



HAL
open science

Mélanome uvéal métastatique : étude descriptive d'un modèle d'intégration précoce des soins palliatifs

Lorraine Waechter

► To cite this version:

Lorraine Waechter. Mélanome uvéal métastatique : étude descriptive d'un modèle d'intégration précoce des soins palliatifs. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03199526

HAL Id: dumas-03199526

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03199526>

Submitted on 15 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°111

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Mélanome uvéal métastatique : étude descriptive d'un modèle
d'intégration précoce des soins palliatifs

Présentée et soutenue publiquement
le 04 septembre 2019

Par

Lorraine WAECHTER

Née le 1^{er} février 1990 à Pontoise

Dirigée par M. Le Docteur Alexis Burnod, DISSPO

Jury :

M. Le Professeur Jean-Yves Pierga, PU-PH Président

M. Le Professeur Régis Aubry, PU-PH

Mme. La Professeure Pascale Vinant, PU-PH

Mme. La Docteure Sophie Piperno-Neumann

M. Le Docteur Alexis Burnod, DISSPO

TABLE DES MATIERES

ABBREVIATIONS UTILISEES	4
INTRODUCTION	5
PREMIERE PARTIE : MELANOME UVEAL ET SOINS PALLIATIFS	
I. Le mélanome uvéal	6
A. Généralités	6
1. Définition	6
2. Epidémiologie et facteurs de risque	6
3. Biologie moléculaire	6
4. Facteurs pronostiques	7
B. Diagnostic	8
1. Symptômes initiaux	8
2. Diagnostic clinico-radiologique	8
3. Diagnostic histologique	9
C. Prise en charge spécifique initiale	9
1. Traitement conservateur	9
2. Traitement non conservateur	11
3. Traitement adjuvant	12
4. Surveillance	12
D. Prise en charge spécifique à la rechute	13
1. Traitements locaux hépatiques	13
2. Chimiothérapie	15
3. Immunothérapie	15
4. Thérapies ciblées	16
II. Les soins palliatifs : historique et législation française	17
A. Définition	17
B. Bref historique des soins palliatifs en France	17
C. Cadre législatif en France	19
III. Les soins palliatifs : Interventions en pratique	23
A. Prise en charge des symptômes physiques	23
B. Accompagnement psychologique	23
C. Prise en charge sociale	24
D. Demandes d'information du patient et démarches anticipées	24
E. Prise en charge des proches	26
F. Soins palliatifs précoces	26
IV. Les soins palliatifs dans le mélanome uvéal : Les spécificités	27
A. Généralités	27
B. Un manque d'information disponible conduit à un besoin d'information d'autant plus grand.	27
C. Une prise en charge en centre de référence nécessitant un relai à proximité du domicile	27
D. Un pronostic très réservé contrastant avec l'absence de symptômes physiques : le syndrome de Damoclès	27
E. L'intégration précoce des soins palliatifs : la consultation conjointe	27

DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR UNE PRISE EN CHARGE
CONJOINTE PRECOCE ONCOLOGIQUE ET EN SOINS PALLIATIFS DANS LE
MELANOME UVEAL METASTATIQUE.

I. Matériels et méthodes	30
A. Critères d'inclusion	30
B. Données recueillies	30
1. Les données générales des patients	
2. Les modalités thérapeutiques spécifiques	
3. Les modalités de prise en charge en soins palliatifs	
4. Les caractéristiques des patients lors de la première consultation oncologique lors de la rechute, à la première prise en charge en soins palliatifs et à 3, 6 et 9 mois	
5. Les interventions en soins palliatifs	
6. Les circonstances de décès	
II. Résultats	31
A. Caractéristiques générales des patients et de la prise en charge oncologique	31
B. Caractéristiques de la prise en charge en soins palliatifs	33
1. Première consultation en soins palliatifs	
2. Suivi en soins palliatifs	
C. Caractéristiques clinico-biologiques des patients à la 1ère consultation oncologique après rechute métastatique, à la 1ère prise en charge en soins palliatifs et au cours du suivi à 3, 6 et 9 mois.	33
1. Effectif des patients	
2. Etat général des patients	
3. Symptômes digestifs et état nutritionnel	
4. Symptômes douloureux	
5. Symptômes anxio-dépressifs	
D. Intervention en soins palliatifs au cours de la prise en charge	39
1. Prise en charge diététique	
2. Prise en charge sociale	
3. Prise en charge antalgique	
4. Prise en charge en onco-psychologie	
E. Prise en charge globale en soins palliatifs au long du suivi	41
1. Lien avec l'entourage	
2. Relai avec la proximité	
F. Prise en charge de la fin de vie	42
III. Discussion	43
CONCLUSION	48
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	49
RESUME	54

