un doute sur des localisations surrénale et hépatiques.

Albuminémie :

12/02/2010	06/03/10
35	24

LDH :

05/01/10	12/02/10	06/03/10
375	466	729

Le patient a reçu sa deuxième cure de chimiothérapie de deuxième ligne le 02/04/10.

Il est décédé d'un choc septique dans un service d'urgences le 9/4/10.

3.2.2.5. Cas C05

Le patient présentait un adénocarcinome bronchique diagnostiqué en 2009.

Il avait 57 ans à l'inclusion et est décédé 31 jours après l'inclusion.

L'espérance de vie estimée par l'oncologue était de moins de six mois.

Le score PRONOPALL était à 3.

	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	3	1	36	729
Score PRONOPALL	2	0	0	1

Le score ECOG était noté à 3-4, « dit passer ses journées au fauteuil » avec « syndrome dépressif » sans éléments supplémentaires sur l'observation médicale.

Les sites métastatiques : un site métastatique était reporté sur le formulaire d'inclusion. Les imageries précédant les inclusions ont montré qu'il existait des localisations pulmonaires et osseuses avec un doute sur des localisations hépatiques.

Albuminémie :

28/05/10	04/06/10
36	26

LDH :

Date	20 /11/09	30/01/10	28/05/10	04/06/10
LDH	309	459	729	843

Le patient était en cours de traitement de deuxième ligne (arrêt de toute chimiothérapie 3 jours avant le décès).

Il est décédé d'une détresse respiratoire aiguë sur une lymphangite carcinomateuse pulmonaire.

3.2.2.6. Cas C06 :

Le patient présentait un adénocarcinome bronchique non a petites cellules diagnostiqué en 2008.

Il avait 58 ans à l'inclusion et son décès est survenu 35 jours après l'inclusion .

L'oncologue estimait à l'inclusion sa survie à moins de six mois.

Le score PRONOPALL était à 2.

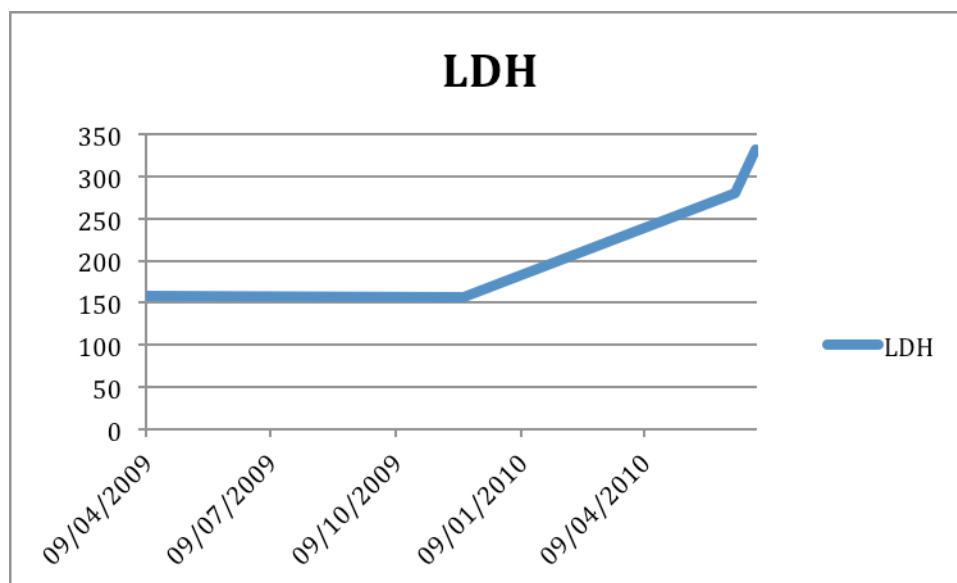
	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	2	1	40	280
Score PRONOPALL	2	0	0	0

L'ECOG était noté à 2 le 14/06/10 et à 3 le 29/06/10

Sites métastatiques : l'analyse des données iconographiques a permis de retrouver une localisation pulmonaire avec un doute sur une localisation osseuse secondaire.

Albuminémie : le bilan biologique du 14/06/10 notait une albuminémie à 40 contre 33 le 30/06 /10.

LDH:



La troisième ligne de traitement chimiothérapique a été débutée en mai 2010.

Le patient est décédé en dehors du centre d'inclusion, il n'y avait pas de courrier pouvant indiquer l'origine du décès .

3.2.2.7. Cas C07 :

La patiente était atteinte par un cancer du sein G diagnostiqué en 2006, elle avait 57 ans à l'inclusion. Son décès est survenu 24 jours après inclusion (08/01/2010).

Son espérance de vie estimée par l'oncologue était inférieure à 6 mois.

Son score PRONOPALL était à 2.

	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	1	>2	38	438
Score PRONOPALL	0	2	0	0

L'ECOG : noté 1 le 15/12/09 sans plus de précisions dans l'observation médicale, de même ECOG noté à 1 le 09/12/09 lors d'une consultation de suivi.

Sites métastatiques :

Les comptes rendus des imageries réalisées ont montré des localisations secondaires osseuses, pulmonaires, hépatiques et cutanées.

Albuminémie : Un seul bilan biologique a été retrouvé avec une albuminémie à 38g/L sans antécédents.

LDH : 438 à l'inclusion mais on retrouvait un bilan hépatique très perturbé (ASAT= 5N, ALAT=10N GGT=30N, PAL=2,5N)

La patiente a reçu une sixième ligne de chimiothérapie en décembre 2009, sur l'observation médicale de consultation préchimiothérapie, on a noté l'inscription : « demandeuse++ »

La patiente est notée décédée sans courrier retrouvé dans le dossier, donc sans pouvoir expliquer la cause de son décès.

3.2.2.8. Cas C08 :

Le patient était atteint d'un adénocarcinome de prostate (diagnostiqué en 2005) et était âgé de 81 ans à l'inclusion.

Son décès est survenu 38 jours après l'inclusion.

L'espérance de vie était estimée à plus de 6 mois à l'inclusion par l'oncologue.

Le score PRONOPALL était à 3.

