

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Fanny VAREILLE

Née le 27/05/1993 à Paris (75)

TITRE :

**Fréquence, typologies et déroulé des pauses thérapeutiques en
oncologie médicale : de la représentation à la pratique**

Présentée et soutenue publiquement le **18/05/2022** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER, Oncologie médicale, Faculté de médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Donatien MALLET, Soins Palliatifs, PA, Faculté de médecine – Tours

Docteur Yann MOTTAZ, Médecine Générale, Polyclinique de Blois – Blois

Docteur Bérengère NARCISO, Oncologie médicale, PH, CHU – Tours

Docteur Hélène VEGAS, Oncologie médicale, PH, CHU – Tours

**Directrice de thèse : Docteur Mathilde CANCEL, Oncologie médicale, Assistant spécialiste, CHU –
Tours**

Résumé de Thèse

Contexte et objectifs : L'augmentation actuelle des ressources thérapeutiques en oncologie médicale amène les professionnels de santé à un questionnement croissant autour de la proportionnalité des traitements. Parmi les questions plus fréquemment soulevées, on s'est intéressé en particulier à celle des pauses thérapeutiques chez les patients atteints de maladies évoluées et incurables. En effet, il existe à l'heure actuelle peu d'études sur ce phénomène de pause, leur réalisation est donc avant tout empirique. Ce manque de ressources peut limiter leur réalisation, notamment par crainte d'une perte de chance pour le patient lors de la suspension de son traitement actif.

Nous nous sommes donc intéressés aux pauses thérapeutiques afin, d'une part, d'évaluer leur fréquence en oncologie médicale, et de l'autre, d'analyser leur contexte et leur déroulé. Nous avons notamment cherché à analyser s'il pourrait exister un décalage entre la représentation qu'on se fait des pauses thérapeutiques et leur déroulé en pratique clinique courante.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé de manière systématique les 700 consultations d'oncologie médicale réalisées sur une période de deux mois au CHU de Tours. Nous avons défini une population cible dite « à risque de pause », qui correspondait aux patients ayant un cancer incurable en cours de traitement spécifique. En pratique, cette population regroupait les cancers métastatiques (à l'exception des tumeurs testiculaires) et les tumeurs cérébrales.

Nous avons calculé la fréquence des pauses dans cette population cible. Puis, nous avons étudié les caractéristiques et les types de cancer des patients en pause, l'objectif dans lequel avait été initié leur pause, ainsi que la durée de celle-ci. Nous avons enfin analysé si un traitement avait été repris ou non chez ces patients, et leur médiane de survie globale à partir de l'initiation de la pause.

Résultats principaux : Parmi les 477 patients « à risque de pause », nous avons identifié 52 patients en pause thérapeutique, soit 10,9%. Les pauses avaient une durée médiane de 5 mois (0,2 ; 62), avec dans 16 cas (30,8% des pauses), une pause qui durait plus de 12 mois. Nous avons pu constater une hétérogénéité des durées de pause notamment en fonction de l'objectif dans lequel elles avaient été réalisées ($p=0,02$), et probablement aussi en fonction de la pathologie concernée, sans que la différence ne soit statistiquement significative.

Après un suivi médian de 25 mois, 59,6% des patients en pause thérapeutique avaient repris un traitement spécifique. 28,8% des patients étaient eux décédés avant reprise d'un traitement. La médiane de survie globale des patients à partir de l'initiation de la pause était de 20 mois.

Conclusion : La fréquence de pause thérapeutique de 10,9% retrouvée parmi notre population montrait bien qu'il s'agissait d'une question fréquente en pratique clinique en oncologie. Cela confirme l'intérêt d'étudier plus en détails cette pratique. Nos résultats quant au devenir des patients étaient rassurants, notamment en termes de durée de pause et de taux de reprise de traitement. Il existait cependant une hétérogénéité de résultats en fonction du contexte dans lequel la pause était réalisée et selon la pathologie concernée, suggérant le besoin d'études plus spécifiques à ce sujet.

**« Frequency, types and sequence
of therapeutic pauses in medical oncology consultation:
from representation to practice »**

Abstract

Background and aims of the study: The current development of therapeutic measures in medical oncology leads healthcare professionals to increasingly question the proportionality of treatments. Amongst the questions most frequently raised, there has been a particular interest in that of pausing therapy in patients with advanced and incurable diseases. To date, there are few studies on the subject of pausing oncological therapy; the practice is therefore above all empirical. The lack of means can limit its application, in particular in fear of a loss of chance for the patient during the suspension of their active treatment.

We therefore decided to investigate therapeutic pauses in order, on the one hand, to evaluate their frequency in medical oncology, and on the other, to analyse how they were carried out and in which context. We particularly sought to assess whether there could be a discrepancy between our representation of therapeutic pauses and their run through in current clinical practice.

Material & Methods: we conducted a systematic review of 700 medical oncology consultations carried out over a period of two months at the University Hospital of Tours. We defined a target population entitled "at risk of pause ", which included the patients with incurable cancer undergoing specific treatment. In practice, this population included metastatic cancers (with the exception of testicular tumours), and brain tumours.

We calculated the frequency of therapy pauses within the target population. Then we studied the characteristics and the primary cancer in patients pausing therapy, the purpose for which a pause was initiated, and the duration of the pause. Finally, we analysed whether or not treatment had been resumed in these patients, and their median overall survival from the initiation of the pause.

Main results: Amongst the 477 patients "at risk of pause", we identified 52 patients that paused therapy, thus 10,9% of patients. Pauses had a median duration of 5 months (0.2; 62), within 16 cases (30.8% of pauses), a break that lasted more than 12 months. We were able to observe a heterogeneity in the durations of the pauses, in particular according to the aim in which they had been carried out ($p=0.02$), probably also according to the pathology concerned, although the difference was not statistically significant.

After a median follow-up of 25 months, 59.6% of patients on a therapeutic pause had resumed specific treatment. 28.8% of patients had died before resuming treatment. The median overall patient survival from the initiation of the pause of treatment was 20 months.

Conclusion: The 10.9% frequency of therapeutic pauses found amongst our population demonstrates that this question frequently arises in clinical practice in oncology. This confirms the interest of studying this practice in more detail. Our results regarding patient outcomes were reassuring, particularly in terms of the duration of the pause and the rate of treatment resumption. However, we found heterogeneity in the results according to the pathology concerned as well as the context in which the pause was performed, suggesting the need for more specific studies on this subject.

Mots clés:

Cancer
Pause thérapeutique
Typologie
Devenir des patients

Keywords:

Cancer
Therapeutic pause
Type
Patients outcome

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

Remerciements

J'adresse un grand remerciement à l'ensemble des membres de mon jury:

Au Professeur Claude Linassier: merci d'avoir accepté d'être président de mon jury. Merci également d'avoir participé à l'édifice du service d'oncologie de Tours, où j'ai eu grand plaisir à réaliser mon internat.

Au Professeur Donatien Mallet : merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous avez été d'un indispensable soutien dans l'élaboration et le développement de ma thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre patience. Je vous remercie également pour mon semestre à l'USP de Luynes, dont je garde le précieux souvenir de votre écoute, de vos analyses et de nos débats. J'espère que de votre côté vous avez oublié à quel point j'étais têtue !

Au Docteur Mathilde Cancel : merci d'avoir dirigé ma thèse, et de m'avoir aidée dans sa construction. Merci notamment d'avoir soutenu ce sujet qui me tenait à cœur. Ton aide a été précieuse, et ta gentillesse et ton soutien toujours sans limites. C'était un plaisir de pouvoir travailler à tes côtés.

Au Docteur Yann Mottaz : merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Il était essentiel pour moi que tu participes à ma thèse, car j'estime que tu as beaucoup participé à mon apprentissage de l'oncologie lors de ma fin d'internat. Merci de m'avoir appris tant de chose durant mon stage, et d'être encore aujourd'hui si patient et disponible.

Au Docteur Bérengère Narciso : merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Il était important pour moi que tu participes à ma thèse, au vu de la place essentielle que tu as dans notre formation à Tours. J'ai un profond respect pour ton travail et te remercie pour ton encadrement, dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon internat. Tu resteras un modèle de travail pour moi.

Au Docteur Hélène Vegas : merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie pour ton écoute, ton aide et ta joie, qui ont grandement participé à mon épanouissement dans le service. Tu représentes à mon sens toute la gentillesse et la bienveillance que nécessite la spécialité d'oncologie, et j'admire ton dévouement envers les patients.

J'ai une pensée pour l'ensemble des équipes médicales rencontrées lors de mon internat :

Le service d'oncologie de Tours : Merci à tous les médecins pour leur bienveillance et leur gentillesse. Je remercie également les équipes paramédicales pour leur travail, leur aide, et leur engagement envers les patients. Une pensée particulière pour Jacqueline, qui m'est venue en aide plus d'une fois !

Le service de radiothérapie d'Orléans : Merci au docteur Wachter, à Elise, Hélène, Mélanie et Olivier pour leur encadrement lors de mon tout premier semestre. Je garde un très bon souvenir de ce stage et de l'ambiance de ce service !

Le service de pneumologie d'Orléans : Merci à l'ensemble des médecins et des infirmières pour ce stage dont je garde un excellent souvenir. Je me rappelle notamment des moments de rire (et de travail) que nous avons partagé avec Marion, Camille et Azzedine...Merci de nous avoir adopté Jérémie et moi comme si nous étions de « vrais pneumologues ».