ABBREVIATIONS UTILISEES

ADN: Acide désoxyribo-nucléique
ANPACO: Association Nationale des Patients Atteints du Cancer de l'Oeil
BCG: Vaccin bilié de Calmette et Guérin
CHU: Centre Hospitalo-Universitaire
CNOM: Collège National de l'Ordre des Médecins
CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
EMO: Equivalent Morphine Orale
FISH: Fluorescence In-Situ Hybridation
G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GNA11: G protein subunit alpha 11
GNAQ: G protein subunit alpha q
Gy: Gray
HAD: Hospitalisation A Domicile
IGF1: Insulin-like growth factor-1
IMC: Indice de Masse Corporelle
INCa: Institut National du Cancer
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
MAPK: Mitogen-activated protein kinases
MEK1/2: MAP/ERK kinase-1/2
MELACHONAT: Réseau National sur le Mélanome Choroïdien
mTOR: mammalian Target Of Rapamycin
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
PCR: Polymerase Chain Reaction
PI3K: PhosphoInositide 3-Kinase
PS : Performans Status
SP: Soins Palliatifs
TEP-FDG: Tomographie à émission de positons au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D-glucose
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

Le mélanome uvéal est un cancer rare avec en Europe et aux Etats-Unis une incidence de 5 nouveaux cas par million d'habitant par an, mais la plus fréquente des tumeurs oculaires primitives de l'adulte. Jusqu'à 50 % des patients développent des métastases, principalement hépatiques, le plus souvent dans les 3 ans suivant le diagnostic de la tumeur oculaire. Le pronostic est sombre, avec une survie sans progression et une survie globale médianes respectivement de 3 et 12 mois.

L'attitude standard est de débiter la prise en charge en soins palliatifs de ces patients à l'arrêt des traitements spécifiques et/ou lorsqu'ils deviennent symptomatiques.

Une des spécificités du mélanome uvéal métastatique est son caractère pauci-symptomatique, avec un état général conservé jusqu'à un stade très avancé de la maladie, qui contraste avec le mauvais pronostic. L'altération de l'état général, le plus souvent secondaire à l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire par envahissement tumoral, est tardive et rapidement létale.

Au stade métastatique, les options thérapeutiques sont peu nombreuses et leur efficacité est limitée. Les annonces de progression tumorale itératives et difficiles contrastent avec l'absence de symptômes et un état général conservé. La décision d'arrêt des thérapeutiques spécifiques est dans ce contexte, d'autant plus difficile à énoncer par l'oncologue et à entendre par le patient.

Les patients présentant un mélanome uvéal métastatique pourraient donc bénéficier d'une prise en charge palliative précoce en association avec la prise en charge oncologique. L'objectif serait de pouvoir les accompagner dans leur parcours de soin, contribuer à soulager leur symptômes physiques et psychologiques, mais également de faciliter l'information et l'expression de ces incertitudes. Ce temps nécessaire à la rencontre et à l'échange, parfois insuffisant dans le temps limité d'une consultation d'oncologie médicale d'annonce, tente aussi d'atténuer la violence de l'arrêt des traitements spécifiques en facilitant cette transition.

L'institut Curie est un centre de référence pour le mélanome uvéal, accueillant des patients au domicile parfois très éloigné de l'Institut, ce qui ajoute une difficulté pour assurer leur prise en charge à distance lorsque surviennent des complications ou une aggravation.