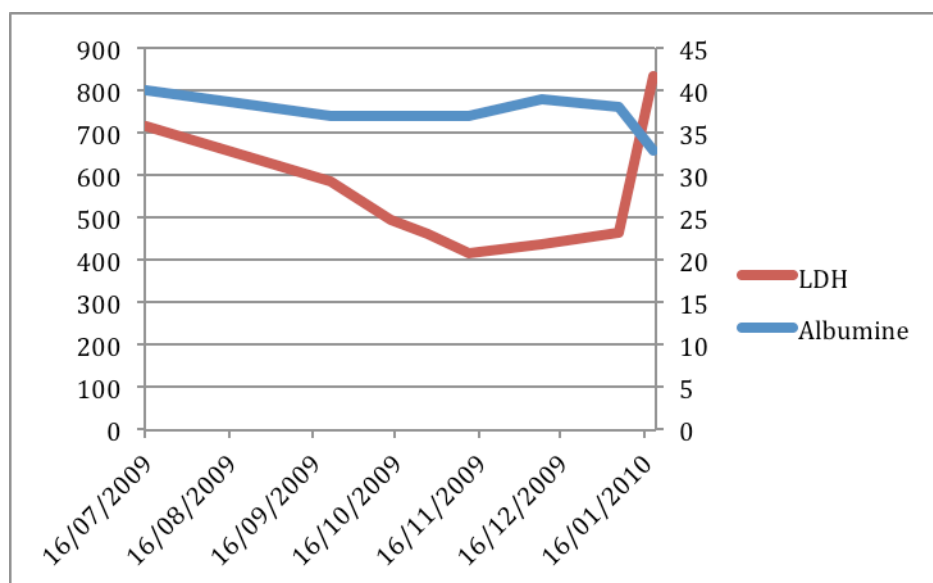
	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	1	2	33	834
Score PRONOPALL	0	2	0	1

L'ECOG était noté : 1-2 , « conserve des activités : jardine, bricole mais sa femme dit qu'il est fatigué ++ » dans l'observation du dossier médical de consultation.

Nombre de sites métastatiques : Une infiltration osseuse métastatique diffuse ainsi que des adénopathies sous hilaire rénale gauche et inter aortocaves ont été retrouvées sur les imageries.

Albuminémie & LDH :

	16/07/09	22/09/09	14/10/09	28/10/09	12/11/09	09/12/09	06/01/10	19/01/10
Albuminémie	40	37			37	39	38	32,9
LDH	715	587	495	461	415	439	464	834
PSA					4192	4160	6166	



Le patient a reçu une troisième ligne de chimiothérapie sous forme per os (une seule prise le jour de l'inclusion).

Il a été hospitalisé pour insuffisance rénale aigue sur un sepsis grave dont il est décédé 38 jours après l'inclusion..

3.2.2.9. Cas C09 :

La patiente était atteinte d'un cancer du sein gauche canalaire infiltrant diagnostiqué en 2000.

Elle avait 48 ans à l'inclusion et son décès est survenu 37 jours après l'inclusion.

L'oncologue avait estimée son espérance de vie à moins de 6 mois.

Le score PRONOPALL était à 3.

	ECOG	Sites métastatiques	Albuminémie	LDH
	1	>2	34	1780
Score PRONOPALL	0	2	0	1

ECOG : 1 le 06/10/10

3 le 26/10/10

4 le 9/11/10 était noté sur l'observation médicale « ne se lève plus »

Nombre de sites métastatiques : Les comptes rendus des iconographies mettaient en évidence des localisations secondaires hépatiques, cérébrales et osseuses.

Albuminémie et LDH : seules les données à l'inclusion ont pu être retrouvées : les examens biologiques ne sont pas gardés par les oncologues de ce centre, mais par les patients eux-mêmes. Il n'y avait donc pas de possibilité de les retrouver dans les archives du dossier...

La patiente a bénéficié d'une 6^e ligne de chimiothérapie Cure 1 le 6 /10/10 et Cure 2 le 27/10/10 (dernière cure avant son décès)

Le décès est survenu dans un contexte d'hypertension intracrânienne (progression des métastases cérébrales).

4. DISCUSSION

4.1. Analyse critique des méthodes

4.1.1. Etude PRONOPALL

L'étude multicentrique est constituée de patients issus de 23 centres de Bretagne et Pays de La Loire. Parmi ces 23 centres, un est à l'origine de plus de 50% des inclusions de patients, ce qui peut constituer un biais de sélection.

L'étude PRONOPALL a été réalisée entre octobre 2009 et novembre 2010 sur 302 sujets et bénéficie d'un recul assez important pour permettre de connaître les patients dont les données à l'inclusion ne sont pas complètes. Ainsi, 265 présentaient des données exploitables, 37 sujets ont été exclus malgré nos efforts pour compléter les données. Nous bénéficions donc d'un échantillon de 265 patients, ce qui est comparable avec les échantillons des autres études de score ^{6,8}.

Nous avons étudié les données exploitables des 265 patients de façon quantitative ce qui nous a permis d'obtenir 14 cas considérés comme des erreurs de score.

Dans ce cas, la méthode quantitative était la plus adaptée pour traiter l'ensemble des données du score PRONOPALL au vu de la quantité importante d'informations :

- 265 patients
- 4 items pour chaque patient (ECOG, nombre de sites métastatiques, LDH, albumine)

Les critères d'inclusion étaient :

- ECOG \geq 2
- Espérance de vie estimée par l'oncologue < 6 mois
- Progression pendant la ligne thérapeutique précédente

On le voit, un des critères nécessaires à l'inclusion consistait en une survie estimée par l'oncologue de moins de 6 mois. Bien qu'il s'agisse d'un critère subjectif, il était intéressant de pouvoir évaluer les discordances entre la survie estimée par l'oncologue et les survies réelles des patients.

4.1.2. Etude des cas discordants

Par la suite, nous avons utilisé la méthode descriptive de série de cas afin d'analyser chaque dossier clinique de chaque patient dont la survie réelle différait de celle estimée par le score. Cette méthode nous a permis de reprendre à l'intérieur de chaque dossier clinique l'ensemble des items du score et de les comparer avec ceux déclarés à l'inclusion.

Les erreurs du score sont constituées d'un faible nombre de cas (14 au total) issus de l'analyse statistique du score PRONOPALL, les résultats ne peuvent donc être généralisés en dehors du score.