Le service de l'USP de Luynes : Merci à Mr Mallet, Valérie et Nolwenn pour ce stage, qui a fait évoluer ma réflexion et ma pratique médicale. Merci pour tous les bons moments passés ensemble, ainsi que pour la gentillesse et le bon accueil des équipes paramédicales. Merci également à Salomé qui a été une cointerne parfaite, avec qui j'ai passé d'excellents moments.

Le service d'oncologie de la Polyclinique de Blois : Ce stage a été la plus belle surprise de ma fin d'internat ! Un immense merci à Philippe, Yann et Jean-Michel pour ce stage inoubliable dans lequel vous m'avez intégrée et mise à l'aise dès le premier jour. Grâce à vous j'ai beaucoup muri et gagné en confiance pendant ces quelques mois. Je me rappellerai longtemps des moments passés avec vous, de votre humour, de vos blagues Belges ! Je remercie également les infirmières, les AS, les secrétaires, ainsi que Agnès et Annie pour leur aide et leur gentillesse. J'espère pouvoir tous vous revoir bientôt.

L'équipe mobile de soins palliatifs de Bretonneau : Merci pour votre gentillesse, votre accueil et pour tous les moments de rire que nous avons pu avoir. Merci d'avoir été patients et compréhensifs quand je ne parlais que de ma thèse ! Je garderai un très bon souvenir de ce stage, de toute votre équipe, et de l'ensemble de la FST de soins palliatifs que j'ai eu la chance de réaliser.

Je remercie mes amis :

Mon amie d'enfance, Chloé, qui est ma plus ancienne mais aussi ma plus précieuse amie. Merci d'être là. J'espère que la suite de notre vie nous permettra de nous revoir davantage.

Mes amis de lycée, avec lesquels j'ai vécu parmi les plus belles années de ma vie. Je pense notamment à Jérémy, Audrey, Marion, Louise, Thomas, Paul, Chelsy, Pierre ainsi que Antoine et tout le reste du Comité. Merci d'être toujours là après tout ce temps.

Mes amis de Paris : Je pense en particulier à Jules, que je remercie d'être un aussi bon ami, et qui j'espère le restera longtemps. Je remercie également Lisou pour sa folie, Ana qui a été une amie essentielle lors de ma P1, Tim, Louis, Gaby...et toutes les personnes dont j'ai croisé le chemin et qui ont participé aux bons souvenirs que j'ai de mon externat.

Les amis que j'ai pu rencontrer sur Tours : Alizée, sur qui je peux toujours compter; Céline qui est une amie précieuse depuis mon premier semestre ; Aude et Antoine avec qui, je l'espère, nous garderons longtemps contact... Et toutes les autres personnes avec qui j'ai passé de bons moments ces 3 dernières années.

Je remercie ma famille : pour son soutien et toutes les petites choses qui font que j'en suis là aujourd'hui. Merci à ma mère pour sa gentillesse, sa générosité, et toute l'affection qu'elle m'a apportée. Merci à mon père pour les valeurs, l'éducation et la rigueur qu'il m'a transmises. Le chemin a été long mais je suis heureuse d'avoir traversé tout ça, avec vous, pour faire aujourd'hui un métier que je n'échangerai pour rien au monde.

Enfin je remercie Jérémie Naffrichoux :

Merci d'être toujours là pour moi,
Merci de représenter tout ce dont j'ai toujours voulu, et de me correspondre aussi bien.
Merci pour ta patience, ta gentillesse, ton humour, tes valeurs...J'ai beaucoup de chance de t'avoir rencontré, et je ne remercierai jamais assez la « moi » d'il y a 4 ans d'être venue à Tours pour que nos chemins se croisent.

J'ai hâte que nous poursuivions notre vie ensemble,

Je t'aime
Je nous aime

Table des matières

I- INTRODUCTION	15
I-1-UN CONTEXTE SOCIAL POUSSANT A LA REMISE EN CAUSE DES TRAITEMENTS	15
I-2- UNE INTERROGATION DES EQUIPES MEDICALE AUTOUR DU PHENOMENE DE PAUSE THERAPEUTIQUE	16
I-3-REVUE DE LA LITTERATURE DU PHENOMENE DE PAUSE.....	16
I-4-OBJECTIFS DE L'ETUDE	17
II- PATIENTS ET METHODES	18
II-1-DESIGN DE L'ETUDE ET PARTICIPANTS	18
II-2-RECUEIL DE DONNEES	19
II-3-DEFINITIONS ET METHODE DE CALCUL DES PARAMETRES D'INTERET	20
II-4-ANALYSES STATISTIQUES	20
III- RESULTATS	21
III-1-FREQUENCE DES PAUSES THERAPEUTIQUES ET CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	21
III-2-FREQUENCE DES PAUSES SELON LA PATHOLOGIE CANCEREUSE.....	21
III-3-LES DIFFERENTES TYPOLOGIES DE PAUSE	23
III-4-DEVENIR DES PATIENTS DE LA POPULATION BREAK	25
III-5-ETUDE DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS SELON LA DUREE DES PAUSES	27
III-6-DONNEES DE SURVIE	29
III-7-ANALYSE DES DIFFERENTS DEROULES DES PAUSES EN FONCTION DU TYPE DE CANCER..	29
IV- DISCUSSION	31
V- CONCLUSION.....	35
VI- REFERENCES.....	36

Liste des abréviations utilisées

ACE :	Antigène carcino-embryonnaire
AEG :	Altération de l'état général
CCRm :	Cancer colorectal métastatique
CNIL :	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
IP2 :	Dérivé hydrosoluble de l'isoginkgetine
LDH :	Lactate déshydrogénase
PAL :	Phosphatase alcaline
PS :	Performans status
SNC :	Système nerveux ventral

I- Introduction

De nos jours, la pause thérapeutique est un concept utilisé par de nombreux oncologues en pratique clinique courante. Il repose cependant sur un raisonnement principalement empirique et peu codifié. Percevant un questionnement croissant autour de la réalisation de pauses thérapeutiques en oncologie, nous avons souhaité les étudier, afin de participer à en formaliser les différents cadres d'application et d'étudier le devenir des patients concernés.

I-1-Un contexte social poussant à la remise en cause des traitements

L'augmentation du questionnement autour des pauses nous semble explicable par plusieurs points. Tout d'abord, par la place grandissante donnée à la qualité de vie dans les prises en charge médicales : en effet, l'augmentation du nombre de thérapeutiques et de leur efficacité ces dernières années a créé un intérêt croissant pour la question de la proportionnalité des soins et le confort des patients, qui sont amenés à vivre plus longtemps avec un traitement. Cette nouvelle attention a notamment été soutenue par le « Plan d'amélioration de la qualité de vie des malades atteints de maladies chroniques » de 2007, puis en 2021 par le « Plan national de développement des soins palliatifs et d'accompagnement de la fin de vie » (1)(2). Les soins palliatifs sont d'ailleurs de plus en plus impliqués dans la prise en charge des patients atteints de maladie cancéreuse, avec l'idée que la maladie cancéreuse métastatique se chronicise et que la qualité de vie durant les traitements devient un enjeu majeur des soins. De plus, l'étude de Temel et al. publiée en 2010 a montré une augmentation significative de la survie globale de patients atteints de cancer pulmonaire métastatique ayant bénéficié d'une prise en charge palliative symptomatique précoce (associée à une prise en charge oncologique standard de leur maladie), comparativement aux patients ayant eu une prise en charge oncologique standard seule (médiane de 11,6 mois versus 8,9 mois, $p=0,02$) (3). Cette étude a renforcé l'intérêt d'une vigilance quant à la qualité de vie des patients. La prise en compte plus systématique de la qualité de vie fait également, entre autres, questionner davantage l'initiation ou la poursuite des traitements spécifiques, notamment lorsqu'ils sont toxiques ou encore lorsque leur efficacité est mal connue.

Le deuxième élément semblant favoriser la prise en considération des pauses thérapeutiques est le poids croissant donné au choix du patient dans le domaine de sa santé. Le cadre légal et les débats sociétaux actuels vont dans le sens d'un renforcement des droits et du pouvoir décisionnaire des patients, comme en témoignent l'apparition en 2016 des directives anticipées (qui ciblent les patients n'étant plus en capacité de s'exprimer), ou plus récemment le débat autour de l'euthanasie et du droit à mourir dans la dignité (4). Ces débats mettent au centre le choix du patient et la possibilité de refus de traitement, en opposition aux anciennes approches médicales plus paternalistes. Cela renforce les échanges entre médecin et malade autour des options thérapeutiques, et donc le questionnement autour des pauses.

Enfin, le dernier élément semblant participer au développement du questionnement autour des pauses est le vieillissement de la population générale, qui se répercute sur la population oncologique. Cette population est souvent plus fragile et/ou polypathologique, ce qui rend primordiale l'analyse de la tolérance et de la balance bénéfice/risque des traitements initiés.

Le domaine de l'oncogériatrie se développe d'ailleurs, afin d'optimiser la prise en charge de ces nouveaux patients.