Cependant, cet adressage précoce est rendu difficile par l'absence de symptômes chez la plupart d'entre eux.

Cette problématique a encouragé la mise en place, à l'institut Curie, d'une consultation conjointe entre l'oncologue et le médecin de soins palliatifs, proposant d'intégrer de manière systématique et précoce les soins palliatifs pour accompagner au mieux le patient et sa famille.

Cette étude pilote a pour but de décrire le parcours de soin et les interventions réalisées par les équipes de soins palliatifs auprès de ces patients.

PREMIERE PARTIE : MELANOME UVEAL ET SOINS PALLIATIFS

I. Le mélanome uvéal

A. Généralités

1. Définition

Le mélanome de l'uvée est la tumeur maligne primitive oculaire la plus fréquente chez l'adulte, avec une incidence de 2 à 8 cas par million d'habitants dans les pays européens¹. Il est également le plus fréquent des mélanomes oculaires, qui se développent à 83 % au dépend de l'uvée, à 5 % au dépend de la conjonctive, et à 10 % à partir d'autres sites.²

Il se développe au dépend de l'uvée, tunique vasculaire du globe oculaire située entre la rétine et la sclère, composée de la choroïde en arrière et du corps ciliaire et de l'iris en avant, et est également nommé mélanome choroïdien ou mélanome oculaire. Il se localise dans la majorité des cas au niveau de la choroïde (90%). Les autres localisations sont le corps ciliaires (6%) et l'iris (4%).³

2. Epidémiologie et facteurs de risque

L'âge moyen de survenue du mélanome uvéal est de 60 ans, et celle-ci n'est pas liée à l'exposition aux UV⁴, contrairement au mélanome cutané. Il n'y a pas de différence d'âge d'entrée dans la maladie selon le sexe. Les facteurs de risque incluent la présence de naevus choroïdien, présents chez 7-8 % de la population caucasienne, et certaines maladies dermatologiques comme le syndrome des naevus atypiques⁵ ou de naevus d'Ota. Une méta-analyse retrouve une incidence plus grande en cas de couleurs des yeux clairs (RR = 1.75), de peau claire (RR = 1.80) et d'incapacité à bronzer (RR = 1.64)⁶. Il n'existe pas de prédisposition génétique familiale. Cependant, des mutations germinales de BAP1, situées sur le chromosome 3 seraient un facteur de risque pour plusieurs cancers tels que celui du sein, rein, thyroïde, mésothéliome et mélanome uvéal.⁷

3. Biologie moléculaire

A la différence des mélanomes cutanés, la charge mutationnelle des mélanomes uvéaux est faible, et ils n'existent pas de mutations de BRAF.

Un évènement important dans la tumorigénèse est l'existence de mutations, mutuellement exclusives, de GNAQ ou GNA11, retrouvées dans 80 à 90 % des cas, et qui codent pour une

¹ Virgili G et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007 ; 114 :2309-15

² Chang AE et al. The National Cancer Data Base report on cutaneous and non cutaneous melanoma: a summary of 84 836 cases from the past decade. *The American College of surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer* 1998 Oct 15;83(8):1664-78

³ Shields CL et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol.* 2009 Aug;127(8):989-98.

⁴ Shah CP. et al., Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2005 Sep;112(9):1599-607

⁵ Hammer H et al., Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma. *Eur J Ophtalmol*, 1996, 6(4) :472-4

⁶ Weis E. et al., The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2006 Jan;124(1):54-60

⁷ Carbone M, BAP1 cancer syndrome : malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs.

sous-unités d'une protéine G intervenant dans des cascades de signalisation intracellulaire impliquées dans la prolifération cellulaire, dont les voies MAPK et PI3K-Akt-mTOR.⁸

4. Facteurs pronostics

Dans les formes localisées, le pronostic est fonctionnel, lié aux séquelles visuelles des traitements locaux.