Il existe des limites dans l'accès aux données car tous les dossiers cliniques consultés ne sont pas informatisés. L'analyse descriptive est basée sur les données du dossier clinique, dossier manuscrit où les données sont parfois impossibles à lire ou incomplètes. Plusieurs fois, il a été difficile de relire les notes des médecins. Les données sont peu nombreuses, peu fournies juste nécessaire au clinicien pour se remémorer les données d'une consultation à l'autre et pas adaptées pour une relecture à posteriori par quelqu'un qui ne connaît pas le patient.

De plus dans deux centres parmi les quatre concernés concernés par l'analyse descriptive, il manque des données.

Cas C09 : les données biologiques sont impossibles à récupérer. En effet, dans ce centre, les patients réalisaient les dosages biologiques en ambulatoire et gardaient vers eux les résultats sans que ceux ci (hormis ceux nécessaires à l'inclusion) soient repris dans le dossier clinique.

Un autre biais provient de la nature de l'analyse rétrospective puisqu'il nous est impossible de juger de l'ECOG ou de réaliser nous même l'examen clinique du patient concerné.

4.2. Interprétation des résultats

4.2.1. Les erreurs du score :

L'analyse des dossiers discordants montre que :

- La moyenne des survies que le score PRONOPALL a sous estimé est de 122 jours [65 ;333].
- La moyenne des survies que le score PRONOPALL a surestimé est de 33,67 jours [10 ;56]

Deux situations se distinguent (une situation dans chaque groupe) par une différence majeure entre survie estimée et survie réelle :

Pour le groupe A : le cas A02 (patiente de 58 ans, adénocarcinome colique, survie 11 mois, score PRONOPALL à 8) fait partie du groupe de survie pronostiquée à 35 jours et a en fait une survie réelle de onze mois.

Pour le groupe C : le cas C02 (patient de 53 ans, cancer de pancréas et prostate, survie 10 jours), score PRONOPALL à 2) où la survie est de dix jours contre une survie pronostiquée à 301 jours.

4.2.1.1. L'ECOG : 5 erreurs

Pour rappel, la correspondance entre l'ECOG au sein du score PRONOPALL est la suivante :

ECOG	0-1	2-3	4
Score partiel PRONOPALL	0	2	4

Cas A01 (Patiente de 59 ans, adénocarcinome du colon, survie 74 jours après inclusion, score PRONOPALL à 9) :

L'ECOG est noté à 4 (« alitée depuis 4 jours, tient à peine debout ») le jour de la consultation et de l'inclusion le 11/05/10. Cette même patiente est revue pour son suivi le 22/06/10 et son score ECOG est alors quantifié à 2 sans plus de précision. Lors de son inclusion dans l'étude PRONOPALL, l'ECOG a donc été considéré comme étant égal à 4 alors qu'un peu plus d'un mois plus tard, l'ECOG était de 2 : soit un score partiel à 2. Le score PRONOPALL corrigé est de 7 : groupe de survie intermédiaire.

Cas A02 (Patiente de 58 ans, adénocarcinome du colon, survie 11 mois après inclusion, score PRONOPALL à 8) :

L'ECOG est noté à 2 le 14/10/09 puis 1 aux consultations de surveillance carcinologiques suivantes (les 29/10,16/11 et 26/11/09). Dans l'observation on a noté que le « contexte psychologique [était] difficile, anorexie mentale ». L'ECOG à 1 correspond à un score partiel de 0. Le score PRONOPALL corrigé est de 6 : groupe de survie intermédiaire.

Inversement, pour **le cas C03** (Patient de 62 ans, adénocarcinome neuro endocrine bronchique, survie 45 jours après inclusion, score PRONOPALL à 2), **le cas C02** (Patient de 53 ans, cancer pancréatique, survie 10 jours après inclusion, score PRONOPALL à 2)

et **le cas C01** (Patiente de 72 ans, cancer du colon, survie 27 jours après inclusion, score PRONOPALL à 2), l'ECOG à l'inclusion est différent de celui retrouvé quelques jours plus tard lors de l'entrée en hospitalisation des patients.

Nous sommes donc confrontés à deux problèmes :

- La seconde estimation de l'ECOG est faite par un médecin différent de celui à l'origine de l'inclusion lors des hospitalisations. Ce qui peut laisser penser que l'ECOG est variable selon le médecin qui le quantifie ; or selon différentes études notamment celle de Conill C. et Al. ²⁰, l'ECOG est prouvé reproductible quelque soit le médecin qui l'utilise.

- La cotation de l'ECOG intervient lors d'une consultation où l'oncologue doit estimer et avoir une appréciation globale de l'état général du patient en vingt minutes maximum.

Ce qui n'est pas forcément représentatif de l'état général global du patient à cette période.

Vus en consultation, l'état général des patients et surtout leurs ECOG peuvent être sur ou sous évalués comme c'est le cas pour 4 patients sur 14 dans cette étude. A la différence de l'évaluation en hospitalisation ou le score peut être estimé sur plusieurs jours, en consultation, il paraît plus difficile d'avoir une approche aussi entière de l'état général global du patient.

Comme dans l'étude de Bruce Shadbolt, Jane Barresi, et Paul Craft ²¹, l'utilisation d'un état des lieux du bien être du patient évalué par le patient lui même au moment de la consultation pourrait permettre de préciser le pronostic. Ainsi, l'ajout au critère ECOG d'un critère de bien être global du patient lui-même vis a vis de sa maladie pourrait être un moyen d'éviter les erreurs de pronostic en tous cas en ce qui concerne celles qui reposent sur une discordance ECOG. Des études supplémentaires méritent d'être réalisées à ce sujet.

Cas discordants avec erreurs sur l'ECOG

ECOG	PRONOPALL	PRONOPALL corrigé
A01	9	7
A02	8	6
CO1	2	4
C02	2	4
C03	2	6

4.2.1.2. Nombre de sites métastatiques : 3 erreurs

Nous rappelons la cotation du score PRONOPALL en fonction du nombre de sites métastatiques :

Sites métastatiques	0 ou 1	≥ 2
Score partiel PRONOPALL	0	2

3 cas cliniques se distinguent parmi 14 dossiers. Il existe une discordance entre l'étude du dossier et des comptes rendus iconographiques, et la cotation du nombre de sites métastatiques notée par l'oncologue à l'origine de l'inclusion.