I-2- Une interrogation des équipes médicale autour du phénomène de pause thérapeutique

On imagine qu'il peut exister une crainte du corps médical à envisager une pause thérapeutique, notamment par rapport au retentissement que celle-ci pourrait avoir sur la survie globale. Il est en effet facilement concevable qu'une levée de pression thérapeutique induise un risque de reprise évolutive de la maladie, et que ce risque ne peut être pris chez tous les patients. Il est également probable que les médecins et/ou les patients, redoutent un sentiment de culpabilité en cas d'évolution défavorable. De ce fait, les pauses thérapeutiques sont plus aisément envisagées chez des patients de pronostic péjoratif, chez qui il est jugé un bénéfice-risque plus en faveur de cette prise de risque. Il existe d'ailleurs une réelle volonté actuelle de ne pas « surtraiter » les patients en stade pré-terminal de leur maladie, avec plusieurs études comme l'étude *Chemotherapy Use, Performans Status and Quality of life at the End of Life* publiée au JAMA en 2015 qui ont démontré que, dans les quatre derniers mois de vie, il n'y avait probablement pas de bénéfice significatif en terme de médiane de survie et de qualité de vie à un traitement par chimiothérapie versus une abstention thérapeutique (9). Cette étude notait même un effet défavorable de la chimiothérapie chez les patients en bon état général (Performans Status à 0 ou 1). Cela suggérait donc le fait que certains traitements avaient un retentissement plus fort sur la qualité de vie que le bénéfice escompté en termes de contrôle et de durée de contrôle de la maladie.

Ces données nous ont conduit à nous intéresser à la problématique des pauses thérapeutiques, qui sont parfois proposées en pratique clinique, sans que celles-ci ne soient consensuelles.

I-3- Revue de la littérature du phénomène de pause

Dans la littérature, on retrouve quelques données sur les pauses en immuno-oncologie. Dans le cas du mélanome, il a par exemple été mis en évidence la possibilité de pauses thérapeutiques lors d'une réponse complète prolongée sous immunothérapie (5). Les ressources sont cependant faibles dans le domaine des chimiothérapies et des thérapies ciblées. Actuellement, la principale spécialité d'organe s'intéressant à ce phénomène de pause est la gastro-entérologie, notamment avec le cancer colorectal. Au stade métastatique, ce cancer ne dispose que de peu de ressources thérapeutiques avec un pronostic défavorable (médiane de survie de moins de trois ans) (6). Ces ressources thérapeutiques sont par ailleurs souvent toxiques, avec une toxicité neurologique de l'oxaliplatine et cutanée des anti-EGFR. Il existe donc un risque élevé de toxicité cumulative invalidante chez ces patients, ce qui renforce la volonté de désescalade thérapeutique. Parmi les études réalisées dans ce domaine on peut en citer deux principales : premièrement l'étude OPTIMOX 1 (7) traitant des cancers colorectaux métastatiques (CCRm), qui comparait un schéma de traitement de chimiothérapie

par FOLFOX4 poursuivi jusqu'à progression, à un traitement « stop and go » par 6 cycles de FOLFOX7 puis entretien par LV5FU2. Cet entretien se faisait jusqu'à progression, avec réintroduction secondaire de l'oxaliplatine le cas échéant. Les résultats de cette étude étaient rassurants, montrant l'absence de différence significative en terme de survie sans progression et de survie globale, ainsi qu'une meilleure tolérance des traitements dans le bras appelé « stop and go ». Ce signal rassurant a motivé l'étude OPTIMOX 2 (8), où une pause thérapeutique complète était réalisée chez les mêmes patients (CCRM) après 6 cycles de FOLFOX7 lorsqu'il existait une stabilité ou une réponse partielle de la maladie. Le LV5FU2 seul était lui maintenu dans le bras contrôle (schéma OPTIMOX1). En cas de progression, il était proposé de reprendre une chimiothérapie par FOLFOX. Les résultats de cette seconde étude étaient défavorables, avec une durée de contrôle de la maladie - correspondant à la durée sans traitement ajoutée à la durée de réponse lors de la reprise de la chimiothérapie - inférieure dans le groupe ayant eu un traitement discontinu (9,2 versus 13,1 mois ; $p=0,046$), de même que la survie globale (19,5 mois versus 23,8 mois ; $p=0,42$). Il existait cependant des sous-groupes semblant bénéficier de ces pauses, avec une durée médiane de pause de 8 mois chez les patients qui n'avaient aucun facteur de mauvais pronostic parmi IP2, LDH élevés, $PAL > 3N$, > 1 site métastatique (versus 4,2 mois chez les autres). Une analyse complémentaire des cohortes OPTIMOX avait finalement montré qu'une pause pouvait probablement être proposée sans minorer la survie globale chez les patients ayant reçu six mois de chimiothérapie par FOLFOX et qui avaient une maladie stable ou en réponse partielle, avec un ACE normalisé. La pause thérapeutique apparaissait donc comme une option thérapeutique envisageable chez ces patients sélectionnés. L'application de cette étude est restée cependant variable en vie réelle, avec, pour beaucoup d'oncologues, la crainte de sous-traiter des patients.

Ces résultats suggéraient qu'il existerait des maladies métastatiques pour lesquelles des patients bien sélectionnés pourraient bénéficier de pauses thérapeutiques. En l'absence de données scientifiques d'envergure à ce sujet, probablement spécifiques à chaque type de cancer, l'initiation de pauses thérapeutiques en pratique courante reste cependant à ce jour très variable selon les praticiens et les pathologies concernées.

I-4-Objectifs de l'étude

Notre étude avait comme objectif principal d'évaluer la fréquence du phénomène de pause thérapeutique en pratique clinique.

Nous avons ensuite analysé ces situations de pause pour en dégager les éléments clés, afin de formaliser le cadre dans lequel elles sont réalisées en pratique clinique courante. Pour cela nous avons fait une revue systématique de deux mois de consultations d'oncologie médicale au CHU de Tours et étudié les patients en pause thérapeutique sur cette période. Nous avons ensuite analysé le déroulé de ces pauses (pathologies concernées, objectif et durée de la pause, taux de reprise des traitements au décours et médiane de survie globale des patients à partir de la date d'initiation de la pause) en cherchant à évaluer un éventuel « décalage » entre la

représentation que nous nous faisons des pauses thérapeutiques et leur réalité en pratique clinique.

II- Patients et méthodes

II-1-Design de l'étude et participants

Pour analyser les pratiques de pause thérapeutique en oncologie médicale nous avons fait une analyse rétrospective systématique des consultations du service d'oncologie du CHU de Tours ayant eu lieu entre le 02/12/2019 et le 31/01/2020. Ces consultations ne concernaient pas l'oncologie digestive, dermatologique et pneumologique qui sont coordonnées par les services de spécialité d'organe respectifs de ces pathologies au CHU de Tours.

Le choix de la période de recueil a été fait afin de ne pas être impacté par l'épidémie de COVID 19 dont le retentissement a été majeur à partir de mars 2020. Nous n'avons pas non plus choisi une période d'inclusion plus antérieure devant l'émergence récente de nombreuses thérapeutiques faisant que, plus l'analyse était récente, plus elle restait représentative des stratégies de prise en charge oncologique actuelles.

Le recueil des consultations a été fait à partir de l'agenda du logiciel Dossier Patient Personnalisé (DPP) du CHU Bretonneau. Il correspondait en pratique à 700 consultations et 699 patients, un patient ayant été vu deux fois dans cet intervalle de deux mois.

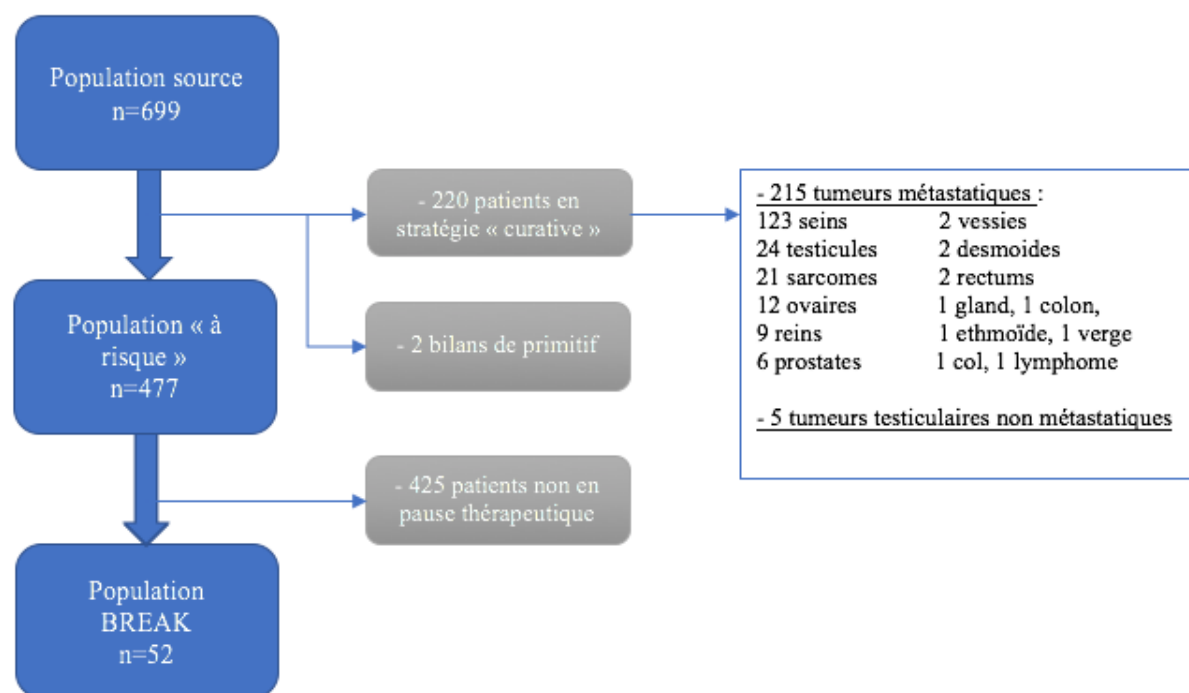
Parmi ces consultations, nous avons individualisé une sous-population dite « à risque de pause », que nous avons ensuite utilisée pour analyser le taux d'incidence des pauses. Cette sous population a été définie en excluant en premier lieu les patients porteurs de pathologie non métastatique, leur pronostic et leur prise en charge étant curative et peu favorable à la réalisation de pauses. Nous avons cependant inclus les tumeurs du SNC (système nerveux central) du fait de leur pronostic comparable à celui de tumeurs métastatiques, bien que ces maladies ne développent pas de métastases extra-cérébrales. Nous avons par ailleurs exclu de la population « à risque » les tumeurs testiculaires métastatiques, très chimiosensibles, dont la prise en charge relève de traitements curatifs. Enfin, nous avons exclu deux patients qui consultaient pour bilan de primitif, ceux-ci n'ayant pas de traitement en cours au moment du recueil, et ne pouvant donc pas être éligibles à une pause. Avec ces critères, notre population finale dite « à risque de pause thérapeutique » comportait 477 patients (figure 1).