Cas C05 (Patient de 57 ans, adénocarcinome bronchique, survie 31 jours après inclusion, score PRONOPALL à 3) :

Le nombre de métastases notées à l'inclusion est de 1. Or, en reprenant les comptes rendus des imageries, il existe des métastases pulmonaires mais aussi osseuses avec un doute sur le foie, soit 2 sites métastatiques retrouvés (2 points) au lieu d'un seul site métastatique (soit 0 point). D'où un score PRONOPALL corrigé égal à 5 : groupe de survie intermédiaire.

Cas C02 (Patient de 53 ans, cancer de pancréas, survie 10 jours, score PRONOPALL à 2) :

Le nombre de métastases notées sur le dossier d'inclusion est de 1. En reprenant les comptes rendus d'imagerie, nous notons la présence de métastases hépatiques avec des adénopathies coeliaques, lomboaortiques et iliaques. Ces sites peuvent être interprétés comme d'autres sites métastatiques selon les médecins, soit un nombre de sites métastatiques ≥ 2 soit 2 points pour le score partiel. Le score PRONOPALL corrigé est de 4 : groupe de survie intermédiaire.

Cas C01 (Patiente de 72 ans, cancer colique, survie 27 jours, score PRONOPALL à 2) :

A l'inclusion, il est noté une métastase (soit un score intermédiaire de 0). Les comptes rendus de scanner mettent en évidence la présence de métastases hépatiques, péritonéales et des ganglions lomboaortiques. Ce qui équivaut à au moins deux sites métastatiques soit un score intermédiaire PRONOPALL de 2 et donc a un score PRONOPALL corrigé de 4: groupe de survie intermédiaire.

Ainsi, concernant le nombre de sites métastatiques, il s'agit donc avant tout d'erreurs liées à des différences d'interprétations des comptes rendus d'imagerie.

Cas discordants avec erreurs sur le nombre de sites métastatiques

Nombre de sites métastatiques	PRONOPALL	PRONOPALL corrigé
C05	3	5
C02	2	4
C01	2	4

4.2.1.3. Albuminémie : 3 erreurs

Pour mémoire le score Albuminémie selon le score PRONOPALL est défini comme suit:

Albuminémie	≥ 33 g/l	< 33 g/l
Score partiel PRONOPALL	3	0

Plusieurs cas se présentent à l'analyse des résultats :

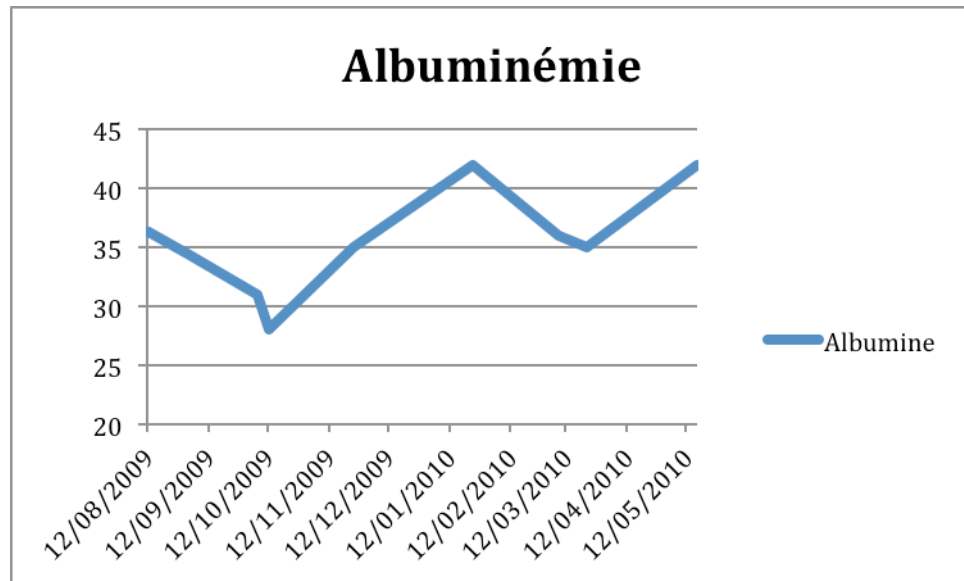
Cas C08 (patient de 81 ans, adénocarcinome de prostate, survie 38 jours, score PRONOPALL à 3) :

Sur le formulaire d'inclusion, l'albuminémie est notée ≥ 33 g/l. En reprenant les comptes rendus des dosages biologiques, on note que l'Albuminémie ayant servi à l'inclusion est de 32,9g/l soit un score intermédiaire de 3 et donc un score PRONOPALL corrigé à 6 : groupe de survie intermédiaire.

Cas A02 (patiente de 58 ans, adénocarcinome colique, survie 11 mois, score PRONOPALL à 8):

L'albuminémie comme on le voit sur le graphique est à son nadir le 12/10/2009 (dosage qui a servi à l'inclusion). L'albuminémie est diminuée à 28g/l. Or, l'exploitation du dossier montre que pour cette patiente il existe un contexte d'anorexie mentale noté sur l'observation médicale. L'hypoalbuminémie ne peut donc pas être seulement expliquée par une origine endogène inflammatoire due à l'hypercatabolisme mais il existe aussi dans cette hypoalbuminémie une part exogène par insuffisance d'apport protéique. Le score PRONOPALL de la patiente est de 8. Trois points ont été attribués parce que l'albuminémie était inférieure à 33g/l le jour de l'inclusion (27g/l). Comme nous pouvons le voir sur la courbe ci dessous, si l'albuminémie prise en compte avait été celle d'un mois avant ou un mois après, celle ci aurait été supérieure 33g/l et n'aurait donc apporté aucun point

supplémentaire au score global. Donc la patiente aurait eu un score PRONOPALL de 5 : groupe de survie intermédiaire.



Cas C02 (patient de 53 ans, cancer de pancréas, survie 10 jours, score PRONOPALL à 2) : Il existe deux dosages d'albuminémie : le premier réalisé à l'inclusion et le second dans le cadre d'une hospitalisation. Le premier dosage isolé (albuminémie à 33g/L) peut difficilement donner un reflet global de la situation carcinologique. En effet, on constate qu'un dosage réalisé 9 jours plus tard (albuminémie=30g/L) aurait permis de coter le score partiel à 3 soit un score PRONOPALL de 5: groupe de survie intermédiaire.