Nous avons considéré comme pause thérapeutique tout arrêt de traitement systémique de type chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie, réalisé alors qu'il y avait une indication théorique à le poursuivre, selon les recommandations en vigueur au moment de la pause. Les traitements locaux de type radiothérapie ou chirurgie étaient permis durant les pauses.

Nous avons également considéré comme pause thérapeutique les relais de traitement par hormonothérapie dans le cadre du cancer du sein, de la prostate et de l'endomètre lorsque ces traitements étaient réalisés malgré une indication théorique de poursuite de la chimiothérapie.

Nous avons ainsi identifié 52 patients consultant dans le cadre d'une pause thérapeutique. Ils ont constitué notre population d'analyse appelée « population BREAK ». Le flow chart de notre étude est détaillé dans la figure 1.

Figure 1 : Diagramme de flux des patients inclus et analysés dans l'étude



Notre étude a été déclarée à la CNIL, et a été inscrite dans le registre des traitements informatiques du CHRU sous le n° 2022_010.

II-2-Recueil de données

Les données recueillies dans la population source étaient : l'âge, le sexe, le type de cancer, la date de diagnostic de maladie incurable (c'est-à-dire la date de découverte de la première métastase, excepté pour les tumeurs cérébrales pour lesquelles était recueillie la date de diagnostic de la maladie) et la réalisation ou non d'une pause thérapeutique.

Pour la population BREAK étudiée, nous avons également relevé la date de début et de fin de pause, et la date de dernières nouvelles. Il a été recherché les arguments énoncés dans les comptes rendus de consultation pour justifier la pause thérapeutique, afin de formaliser les situations dans lesquelles elles étaient proposées. Enfin, pour analyser leur devenir, nous avons recueilli si les patients reprenaient un traitement, poursuivaient leur pause ou étaient décédés à 3 mois, 6 mois, 12 mois du début de leur pause puis à la date de fin de l'analyse. Le

choix d'une première analyse à trois mois a été fait car il correspondait au délai habituel de réévaluation en oncologie médicale, notamment dans le cadre d'une pause thérapeutique.

II-3-Définitions et méthode de calcul des paramètres d'intérêt

La durée d'évolution de la maladie était calculée comme le délai écoulé entre le diagnostic de non curabilité et la date de début de pause.

Nous avons calculé la fréquence des pauses thérapeutiques en comparant le nombre de consultations de pause au nombre total de patients à risque de pause. Nous avons également calculé la fréquence des pauses selon le type de cancer.

L'identification des différentes typologies de pause a été faite en hiérarchisant les arguments énoncés dans la décision de la pause. Cet argument était utilisé pour définir la typologie, à l'exception de celle nommée « pause thérapeutique avant arrêt définitif de traitement », qui était définie lorsque le médecin énonçait dans son compte rendu son impression qu'un traitement de pourrait être repris et son souhait d'arrêter les traitements.

Nous avons calculé la durée des pauses en considérant comme date de début la date de la consultation au cours de laquelle la pause avait été décidée. Cette date pouvait précéder notre période d'inclusion, car nous considérons également comme consultation de pause thérapeutique les consultations de suivi de patients déjà en cours de pause. Lorsque la date de cette consultation n'était pas disponible (décision prise de façon moins formelle, par exemple au décours d'une réévaluation téléphonique, ou lors d'une hospitalisation), nous considérons comme début de la pause la date de la dernière administration de traitement. La date de fin de pause était définie comme la date de la consultation où était décidée la reprise des traitements, ou la date de décès si celui-ci survenait avant une éventuelle reprise.

Enfin, nous avons analysé les paramètres de durée de pause et de reprise ou non de traitement selon le type de cancer.

II-4-Analyses statistiques

L'étude de la durée des pauses a permis d'identifier deux sous-groupes d'intérêt : d'une part un sous-groupe de patients dont la pause se finissait dans les trois premiers mois révolus de suivi (pauses dites « courtes » dans notre étude) ; et de l'autre un sous-groupe de patient dont la pause durait plus de 12 mois (pauses dites « longues »). Nous avons comparé les caractéristiques des patients de ces deux sous-groupes, afin d'analyser s'il existait des différences notables qui permettraient de prédire la durée des pauses. L'analyse des variables qualitatives a été faite en fonction des effectifs avec les tests exacts de Fisher et de χ^2 ; celle des variables quantitatives a été faite avec les tests non paramétrique U de Mann-Whitney.

Enfin, nous avons évalué la survie globale des patients « BREAK » par la méthode de Kaplan Meier, à l'aide du logiciel SPSS version 26®.

III- Résultats

III-1-Fréquence des pauses thérapeutiques et caractéristiques des patients

Dans la population à risque de 477 patients, l'âge médian était de 67 ans (15-91), et la population majoritairement féminine (67% de femmes).

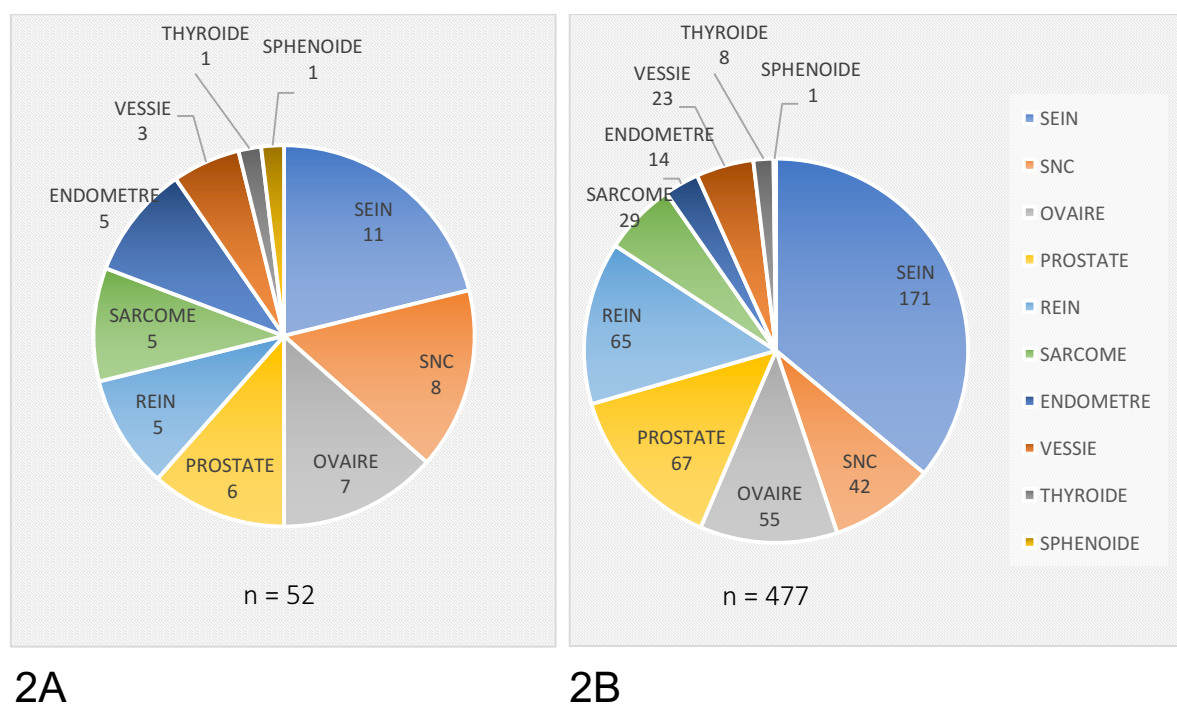
Sur la période d'inclusion, 10,9% des patients étaient en cours ou débutaient une pause thérapeutique (52 patients des 477 étudiés). Dans cette population BREAK de 52 patients, l'âge médian était de 70 ans (26-90), avec le même sex ratio (67,3% de femmes). Ce groupe comprenait 44 patients avec un cancer métastatiques et huit avec une tumeur cérébrale, dont quatre tumeurs gliales de haut grade et quatre de bas grade. La durée médiane d'évolution de la maladie au stade non-curatif, avant l'initiation de la pause, était de 29 mois (3-180).

III-2-Fréquence des pauses selon la pathologie cancéreuse

Nous avons analysé la répartition des différentes pathologies cancéreuses dans la population BREAK. Ces résultats sont présentés dans la figure 2A. Les trois pathologies les plus fréquentes, parmi les patients en cours de pause, étaient les cancers du sein (11 patients, soit 21%), du SNC (8 patients, 15%) et de l'ovaire (7 patientes, 13%).