Lors de l'analyse des dossiers et des résultats biologiques, les dosages d'albuminémie (et de LDH) étaient souvent réalisés ponctuellement dans le but de l'inclusion et cela a été constaté pour les même oncologues. Bien qu'il soit prouvé que l'albuminémie est un bon marqueur de la mortalité en cancérologie²², il reste probablement sous évalué et sous utilisé par certains médecins.

L'albuminémie est soumise à l'action des cytokines (molécules médiatrices de l'inflammation) qui réoriente la synthèse hépatique de l'albumine en favorisant celle de protéines de l'inflammation²³. C'est pourquoi, au cours d'un sepsis l'albuminémie est à interpréter avec une grande prudence. C'est ce qui est constaté dans le cas A05 (Patiente de 51 ans, cancer du sein droit, survie 65 jours, PRONOPALL à 8) :

	12/04/10	05/05/10	21/05/10
Alb	39	32	22
CRP			269

La patiente présentait une pneumopathie. Son albuminémie était donc faussement diminuée dans le cadre d'un syndrome inflammatoire systémique majeur.

Le score intermédiaire albuminémie est donc à interpréter en fonction du contexte clinique et biologique.

Cas discordants avec erreur sur l'albuminémie

Albuminémie	PRONOPALL	PRONOPALL corrigé
A02	8	5
C02	2	5
C08	3	6

4.2.1.4. Taux de lactates deshydrogénases (LDH) :

LDH (UI/l)	< 600	≥ 600
Score partiel PRONOPALL	0	1

Dans notre étude, dans deux cas le taux de LDH est responsable d'erreurs du score:

Le cas A02 (patiente de 58 ans, adénocarcinome colique, survie 11 mois, PRONOPALL à 8) : le taux de LDH à l'inclusion de 720 UI/L ce qui peut être considéré comme de mauvais pronostic. Or, la patiente a bénéficié à l'issue de la consultation d'inclusion d'une chimiothérapie dite ciblée par un anticorps monoclonal (cétuximab). Le taux de LDH suite à ce traitement a considérablement chuté, reflet de la bonne réponse au traitement. Ce traitement aura permis à la patiente de survivre 11 mois.

Dans ***le cas C02*** (patient de 53 ans, cancer de pancréas, survie 10 jours, score PRONOPALL à 2): Le patient a fait face à une maladie agressive. Néanmoins, son décès fait suite à une insuffisance rénale aigue ce qui peut participer à majorer le taux de LDH. Celui-ci bien que représentatif de la situation carcinologique est soumis à des facteurs extrinsèques qu'il convient de prendre en compte lors des résultats.

Aucun des dossiers étudiés ne présente d'erreurs engendrées par le taux de LDH. Celui-ci apparaît comme un marqueur fiable de l'évolution de la maladie cancéreuse et un marqueur de suivi péjoratif^{24,25}.

Le taux de LDH reste à interpréter dans le contexte de la maladie.

4.2.1.5. Réévaluation des scores PRONOPALL des cas discordants

Cas discordants

Réévaluation du score	PRONOPALL inclusion	PRONOPALL réévalué
C01	2	6
C02	2	9
C03	2	5
C04	2	2
C05	3	5
C06	2	2
C07	2	2
C08	3	6
C09	2	2
A01	9	7
A02	8	3
A03	8	8
A04	8	8
A05	8	8

7 cas sur 14 sont des cas discordants sans présenter d'erreur de score. C'est à dire qu'ils ne présentent pas d'erreur sur le calcul de l'ECOG, du nombre de sites métastatiques, sur l'albuminémie ou encore sur le taux de LDH.

Cas discordants avec erreurs de score

Réévaluation du score	PRONOPALL inclusion	PRONOPALL réévalué
C01	2	6
C02	2	9
C03	2	5
C05	3	5
C08	3	6
A01	9	7
A02	8	3

Sur 14 cas cliniques discordants à l'issue des corrections :

Concernant la population A :

- 1 cas de la population A est reclassé dans la population C
- 1 cas de la population A est reclassé dans la population B
- 3 cas de la population A ont un score inchangé

Concernant la population C :

- 1 cas de la population C est reclassé dans la population A
- 4 cas de la population C sont reclassés dans la population B
- 4 cas de la population C ont un score inchangé

Au total, lorsque PRONOPALL est source d'erreurs, il s'agit plutôt d'erreurs de surestimation de la survie, c'est à dire que l'oncologue, dans cette situation, n'est pas orienté par le score vers une abstention thérapeutique. Nous pouvons alors avoir deux visions ; celle qui ne fait pas perdre de chance au patient, ou bien celle qui expose le patient aux toxicités d'une nouvelle ligne de chimiothérapie palliative.

4.2.2. Les erreurs d'estimation de pronostic par les oncologues :

Un des critères d'inclusion de l'étude PRONOPALL était l'estimation d'une survie à 6 mois par les oncologues. Si la survie estimée était inférieure à 6 mois, cela était précisé. Une absence de précision était considérée comme une survie estimée supérieure à 6 mois.

L'analyse des résultats montre que 4 parmi les 15 dossiers discordants ont bénéficié d'une estimation du pronostic de survie à 6 mois erronée. En reprenant les statistiques, nous avons pu étudier les dossiers discordants où l'oncologue dès l'inclusion faisait une erreur de pronostic.

4.2.2.1. Cas où la survie estimée par l'oncologue est supérieure à 6 mois :

Ainsi, dans 2 cas parmi les inclusions du groupe A (où la survie a été sous-estimée par le score PRONOPALL), l'oncologue prévoyait une survie supérieure à 6 mois. Concernant le **cas A04** (Femme, 51 ans, cancer du sein, survie 70 jours et PRONOPALL à 8) : nous ne disposons pas de la cause du décès mais, les facteurs pronostiques lors de l'inclusion étaient en faveur d'une survie inférieure à 6 mois. Nous pouvons nous poser la question d'une erreur au moment du remplissage du formulaire d'inclusion.

Pour le **cas A05** (Patiente de 51 ans, cancer du sein, survie 65 jours et PRONOPALL à 8) , une troisième ligne de chimiothérapie a été entreprise au début du mois de avril 2010. A partir de ce moment, on constate une décroissance du taux de LDH ce qui est plutôt le reflet d'un effet de la chimiothérapie sur la maladie. Néanmoins, lorsque l'on s'intéresse à l'albuminémie, on constate qu'elle chute de façon importante suite à la mise en place de la chimiothérapie , d'où l'apparition d'une escarre sacrée et l'extrême fatigue de la patiente. La patiente a été hospitalisée au décours de sa pose de cathéter central (mis en place pour la chimiothérapie palliative). Dans les observations concernant ce séjour, on note que la patiente est décédée dans les suites de son transfert dans une autre structure hospitalière à proximité de ses proches.

Dans un cas du groupe C, **C08** (Patient de 81 ans, cancer de prostate, survie 38 jours et PRONOPALL à 3), l'oncologue estimait une survie de plus de six mois et ce probablement en lien avec le site du cancer primitif (prostate). Ce type de cancer est en effet un des cancers masculins de meilleur pronostic (70% de survie à 10 ans) selon le Rapport de survie des personnes atteintes de cancer en France de 1987 à 2007 de l'Institut National du Cancer ²⁶.

4.2.2.2. Cas où la survie estimée par l'oncologue est inférieure à 6 mois

A l'inverse, un cas du groupe A (***cas A02*** : Femme de 58 ans avec une cancer du colon, survie 333 jours et PRONOPALL à 8) l'oncologue estimait une survie à moins de 6 mois et la survie réelle a été de près de 11 mois. Cette patiente, on l'a vu a bénéficié d'une chimiothérapie ciblée, ce qui a permis de considérablement modifier sa durée de vie, sa maladie ayant été très réceptive à la thérapeutique.

Sur 14 cas étudiés, 4 ont une survie différente de celle estimée par l'oncologue. L'estimation est donc plutôt fiable, mais lorsqu'il se trompe, l'oncologue a plutôt tendance à surestimer la survie. C'est également ce qui a été retrouvé dans l'étude de Glare P.¹⁹

Les médecins devraient être pour un maximum d'entre eux informés de cette tendance pour orienter rapidement les patients vers une attitude plus palliative que curative. Ceci permettrait en effet aux patients de mieux prendre conscience de leur pronostic et de prendre leurs ultimes décisions¹⁴ sachant que la communication avec leur médecin est un enjeu majeur dans la sérénité de leur fin de vie¹⁵.

4.2.3. Quid de l'éthique ?

Comme on l'a vu, le score pronostique PRONOPALL est un score en cours de validation, il génère peu d'erreurs dites significatives (14 patients sur les 265 étudiés ont une survie qui diffère de celle prévue par le score). Mais que penser de ces erreurs en termes de retentissements éthiques ?

Les praticiens, on l'a vu, ont tendance à surestimer le pronostic de leurs patients et donc à freiner la démarche palliative et retarder leur prise en charge dans des structures de soins adaptées¹⁴, tout particulièrement celles de soins palliatifs.

Attardons nous sur le ***cas A02*** (patiente de 58 ans, adénocarcinome colique, survie 11 mois, PRONOPALL à 8), qui permet d'étudier plusieurs points.

Premièrement, on constate que la survie de la patiente est certainement hautement liée au fait que des chimiothérapies ont pu lui être proposées et notamment des chimiothérapies dites « ciblées ». Or, son score PRONOPALL était de 8 et une chimiothérapie n'aurait pas dû être tentée. Il s'agit là d'une perte de chance engendrée par le score PRONOPALL. Mais ce cas représente seulement 1 cas parmi les 265 étudiés ce qui est peu. De plus, il s'agit là de chimiothérapie palliative dont le but n'est plus de guérir, mais de limiter les symptômes ou d'augmenter la durée de la survie. Une chimiothérapie dite « ciblée » doit-elle être tentée malgré un score PRONOPALL péjoratif ?

Cela revient à nous poser la question de la légitimité en termes économiques et éthiques des traitements dits « ciblés » en soins palliatifs. L'équipe de Thomas Laurent a réalisé une étude sur « L'intérêt des thérapies ciblées chez le patient atteint de cancer au stade palliatif ». Le bénéfice des chimiothérapies palliatives « ciblées » peut être vu comme « disproportionné(s) ou n'ayant pas d'autres effets que le maintien artificiel de la vie » elles pourraient donc être « suspendu(e)s ou ne pas être entrepris(es). » comme le prévoit la Loi Dite Léonetti du 22 Avril 2005. Il s'agit là des principes de futilité et de proportionnalité sur lesquels est fondée l'éthique des soins aux malades en fin de vie proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Association Européenne pour les soins palliatifs (EAPC).

Dans cette étude, 7,92% des patients en situation de chimiothérapie palliative ont un score PRONOPALL compris entre 8 et 10. Ces thérapies ciblées coûtent en effet de 3000 à 6000 euros par mois. Ces coûts sont majeurs dans la prise en charge de patients au stade palliatif de leur maladie et les prescriptions sont encadrées par le respect du référentiel de bon usage (RBU) établi par l'INCA et l'HAS. Néanmoins, si l'on pense en terme de redistribution, ces dépenses ne peuvent-elles pas être plutôt faites dans d'autres secteurs de la médecine palliative ?

La connaissance du score PRONOPALL du patient par l'oncologue avant le traitement aurait-elle modifié sa conduite à tenir? Le score PRONOPALL doit rester un outil d'aide à la décision et doit compléter l'intuition du clinicien, qui est fondée sur ses expériences et ses connaissances sous la forme de l'Evidence Based Medicine. L'un et l'autre doivent se compléter pour limiter la dérive des scores au sein de la médecine. Agir avec cette volonté de tout numériser pourrait engendrer la multiplicité des scores qui, informatisés, pourraient sous forme de programmes standards donner à l'informatique le pouvoir de décider.

Quand calculer le score dans la prise en charge ? Le calcul du score PRONOPALL trop précoce entraînerait une sorte de « pollution intellectuelle » qui influencerait la décision de l'oncologue concernant la conduite à tenir thérapeutique. La chronologie doit être, la aussi, réfléchie au sein de la prise en charge thérapeutique. Ce point nécessiterait d'être approfondi par une étude complémentaire concernant les intentions de traiter des oncologues en ne sachant qu'*a posteriori* le score PRONOPALL qui correspond au pronostic de survie de leur patient.