Dans la population à risque de 477 patients, il existait une prédominance de cancers du sein (171 patients, 36%), de la prostate (67 patients, 14%) et du rein (65 patients, 13%). Les cancers du SNC et de l'ovaire avaient une part plus minoritaire, de respectivement 9% et 11% (voir figure 2B)

Figure 2 : Répartition des pathologies cancéreuses dans la population BREAK (A) et dans la population à risque de pause thérapeutique (B).



Quand on étudiait la fréquence des pauses thérapeutiques par type de cancer, on constatait que les cancers les plus concernés par les pauses thérapeutiques étaient le cancer de l'endomètre (35,7%) et du SNC (19%). Les pauses concernaient également plus de 10% des consultations de : sarcomes (17,2%), cancers de la vessie (13,0%), de l'ovaire (12,7%) et de la thyroïde (12,5%). Le cancer du sein était finalement les moins fréquemment concernés avec un taux de 6,4%. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Fréquence des pauses thérapeutiques en fonction du type de cancer

Pathologie cancéreuse	Effectif de patients en pause (n)	Fréquence des pauses pour ce cancer (%)
<i>Sphénoïde*</i>	<i>1</i>	<i>100</i>
Endomètre	5	35,7
SNC	8	19
Sarcome	5	17,2
Vessie	3	13
Ovaire	7	12,7
Thyroïde	1	12,5
Prostate	6	9
Rein	5	7,7
Sein	11	6,4

** Les résultats concernant le cancer du sphénoïde (100%) ont été jugés non représentatifs, car il n'existait qu'un unique cas de tumeur de sphénoïde dans notre population à risque.*

III-3-Les différentes typologies de pause

En analysant les consultations de pause thérapeutique, il nous est apparu que leurs objectifs étaient très variables.

Nous avons retrouvé dans les 52 cas de pause une intrication de minimum deux arguments pour justifier de celle-ci. Les arguments énoncés comme rentrant en compte dans la décision étaient, par ordre de fréquence : une maladie en réponse partielle, stable ou faiblement évolutive lors de la réévaluation (65,4% des consultations, dont cinq cas de maladie faiblement évolutive), une toxicité des traitements (50%), une altération de l'état général (46,2%), un refus du patient de poursuivre le traitement (11,5%), un évènement aigu intercurrent (7,7%), la faible probabilité de réponse à une ligne supplémentaire (7,7%) et une maladie oligo-métastatique éligible à un traitement local (5,7%).

L'intrication et hiérarchisation de ces différents arguments nous a permis d'identifier cinq typologies distinctes de pause thérapeutique.

La plus fréquente était celle des pauses réalisées du fait d'une maladie contrôlée de manière prolongée par les traitements, avec un doute quant au bénéfice à poursuivre ceux-ci (typologie appelée dans notre étude « maladie chronique stable »). La demande de pause émanait alors soit du patient, du fait d'une lassitude et/ou d'une toxicité des traitements jugée excessive, soit de l'oncologue, s'il jugeait le traitement non pertinent (réponse partielle prolongée, faible volume tumoral). Dans cette typologie l'état clinique du patient restait compatible avec la poursuite du traitement. Il était dans ce cas proposé des réévaluations rapprochées afin de

permettre une reprise des traitements en cas de reprise évolutive. Cette situation correspondait à 22 cas (soit 42,3% des patients).

La seconde typologie la plus fréquemment retrouvée était celle des pauses réalisées devant une altération de l'état général ou une toxicité des traitements, avec un doute quant à la réversibilité de celles-ci lors de l'arrêt du traitement. Il existait alors une réévaluation clinique à distance afin de juger de la possibilité de reprise des traitements, avec un souhait de reprise de la part du médecin si cela était possible. Cette situation se démarquait de la première par l'impossibilité clinique temporaire ou définitive de poursuivre le traitement spécifique. Dans cette typologie la plupart des maladies semblaient également contrôlées, mais il ne s'agissait pas du motif principal de pause. Cette typologie correspondait à 16 cas dans notre étude (30,8%).

La troisième était celle d'un refus du patient de poursuivre les traitements. Celui-ci était expliqué : soit par une perte de confiance des patients en l'efficacité des chimiothérapies après de multiples progressions (3 cas), soit par une toxicité ou une contrainte des traitements jugée excessive (avec acceptation du risque nommé de progression) (2 cas). Ces cinq refus ont été comptabilisés comme pause car ils n'étaient pas définitifs, et que des réévaluations avaient été maintenues pour discuter de la reprise d'un traitement spécifique. Cette typologie représentait 5 cas (9,6%).

La quatrième situation, plus minoritaire, était celle des pauses réalisées du fait de la survenue d'une complication intercurrente. Cette complication n'était pas liée directement au traitement mais compromettait celui-ci (évènement septique, insuffisance aiguë d'organe...). Il existait cependant un souhait de reprise des cures dès que cela serait médicalement possible. Cette typologie représentait 3 cas (5,8%).

Enfin, nous avons individualisé une dernière typologie qui était celle des pauses nommées comme telles avant un arrêt définitif des traitements. Ces pauses étaient en général réalisées dans des situations d'impasse thérapeutique, où un traitement ne pouvait être réalisé soit parce qu'il existait une altération de l'état général, soit parce qu'il n'y avait plus de traitement potentiellement efficace disponible. L'impossibilité pratique de traitement n'était dans ce cas pas nommée comme telle, et était exprimé comme une pause dans un premier temps. L'arrêt des traitements était nommé secondairement, lors d'une réévaluation. On a individualisé deux situations dans lesquelles étaient retrouvées ces « pauses » : celle où le médecin identifiait une difficulté pour le patient à entendre d'emblée un arrêt définitif des traitements (espoir fort d'amélioration, besoin de se battre) ; et celle où le médecin avait des difficultés à nommer cet arrêt (difficultés à exprimer un pronostic péjoratif, craintes des réactions du patient et de son entourage voire d'un refus d'acceptation, manque de temps disponible pour cette annonce...). Cette typologie a été retrouvée dans 8 cas (15,4%)

Le tableau 2 synthétise la fréquence de ces cinq typologies dans la population BREAK.

Tableau 2 : Fréquence des différentes typologies de pause de la population BREAK

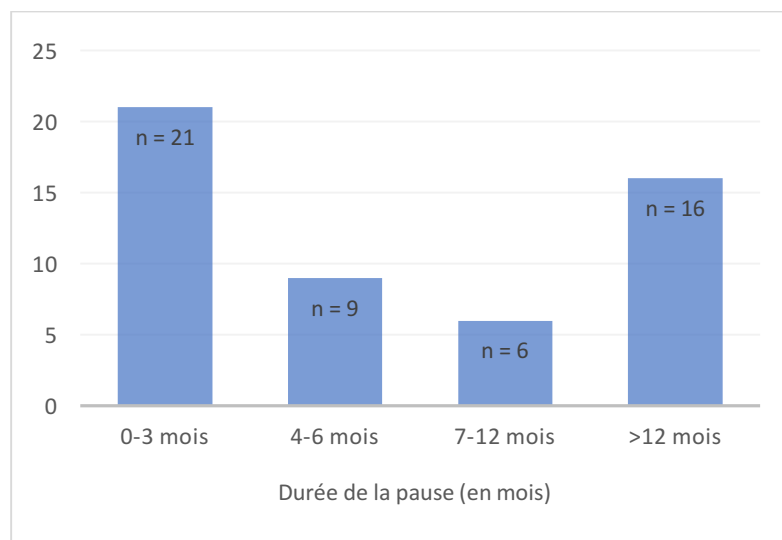
Typologie	Fréquence (%)
Maladie chronique stable	42,3
AEG ou toxicité aiguë, reprise envisagée	30,8
Pause avant arrêt, impasse thérapeutique	15,4
Refus du patient	9,6
Évènement intercurrent	5,8

Concernant l'initiateur des pauses, il a été difficile dans notre étude de définir si la proposition de pause émanait du médecin ou du patient, car seuls 50% des comptes rendus le spécifiaient. Notre travail suggérait tout de même une place centrale du médecin dans cette décision de pause avec, parmi les 26 comptes rendus spécifiant ce point, 21 cas où la proposition émanait du médecin contre cinq cas où celle-ci émanait du patient.

III-4-Devenir des patients de la population BREAK

La durée médiane des pauses était de 5 mois, avec des durées qui s'étendaient de 0,2 à 62 mois. Le cas de décès survenu à 0,2 mois de pause correspondait à un décès survenu à J6, du fait d'un saignement cérébral secondaire à une thrombopénie dans un contexte de cancer prostatique avec envahissement médullaire. La répartition des durées de pause est représentée dans la figure 3.

Figure 3 : Histogramme de répartition des durées de pause des patients de la population BREAK, en nombre de patients



Les patients de la population BREAK avaient un suivi médian de 25 mois à partir du début de leur pause.

La majorité des patients analysés (31 patients, soit 59,6%) poursuivaient leur pause au-delà de 3 mois (Tableau 3). En regardant plus particulièrement les 21 patients dont la durée de pause était de 3 mois ou moins, la majorité d'entre eux avaient repris un traitement (66,7% de ces 21 cas). Les patients décédant dans les 3 mois après initiation de la pause représentaient 7 cas soit 13,5% de la population BREAK.