La volonté du score PRONOPALL est de limiter la prise de risque à laquelle est confrontée l'oncologue qui, face au patient doit choisir. Et, même si l'annonce du pronostic au patient est

vécue comme difficile et insatisfaisante ¹⁴, le but est de s'aider de ce score pour s'approcher de « la vérité » en terme de pronostic et d'y adapter la prise en charge la plus adaptée. C'est dans ce contexte de prise en charge la plus adaptée possible qu'interviennent les réunions de concertations pluridisciplinaires où se confrontent différents avis de multiples professionnels et où l'utilisation de scores validés et le partage de leurs résultats peut permettre une rationalisation des débats. Ceci pour avant tout ne pas nuire.

« *Primum non nocere* », le principe de bienfaisance fait référence dans ce domaine aux potentiels effets secondaires des chimiothérapies de fin de vie. Le cas C04 marque l'aspect des toxicités secondaires : le patient a reçu sa deuxième cure de chimiothérapie de deuxième ligne 7 jours avant de décéder d'un choc septique. La encore, un score tel que PRONOPALL aurait peut-être permis d'avoir une réflexion sur le traitement et ses conséquences.

Nous retenons également un cas dans cette étude où la chimiothérapie a été réalisée le jour du décès du patient. (Cas C02 : patient de 53 ans, cancer de pancréas, survie 10 jours score PRONOPALL à 2): il ne s'agit pas ici de la tolérance du traitement mais plutôt des principes éthiques que nous avons évoqués plus haut. Le patient présentait déjà une insuffisance rénale aigue avec des troubles de la conscience. On peut évoquer ici les principes de bienfaisance (« ne pas nuire » comme nous l'avons vu plus haut) et de futilité : le patient était déjà au stade terminal de sa maladie et il a reçu une nouvelle cure de chimiothérapie qui véritablement, n'a rien changé pour lui. Ce patient, tout comme ses proches, n'était pas dans l'optique de la fin de vie. Une étude¹⁵ montre que la communication, la préparation à la mort est une étape importante pour les patients, ce qui n'a pas pu être fait ici.

4.2.4. PRONOPALL : l'utilisation démocratique d'un score ?

La combinaison de deux facteurs cliniques (ECOG et nombre de sites métastatiques) ainsi que de deux facteurs biologiques disponibles avec des dosages sanguins se révèle être un score accessible à tout clinicien.

Les médecins généralistes sont en première ligne lorsque les patients sont au domicile pour gérer les effets secondaires des traitements. Avec ce score, ils pourraient partager la réflexion avec l'oncologue référent. Il s'agirait d'appuyer des constatations cliniques (altération de l'état général notamment) qui peuvent être plus réalistes de l'état global quotidien du patient et ainsi d'échanger autour de la thérapeutique à partir du score PRONOPALL.

Une enquête pourrait être réalisée auprès des médecins généralistes pour connaître les potentiels bénéfices de l'utilisation d'un score tel que PRONOPALL en soins primaires pour

améliorer la communication et l'échange des avis concernant l'orientation thérapeutique pour un patient, entre professionnels de santé.

Par ailleurs, l'utilisation d'un même score par plusieurs cliniciens et cela pour un même patient permettrait de répéter les scores dans le temps et ainsi de dégager une « tendance ».

5. CONCLUSION

« Combien de temps me reste-t-il à vivre? » est la question à laquelle tout médecin a été au moins une fois confronté. De cette question et de cette volonté de planifier leur décès, le temps qu'il leur reste à vivre seul ou avec leurs proches, naît l'envie qui a toujours existé, pour chaque patient, de s'en remettre au médecin concernant son avenir.

De cette interrogation fondamentale, sont nés un certain nombre de scores pronostiques plus ou moins fiables ayant un but commun en ce qui concerne la prise en charge du patient atteint du cancer: quelle pertinence thérapeutique ?

Le score PRONOPALL basé sur le score ECOG, le nombre de sites métastatiques, l'albuminémie et le taux de lactates déshydrogénases (LDH) s'inscrit dans cette démarche. L'estimation de la survie en cancérologie grâce au score PRONOPALL est globalement validée. Notre étude est basée sur les cas discordants entre survie réelle et survie estimée et montre que l'utilisation et l'interprétation d'un score doit être prudente.

Chaque item du score PRONOPALL peut être à l'origine d'erreurs de pronostic.

L'étude de chaque cas discordants a permis de faire mettre le doigt sur l'utilisation des différents traitements en soins palliatifs de cancérologie en terme éthique.

D'autre part, ce score est facile à calculer car il ne nécessite peu d'explorations (deux critères cliniques et deux critères biologiques) ce qui peut être réalisé par tout praticien. Au final, cela peut faciliter les échanges au sujet de la situation thérapeutique d'un patient et provoquer le dialogue.

Une des solutions pour affiner la prévision serait de répéter le score dans le temps afin de dégager une « tendance ».

Notre étude permet d'aborder les impacts d'une médecine basée sur des scores en terme éthique. Le score PRONOPALL, on l'a vu, peut engendrer de rares erreurs, et l'impact sur la décision thérapeutique peut être majeur, même si les pertes de chance sont exceptionnelles. Il s'agit avant tout d'en faire un outil d'aide à la décision partagée par les oncologues et les autres praticiens.

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Karnofsky DA., Burchenal JH. (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press. Page 196.
- [2] Stenley KE. Prognostic Factors for Survival in Patients With Inoperable Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 65 (1): 25-32,1980
- [3] Hwang SS, Scott CB, Chang VT, Coqswell J, Srinivas S, Kasimis B. Prediction of survival for advanced cancer patients by recursive partitioning analysis: role of Karnofsky performance status, quality of life, and symptom distress. *Cancer invest.* 2004 ;22 : 678-87.
- [4] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et Al.* "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". *Am. J. Clin. Oncol.* 5 : 649–55, 1982.
- [5] Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer : a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996;32:135-41.
- [6] Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative performance scale (PPS) : a new tool. *J Palliat Care* 1996 ;12:5-11.
- [7] Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Validity of the palliative performance scale from a survival perspective. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:2-3.
- [8] Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The palliative Prognostic Index : a scoring system for a survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* 1999 ; 7 :128-33.
- [9] Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Improves accuracy of physicians' survival prediction for terminally ill cancer patients using the Palliative Prognostic Index. *Palliat Med* 2001 ;15 :419-24.

- [10] Pironvano M, Maltoni M, Nanni O et al. A new Palliative Prognostic Score : a first step for staging of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999 ;17 :231-9.
- [11] Glare P, Eychmueller S, McMahon P. Diagnostic accuracy of the Palliative prognostic score in hospitalized patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005 ;23 :4823-8.
- [12] Barbot AC, Mussault P, Ingrand P, Tourani JM. Assessing 2-month clinical prognosis in hospitalized patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008 ;26 :2538-43.
- [13] Bourgeois H, Traore S et Al. Assessing 2-month clinical prognosis in patients with solid tumors : First result of PRONOPALL study. 47th ASCO Annual Meeting, June 2011.
- [14] Temel JS, Greer JA. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non small cell lung cancer : result of randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol* 2001 ;29 :2319-26.
- [15] Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, et Al. Factors considered important at the end of life by patients, family, physicians and other care providers. *JAMA* 2000 ;284 :2476-82.
- [16] Mack J, Smith T, et Al. Reasons why physicians do not have discussions about poor prognosis, why it matters and what can be improved. *J Clin Oncol* 2012 ;30 :2715-17.
- [16] Schildmann J, Tan J, Salloch S, Vollmann J. « Well, I think there is a great variation... » : A qualitative study of oncologists' experiences and views regarding medical criteria and other factors relevant to treatment decisions in advanced cancer. *The Oncologist* 2013 ;18 :90-96.
- [17] Deepti B, Jatoi A. What do oncologists say about chemotherapy at the very end of life ? Results from a semiquantitative survey. *PalliatMed* 2010 ;13 :831-35.
- [18] Meyers FJ, Linder J, Beckett L et Al. Simultaneous care : A model to the perceived conflict between investigational therapy and palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2004 ;28 :548-46.

- [19] Glare P, Virik K, Jones M, et Al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ* 2003;327 :195-98.
- [20] Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assesement in cancer patients. *Cancer* 1990 ;65 :1864-6
- [21] Shabolt B, Barresi J, Craft Paul. Self-Rated Health as a Predictor of Survival Among Patients With Advanced Cancer . *J Clin Oncol* 2002 ;20 :2514-9
- [22] Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:693-703.
- [23] Bach-Ngohou K, Schmitt S, Le carrer D et Al. Les dysalbuminémies. *Ann Biol Clin* 2005 ;63 :127-34.
- [24] Kemeny N, Braun DW. Prognostic factors in Advanced colorectal carcinoma. Importance of lactic deshydrogenase evel, performance status, and white blood cell count. *Am J Med* 1983 ;74 :786-94.
- [25] Sush SY, Ahn HY. Lactate Deshydrogenase as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients : a preliminary study. *Eur J Cancer* 2007 ;43 :1051-9.
- [26] Grosclaude P, Remonet L, Belot A et Al. Rapport de survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007 – Etude à partir des registres de cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412p.
- [27] Laurent T, Durand A, Liatard K, Laval G. L'intérêt des thérapies ciblées chez le patient atteint de cancer au stade palliatif. *Med Pal* 2011 ;10 : 51-63.

7. TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	11
1.1. Historique des principaux scores pronostiques en soins palliatifs.....	13
1.1.1. 1949 : Karnofsky Performance Status (KPS)	13
1.1.2. 1982 : Score de l'Eastern Cooperative Oncology Group (Score ECOG).....	14
1.1.3. 1996 : Palliative Performance Scale (PPS)	14
1.1.4. 1999: Palliative Prognostic Index (PPI)	17
1.1.5. 1999: Le PaP Score (Palliative Prognostic Score)	18
1.1.6. 2008 : Score de Barbot.....	20
2. MATERIEL ET METHODE.....	23
2.1. Objectifs principal et secondaires.....	23
2.2. Méthode	23
2.2.1. Etude PRONOPALL	23
2.2.2. Etude des cas discordants	25
3. RESULTATS	26
3.1. Etude PRONOPALL.....	26
3.1.1. Description de la population	26
3.1.2. Analyse de la survie.....	26
3.1.2.1. Groupe A soit 21 patients :	26
3.1.2.2. Groupe B soit 113 patients :	26
3.1.2.3. Groupe C soit 131 patients :	27
3.2. Etude des dossiers discordants.....	28
3.2.1. Groupe de patients dont la survie a été sous-estimée par le score PRONOPALL.....	28
3.2.1.1. Cas A01 :	28
3.2.1.2. Cas A02	29
3.2.1.3. Cas A03	30
3.2.1.4. Cas A04	31
3.2.1.5. Cas A05 :	32
3.2.2. Groupe de patients dont la survie a été surestimée par le score PRONOPALL.....	34
3.2.2.1. Cas C01:	34
3.2.2.2. Cas C02.....	35
3.2.2.3. Cas C03.....	36
3.2.2.4. Cas C04.....	37
3.2.2.5. Cas C05.....	38
3.2.2.6. Cas C06 :	39
3.2.2.7. Cas C07 :	40
3.2.2.8. Cas C08 :	41
3.2.2.9. Cas C09 :	42
4. DISCUSSION	44
4.1. Analyse critique des méthodes	44
4.1.1. Etude PRONOPALL	44
4.1.2. Etude des cas discordants	45
4.2. Interprétation des résultats.....	45
4.2.1. Les erreurs du score :	45
4.2.1.1. L'ECOG : 5 erreurs.....	46
4.2.1.2. Nombre de sites métastatiques : 3 erreurs	48
4.2.1.3. Albuminémie : 3 erreurs	49
4.2.1.4. Taux de lactates deshydrogénases (LDH) :	51
4.2.1.5. Réévaluation des scores PRONOPALL des cas discordants	52

4.2.2.	Les erreurs d'estimation de pronostic par les oncologues :	54
4.2.2.1.	Cas où la survie estimée par l'oncologue est supérieure à 6 mois :.....	54
4.2.2.2.	Cas où la survie estimée par l'oncologue est inférieure à 6 mois.....	55
4.2.3.	Quid de l'éthique ?.....	55
4.2.4.	PRONOPALL : l'utilisation démocratique d'un score ?.....	57
5.	CONCLUSION.....	59
6.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	60
7.	TABLE DES MATIERES.....	63