A la fin de notre étude, 59,6% des patients avaient repris un traitement à l'issue de leur pause. Parmi eux, la majorité des reprises s'étaient faites après plus de 3 mois de pause (17 cas sur 31, soit 54,8% des patients qui ont repris un traitement). La durée médiane de pause dans ce groupe de patients reprenant un traitement était de 4 mois (1-62).

Les 15 patients décédés avant reprise d'un traitement spécifique représentaient 28,8% de la population BREAK, avec une majorité de patients décédés après plus de 3 mois de pause thérapeutique (9 cas sur 15, soit 60% des patients décédés sans reprise de traitement spécifique). La durée médiane de pause dans ce groupe était de 6 mois (0-21).

Tableau 3 : Devenir des patients à 3, 6, 12 mois du début de la pause et à la date de fin de l'analyse.

n (%)	3 mois	6 mois	12 mois	Fin de l'analyse
Patients poursuivant la pause	31 (59,6%)	22 (42,3%)	16 (30,8%)	6 (11,5%)
Patients ayant repris ou reprenant un traitement	14 (26,9%)	21 (40,4%)	25 (48,1%)	31 (59,6%)
Patients décédés <u>avant</u> reprise d'un traitement	7 (13,5%)	9 (17,3%)	11 (21,2%)	15 (28,8%)
Patients décédés <u>après</u> reprise d'un traitement	0	1 (1,9%)	9 (17,3%)	18 (34,6%)

Parmi les 31 patients dont la pause a duré plus de 3 mois, 16 patients (soit 30,8% de la population BREAK) avaient fait une pause de plus de 12 mois (voir figure 3). Si nous ne considérons que les patients dont la durée de pause était de plus de 3 mois, la médiane de durée de pause s'allongeait à 12,5 mois.

Par ailleurs, la durée médiane des 6 pauses toujours en cours à la fin de l'analyse était de 33,5 mois (23-52).

III-5-Etude des caractéristiques des patients selon la durée des pauses

Nous avons comparé les caractéristiques de deux sous-groupes de patients, composés pour l'un des patients en « pause courte » (pauses de 3 mois ou moins), et pour l'autre des patients en « pause longue » (de durée supérieure à 12 mois). Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des patients ayant eu des pauses courtes et longues.

	Pause ≤ 3 mois n=21	Pause > 12 mois n=16	p
Age médian (min-max) (en années)	67 (32-90)	64,5 (26-87)	0,80
Durée médiane d'évolution de la maladie (min-max) (en mois)	15 (3-74)	27,5 (3-110)	0,18
Nombre de lignes de traitement reçues, médiane (min-max)	2 (1-9)	2 (1-7)	0,46
Typologie de pause, n(%)			
AEG ou toxicité aigue	6 (28,6%)	4 (25%)	0,02
Pause avant arrêt	6 (28,6%)	0	
Maladie chronique stable	5 (23,8%)	8 (50%)	
Évènement intercurrent	4 (19%)	1 (6,3%)	
Refus du patient	0	3 (18,8%)	
Type de cancer, n			0,12
Sein	6	1	
SNC	2	5	
Dont : tumeur de bas grade	1	3	
tumeur de haut grade	1	2	
Ovaire	2	4	
Rein	2	2	
Endomètre	3	0	
Prostate	3	0	
Vessie	1	2	
Autres cancers :	2	2	
sarcome	-	1	
sphénoïde	1	-	
thyroïde	1	1	
Devenir après la pause, n (%)			
Reprise d'un traitement	14 (66,7%)	6 (37,5%)	0,72
Décès avant reprise	7 (33,3%)	4 (26%)	
Poursuite de la pause	-	6 (37,5%)	

La seule différence statistiquement significative constatée entre les groupes portait sur la typologie des pauses, la majorité des pauses prolongées ayant été débutées pour maladie stable ou refus du patient de poursuivre un traitement actif, alors que les pauses courtes ont été initiées plus fréquemment pour une annonce progressive avant arrêt définitif des

traitements, probablement chez des patients altérés, ou pour un évènement intercurrent, dont on peut penser qu'une fois résolu, le traitement a pu être repris.

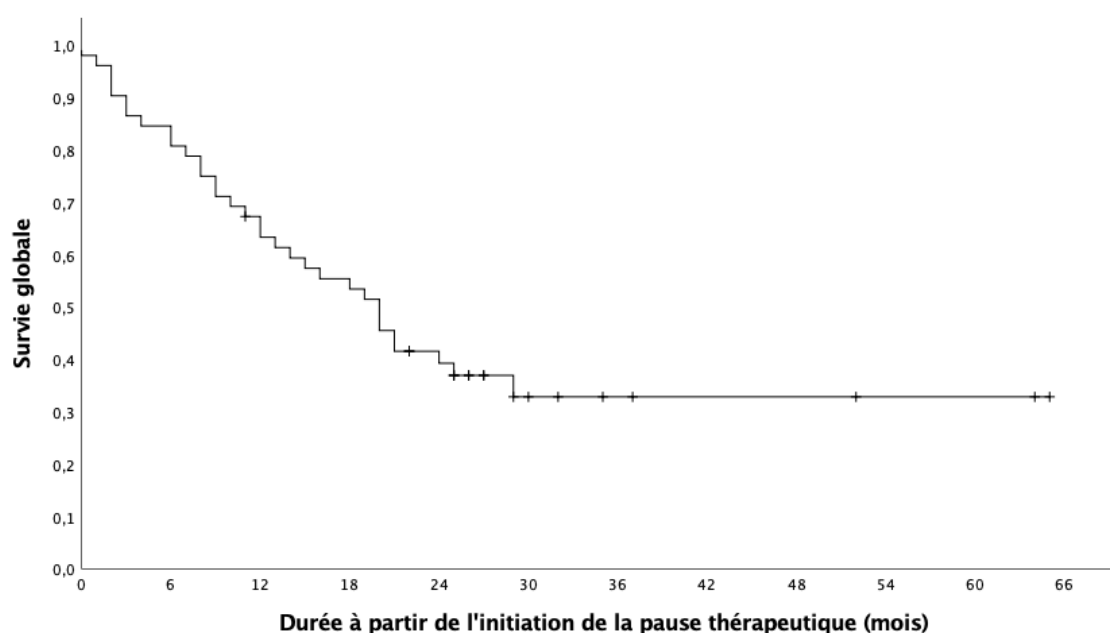
Ces résultats suggéraient également des maladies évoluant depuis moins longtemps au stade non curatif dans le groupe des pauses courtes, avec une médiane de durée d'évolution de la maladie de 15 mois versus 27,5 mois, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative.

III-6-Données de survie

A la date de fin de l'étude, 33 des 52 patients de la population BREAK étaient décédés.

La médiane de survie globale des patients à partir de l'initiation de la pause était de 20 mois, IC95%=[15,1 ;24,9] (Figure 4).

Figure 4 : Courbe de survie globale, selon la méthode de Kaplan-Meier, des patients de la population BREAK après initiation de la pause.



Nombre de patients à risque :

52 42 32 27 17 6 4 3 3 2 2 0

III-7-Analyse des différents déroulés des pauses en fonction du type de cancer

Les résultats du tableau 4 nous laissaient supposer que certaines pathologies auraient plus fréquemment des pauses courtes, tandis que d'autres auraient volontiers des pauses longues. Nous avons donc analysé la durée des pauses et le taux de pauses courtes en fonction des types de cancer (Tableau 5).

On a ainsi pu mettre en évidence une disparité d'évolution des patients en fonction de leur pathologie cancéreuse. Les pauses les plus longues concernaient les tumeurs de vessie, du SNC, de l'ovaire et les sarcomes, avec une durée médiane supérieure à 6 mois ; les pauses courtes concernaient principalement les cancers du sein et de l'endomètre, avec des durées médianes de 3 mois. Ces deux pathologies avaient un taux de pause courte de 54,5 et 60% respectivement. On a cependant constaté que la majorité des pauses courtes des cancer du sein et de l'endomètre s'étaient soldées par une reprise de traitement spécifique (tableau 6).

Tableau 5 : Analyse de la durée des pauses en fonction de la pathologie cancéreuse initiale.

Pathologie cancéreuse primitive	Effectif (n)	Durée médiane des pauses (mois)	Taux de pause de durée ≤ 3 mois (%)
Sein	11	3	54,5
SNC	8	13	25
Ovaire	7	8	28,6
Prostate	6	4,5	33,3
Rein	5	6	40
Endomètre	5	3	60
Sarcome	5	12	0
Vessie	3	25	33,3
<i>Thyroïde</i>	<i>1</i>	<i>1,5</i>	<i>100</i>
<i>Sphénoïde</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>100</i>

Pour les cancers ayant des durées médianes de pause plus longues (tumeurs de vessie, du SNC, de l'ovaire et sarcomes), on a également constaté une majorité de reprise de traitement au décours de la pause. Le taux de décès avant reprise de traitement était alors inférieur à 25%.

Tableau 6 : Devenir des patients au décours de la pause en fonction du type de cancer

Pathologie cancéreuse primitive	Effectif (n)	Durée médiane des pauses (mois)	Taux de pause de durée ≤ 3 mois (%)
Sein	11	3	54,5
SNC	8	13	25
Ovaire	7	8	28,6
Prostate	6	4,5	33,3
Rein	5	6	40
Endomètre	5	3	60
Sarcome	5	12	0
Vessie	3	25	33,3
<i>Thyroïde</i>	<i>1</i>	<i>1,5</i>	<i>100</i>
<i>Sphénoïde</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>100</i>

IV- Discussion

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer la fréquence du phénomène de pause thérapeutique en consultation d'oncologie médicale. Celle-ci était de 10,9% parmi les consultations de la population « à risque », ce qui en fait une proportion non négligeable. Entre autres, la fréquence des consultations de pause thérapeutique était de plus de 10% parmi les cas des cancers de l'endomètre (35,7%), du SNC (19%), du sarcome (17%), de la vessie (13%), de l'ovaire (12,7%) et de la thyroïde (12,5%) dans notre échantillon. Cela peut s'expliquer par le mauvais pronostic de ces pathologies au stade non-curatif et leur manque de ressources thérapeutiques efficaces, qui fait privilégier la qualité de vie des patients et remettre en cause davantage les traitements. Nous avons tout de même pondéré ces résultats avec les effectifs faibles que nous avons dans certaines pathologies, comme celle de la thyroïde (8 patients à risque) : en effet, notre recueil de consultations s'est limité à une période de deux mois du fait du grand nombre de consultations à analyser. Cette restriction a rendu l'estimation des pauses thérapeutiques plus approximative dans ces pathologies les moins fréquentes.

Notre étude nous a permis d'identifier cinq typologies distinctes de pauses en fonction de leur contexte d'initiation et de leurs objectifs. Nous avons été surpris de remarquer que la typologie principalement retrouvée était celle des maladies contrôlées de manière chronique par les traitements (42,3%), devant les situations d'AEG ou de toxicité aiguë (30,8%). Ce résultat laissait supposer l'existence d'un décalage entre la représentation qu'il est fait des pauses et leur réalité clinique. Entre autres, les pauses peuvent souvent être assimilées à des situations d'impasse thérapeutique ou à des patients dont le pronostic vital est engagé à relativement court terme (de l'ordre de quelques mois), alors que dans cette étude la situation de pause la plus fréquente était appliquée en cas de maladie contrôlée, devenue chronique. De

même, le nombre de pauses thérapeutiques concernant un arrêt dit « non nommé » des traitements était moindre qu'attendu dans notre étude avec 8 cas (15,4%), alors qu'il peut être fréquent d'imaginer les patients en pause thérapeutique comme des patients à qui l'arrêt des traitements n'a pas encore été verbalisé. Pour mieux mesurer l'importance de ce probable décalage entre représentations et réalité clinique, il serait intéressant d'interroger des oncologues et des soignants, et de comparer leurs perceptions à nos résultats.

La deuxième partie de notre étude se rapportait au devenir de ces patients en pause thérapeutique. Nos résultats de survie et de durée de pause semblaient rassurants, avec une médiane de survie globale à partir de l'initiation de la pause thérapeutique de 20 mois. La médiane de durée de la pause était, elle, de 5 mois, avec 59,6% des patients qui poursuivaient leur pause au décours de la première réévaluation à 3 mois. Nous avons également constaté que la majorité des patients (59,6%) avait repris un traitement actif à l'issue de la pause.

Il semble intéressant de noter que le pronostic des patients à qui l'on proposait une pause thérapeutique était meilleur que ce à quoi nous nous attendions, d'autant plus que notre population était composée de patients porteurs de maladies incurables (tumeurs métastatiques et tumeurs cérébrales). Cela souligne également le décalage qu'il peut y avoir entre la représentation des praticiens et la réalité clinique.

Nous avons en particulier remarqué le fait que les patients qui décédaient dans les trois premiers mois ou reprenaient un traitement avant la première réévaluation ne représentaient qu'une minorité des patients (respectivement 13,5 et 26,9%). De plus, près d'un tiers des patients (30,8%) voyait la pause se prolonger au-delà d'un an. Ces résultats étaient rassurants si l'on considérait qu'une crainte possible des praticiens autour du phénomène de pause était la peur d'une progression et/ou d'un décès rapide du patient après la suspension des traitements.

Nous avons voulu analyser les caractéristiques des patients en « pause longue » (> 12 mois), et les comparer à celles des patients en « pause courte » (≤ 3 mois). La seule caractéristique statistiquement différente entre les deux groupes concernait les typologies de pauses ($p=0,02$): dans le groupe des pauses courtes les deux typologies prédominantes étaient celles des pauses réalisées devant une AEG et/ou une toxicité aiguë de traitement, ainsi que celles réalisées avant un arrêt définitif de traitement (28,6% des cas chacune). Dans le groupe des pauses longues, la typologie prédominante était celle des pauses réalisées du fait d'une maladie chronique stable (50% des cas). Il nous semble logique que ces différentes typologies conduisent à des durées de pauses différentes, du fait même de leur nature : en effet, une pause proposée pour AEG ou avant un arrêt définitif de traitement concerne principalement des patients au pronostic sombre, dont la pause se termine plus rapidement par un décès. Chez ces patients, la décision de pause thérapeutique ne semble pas être l'aboutissement d'un réel questionnement, mais plutôt être imposée par la clinique ou les ressources thérapeutiques. En revanche, dans le cadre de maladies chroniques stables les patients sont probablement de meilleur pronostic, ce qui explique leurs pauses plus longues. Nous considérons donc que la discussion autour de l'impact d'une pause thérapeutique et le bénéfice en terme de qualité de vie concerne davantage cette seconde population de malades ayant une maladie contrôlée, chez qui les pauses semblaient pouvoir se prolonger. Il serait toutefois intéressant d'étudier ce phénomène de pauses longues sur un plus grand échantillon, afin de mieux définir les patients

qui pourraient bénéficier de ces pauses. Elles pourraient ainsi être proposées plus « systématiquement » en pratique clinique courante.

Il nous a semblé que la nature de la pathologie cancéreuse pouvait également être un facteur influençant la durée de la pause, bien que nos résultats n'aient pas retrouvé de différence statistiquement significative sur ce paramètre ($p=0,12$). En effet, nous avons considéré que les petits effectifs de chaque type de cancer avaient pu limiter la puissance de nos analyses. Le tableau 5 mettait en avant des durées médianes de pause courtes chez les patients atteints de cancer du sein et de l'endomètre (durée médiane de 3 mois), et des pauses volontiers plus longues dans les tumeurs cérébrales, les cancers de l'ovaire, de la vessie et les sarcomes (durées médianes allant de 8 à 25 mois). Ces variabilités de durées entre type de cancer pouvaient s'expliquer d'une part par l'histoire naturelle de ces différentes pathologies, dont l'évolution est plus ou moins rapide en cas de levée de pression thérapeutique. Elles pouvaient d'autre part s'expliquer par le type et le nombre de ressources thérapeutiques de ces cancers, qui influencent les stratégies thérapeutiques. En effet, si l'on prend l'exemple du cancer du sein : il s'agit d'une pathologie qui a un grand nombre de ressources thérapeutiques, parmi lesquelles il existe des molécules avec des profils de tolérance très différents. De ce fait, il est rare de proposer une pause prolongée à ces patients uniquement du fait d'une toxicité du traitement, car il est souvent possible de faire rapidement un relai vers une molécule mieux tolérée. On peut donc imaginer dans cette étude que, pour ce cancer, les pauses étaient plutôt proposées dans des situations d'AEG évoluée (2^{ème} typologie la plus rencontrée), où un traitement ne pouvait plus être raisonnablement envisagé. Cette typologie conduisait à des pauses de plus courte durée, car elle menait probablement plus fréquemment à un décès précoce du patient. Au contraire, si l'on prend l'exemple des tumeurs du SNC, de l'ovaire, de la vessie et des sarcomes : il s'agit de pathologies qui possédaient peu de ressources thérapeutiques au moment de notre étude, avec des pronostics défavorables en cas d'absence de réponse à la première ligne de traitement entreprise. De ce fait, il existait dans ces pathologies une volonté d'optimisation de la qualité de vie des patients qui pouvait faire proposer plus aisément une pause, quelle que soit sa typologie.

Les pauses étaient particulièrement prolongées dans les huit cas de tumeurs du SNC et les trois cas de tumeur de vessie, avec des durées médianes prolongées de 13 et 25 mois respectivement, et des taux de pause de moins de 3 mois faibles (voir tableaux 5 et 6). Il faut cependant prendre en compte les limites de ces résultats : parmi les huit tumeurs du SNC analysées quatre concernaient des tumeurs de bas grade de plutôt bon pronostic, parmi lesquelles deux avaient des pauses de plus de 12 mois. Ces tumeurs de bas grade amélioraient donc nos résultats de devenir et de durées de pauses des patients atteints de tumeur du SNC. Il conviendrait probablement de séparer les tumeurs cérébrales de bas et haut grade dans une prochaine étude, afin d'analyser au mieux l'impact des pauses et le pronostic des patients concernés. De même, nos résultats dans le cancer de la vessie ne portaient que sur trois patients, ce qui est insuffisant pour permettre la généralisation des observations.

Il existait certaines autres limites à l'extrapolation de nos résultats. Tout d'abord, la puissance de notre étude était restreinte par son effectif limité de 52 patients, et ce malgré un nombre initial conséquent de 700 consultations analysées. L'occurrence de 10,9% de situation de pause parmi les patients « à risque » était suffisante pour en faire un phénomène d'intérêt,

mais n'en faisait pas moins une situation occasionnelle dans l'activité d'un oncologue médical, avec un taux de 7,4% si l'on considérait l'ensemble des consultations analysées sur deux mois. Le faible effectif de la population BREAK se répercutait encore davantage dans nos analyses en sous-groupes concernant la durée des pauses et les pathologies primitives des patients, dans lesquelles nos effectifs étaient faibles (entre 1 et 21 patients). Ce caractère occasionnel des pauses thérapeutiques est d'ailleurs probablement une limite supplémentaire à leur application, du fait de l'expérience clinique réduite qu'il en découle pour les praticiens. En ce sens, notre travail faisait un premier état des lieux des pratiques de pause pour augmenter les connaissances à ce sujet.

Le caractère rétrospectif de notre étude a également pu être source de biais, car les informations concernant les patients étaient recueillies dans les comptes rendus de consultation, qui ne détaillaient pas nécessairement de manière exhaustive les données que nous souhaitions analyser. Ce mode de recueil a pu notamment induire un biais d'information et influencer la répartition des typologies de pause que nous détaillons dans le tableau 2. Par ailleurs, la population que nous avons analysée était entièrement ambulatoire, ce qui a pu induire un biais de spectre. Pour avoir une vue plus globale du phénomène de pause, il aurait probablement fallu faire une analyse plus exhaustive des patients suivis en oncologie, en mutualisant nos résultats avec ceux des patients hospitalisés. On peut d'ailleurs imaginer que les patients étaient couramment hospitalisés dans les cas d'une toxicité aiguë ou d'une AEG, et que les inclure aurait pu modifier les analyses de fréquence de typologies de pause et du devenir.

Nous avons également constaté que le contrôle de la maladie était un élément potentiellement prédictif de la durée de pause. Il aurait été intéressant d'évaluer la charge tumorale dans notre recueil, cette donnée nous étant apparue a posteriori comme potentiel meilleur facteur prédictif de la durée de pause.

Enfin, une dernière limite de cette étude était qu'elle ne concernait aucune pause réalisée durant un traitement par immunothérapie, bien que ce traitement n'ait pas été un critère d'exclusion initial. Il aurait été intéressant d'avoir des données concernant les pauses durant une immunothérapie devant son émergence actuelle dans beaucoup de prises en charge en oncologie générale, et devant la fréquence des réponses partielles prolongées et des réponses complètes sous ce traitement. Des pauses thérapeutiques dans ces situations de réponse complète sous immunothérapie ont d'ailleurs déjà été analysées dans les mélanomes avec des résultats favorables (5), et plusieurs études d'immunothérapie prévoient une durée fixe de traitement de deux ans en situation métastatique, avec un arrêt en cas de maladie stable (10). A l'inverse, on pouvait considérer que nos bons résultats malgré l'absence de patients traités par immunothérapie étaient d'autant plus rassurants, car non influencés par ces traitements de durée d'action encore mal connue et dans lesquels les pauses sont, on le sait, plus aisément réalisables.

V- Conclusion

Notre étude montrait une fréquence non négligeable du taux de pause en consultation d'oncologie médicale, notamment dans les pathologies ne disposant au moment de l'étude que d'un faible nombre de ressources thérapeutiques au stade non-curatif comme les cancers de l'ovaire, de la thyroïde, de la vessie, de l'endomètre et du SNC.

Ce travail montrait également un décalage entre la représentation que nous nous faisons des pauses et leur réalité en pratique courante. Ce décalage concernait d'une part les situations dans lesquelles nous proposons des pauses : nous avons montré l'absence de critères consensuels quant aux situations dans lesquelles proposer des pauses, et une pluralité de typologies ; Parmi elles, une majorité des pauses étaient réalisées devant une maladie chronique stable plutôt qu'une situation d'impasse thérapeutique. Il concernait d'autre part le devenir des patients avec un taux de reprise de traitement, une durée médiane de pause et une médiane de survie rassurants, notamment pour les praticiens qui craindraient un retentissement important des pauses sur le pronostic des patients.

On ne peut tout de même pas négliger le fait que, dans certains cas de cette étude, les pauses étaient courtes et les décès précoces après initiation de la pause. Nos analyses ont cependant montré que, chez ces patients, les pauses étaient volontiers réalisées devant une AEG ou une toxicité aiguë empêchant la réalisation du traitement, ou avant un arrêt définitif des traitements. Nous considérons donc qu'il s'agissait de patients chez qui la pause était imposée par l'état clinique du patient ou par l'absence de ressource thérapeutique disponible, et qu'il ne s'agissait pas des patients chez qui le manque de données sur les pauses freine leur application en pratique clinique. En revanche, nos résultats portant sur les patients ayant eu des pauses prolongées suggéraient que les patients ayant une maladie contrôlée par les traitements et réalisant une pause pourraient bénéficier de pauses durables. Il s'agit donc, à notre sens, de la population à cibler en priorité dans des études de plus grande envergure, afin d'étudier l'impact pronostic et les bénéfices en terme de qualité de vie des pauses thérapeutiques.

Par ailleurs, les maladies qui semblaient avoir les meilleurs résultats en termes de devenir après la pause étaient les cancers de vessie, les tumeurs cérébrales, les sarcomes et les cancers de l'ovaire (médianes de pause de respectivement 25, 13, 12 et 8 mois). Il s'agissait également des tumeurs parmi lesquelles les pauses étaient les plus fréquentes dans cette étude, avec un taux de plus de 10% parmi les consultations « à risque ». Ces maladies pourraient donc être celles qui bénéficieraient le plus d'études dédiées au phénomène de pause thérapeutique, afin d'identifier les critères pronostics qui permettraient plus largement leur réalisation.

A l'heure de la multiplication des lignes de traitement et de l'allongement des durées et des taux de réponse à celles-ci, il semble nécessaire d'évaluer davantage la faisabilité de pauses thérapeutiques. En effet, si les pauses sont possibles de manière plus systématique, elles pourraient apporter un bénéfice en terme de qualité de vie des patients et de coût médico-

économique pour le système de Santé. Cette analyse de faisabilité des pauses nécessite la réalisation d'études prospectives et randomisées, spécifiques à chaque type de cancer, qui compareraient une prise en charge standard à une pause thérapeutique dans les traitements. Ces pauses pourraient en premier lieu être étudiées dans les situations de maladie stabilisée, afin de définir les cofacteurs nécessaires à cette stabilité pour permettre une pause sans impacter le pronostic des patients. L'un des plus grands enjeux des pauses reste à ce jour le traitement par immunothérapie, dont le taux, l'importance et la durée de réponse feront rediscuter dans les années à venir des stratégies thérapeutiques de traitement « jusqu'à progression ».

VI- Références

1. Ministère de la Santé et des Sports. Plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011. 2007.
2. Ministère des solidarités et de la santé. Plan national développement des soins palliatifs et accompagnement de la fin de vie 2021-2024. 2021.
3. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(8):733-42.
4. Ministère des affaires sociales et de la santé. Décret n° 2016-1067 relatif aux directives anticipées prévues par la loi n°2016-87 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie. 2016.
5. Robert C, Marabelle A, Herrscher H, Caramella C, Rouby P, Fizazi K, et al. Immunotherapy discontinuation — how, and when? Data from melanoma as a paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(11):707-15.
6. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*. 16 2021;325(7):669-85.
7. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(3):394-400.
8. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(34):5727-33.
9. 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*. 2015;1(6):778-84.

10. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823–33.
11. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and META-ANALYSIS. *The Oncologist*. 2021;26(9):e1609–18.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'L' followed by a loop and a long horizontal stroke.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Vareille Fanny

39 pages – 6 tableaux – 4 figures

Résumé :

Il existe à l'heure actuelle peu d'études sur le phénomène de pause thérapeutique en oncologie, bien que des pauses soient réalisées de façon empirique en pratique courante. Le manque de ressources scientifiques à ce sujet peut limiter leur réalisation, notamment par crainte d'une perte de chance pour le patient.

Nous nous sommes intéressés aux pauses thérapeutiques afin, d'une part, d'évaluer leur fréquence en oncologie médicale, et de l'autre, d'analyser leur contexte et leur déroulé. Nous avons notamment cherché à analyser s'il pourrait exister un décalage entre la représentation que nous nous faisons des pauses thérapeutiques et leur déroulé en pratique clinique courante. Pour cela, nous avons analysé de manière systématique 700 consultations d'oncologie médicale réalisées sur une période de deux mois au CHU de Tours. Nous avons ensuite calculé la fréquence des pauses dans une population « à risque de pause », que nous avons définie comme les patients avec une maladie « non curable ». Nous avons étudié les caractéristiques et les types de cancer des patients en pause, l'objectif dans lequel avait été initié leur pause, ainsi que la durée de celle-ci. Nous avons enfin analysé si un traitement avait été repris ou non chez ces patients, et leur médiane de survie globale à partir de l'initiation de la pause.

Parmi les 477 patients « à risque de pause », nous avons identifié 52 patients en pause thérapeutique, soit 10,9% des patients à risque. Nos données concernant le devenir des patients étaient rassurantes, avec une durée médiane de pause de 5 mois (0,2 ; 62), et dans 30,8% des cas une pause qui durait plus de 12 mois. Par ailleurs, 59,6% des patients reprenaient un traitement à l'issue de leur pause. Nous avons cependant constaté une hétérogénéité des durées de pause en fonction de l'objectif dans lequel elles avaient été réalisées ($p=0,02$), avec un signal plus favorable pour les patients dont la pause était réalisée du fait d'une maladie contrôlée.

Mots clés : Cancer, pause thérapeutique, typologie, devenir des patients

Jury :

Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER

Directrice de thèse : Docteur Mathilde CANCEL

Membres du Jury : Professeur Donatien MALLET
Docteur Yann MOTTAZ
Docteur Bérengère NARCISO
Docteur Hélène VEGAS

Date de soutenance : 18/05/2022