Mais le risque principal est celui d'une évolution métastatique, principalement hépatique, chez 20 à 50 % des patients⁹, avec un pronostic vital engagé à court terme, le délai médian de survie étant alors de 12 mois. Les métastases hépatiques, lorsqu'elles surviennent, apparaissent habituellement dans les 3 ans qui suivent le diagnostic ophtalmologique. Cependant, des récives hépatiques apparaissent parfois plusieurs dizaines d'années plus tard.

a. Facteurs pronostiques cliniques

Du point de vue clinique, le facteur pronostic majeur de survie est la taille tumorale. Le risque métastatique à 10 ans est également corrélé à l'épaisseur tumorale, allant de 11.5 % en dessous de 3 mm à 49 % au-delà de 8mm.¹⁰ Un âge plus avancé au diagnostic est également un facteur de pronostic plus défavorable.

b. Facteurs pronostiques histologiques

Du point de vue histologique, sont corrélés à un plus grand risque métastatique : l'envahissement du corps ciliaire, un indice de prolifération cellulaire élevé, un histotype épithélioïde, une haute densité de micro-vaisseaux, un grand diamètre moyen des dix plus grands nucléoles, la présence de lymphocytes et de macrophages infiltrant la tumeur, une surexpression des récepteurs IGF1, des boucles vasculaires et un envahissement extra-oculaire.¹¹

c. Facteurs pronostiques génétiques

Du point de vue génétique, les mutations BAP1, GNAQ et GNA11 n'ont pas d'implications pronostiques. Certaines anomalies génomiques tumorales sont par contre des facteurs de risque majeurs d'évolution métastatique. La plus importante est la monosomie du chromosome 3 ou l'isodisomie de ce même chromosome, plus rare. Est également fortement corrélé au risque métastatique un gain partiel ou complet du bras long du chromosome 8. Il s'agit de la présence d'un isochromosome 8q dans lequel le chromosome a deux paires de bras long et aucun bras court.

Ces deux anomalies ont permis de définir trois groupes pronostiques à partir des données des techniques d'hybridation in situ génomique. L'absence de ces deux anomalies constitue le groupe de pronostic favorable, avec une survie sans rechute métastatique de 100 % à 2 ans. La présence de l'une d'elles constitue un groupe de pronostic intermédiaire, avec 85 % de survie

⁸ Van Raamsdonk et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med 2010;363:2191-9.

⁹ Diener-West M et al. , Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroid melanoma : Collaborative Ocular Melanoma Study Group report No. 26. Arch Ophthalmol 2005 ; 1960(123) :1639-43.

¹⁰ Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. Arch Ophthalmol 2009; 1960(127):989-98

¹¹ [Swathi et al. Uveal melanoma: Estimating prognosis. Indian J Ophthalmol. 2015 Feb;63\(2\):93-102](#)

sans rechute métastatique à 2 ans. Le troisième groupe, de pronostic défavorable, comprend les patients dont les tumeurs présentent les deux anomalies, avec une survie sans métastase de 35 % à 2 ans.¹² Cependant, la réalisation d'un caryotype par FISH est une technique qui demande une certaine quantité de matériel tumoral et de travail, avec un taux d'échec technique pouvant atteindre 50 % sur des échantillons prélevés à l'aiguille.¹³

Un test étudiant les profils d'expressions géniques de quinze gènes par PCR, commercialisé aux Etats Unis sous le nom de DecisionDx-UM, permet de définir deux groupes de tumeurs par leurs clusters d'expressions.¹⁴ Les tumeurs dites de classe 1 ont un faible risque métastatique, contrairement aux tumeurs de classe 2. Le taux d'échec technique est de 3 % et la méthode demande moins de tissu que la FISH.¹⁵

Un autre test, commercialisé par Impact Genetics, combine la recherche du nombre de copie des chromosomes 1p, 3, 6 et 8, une analyse des microsatellites du chromosome 3 et la recherche des mutations GNAQ et GNA11.

B. DIAGNOSTIC

1. Symptômes initiaux

Le diagnostic fait le plus souvent suite à l'apparition de symptômes visuels, dont la nature et la précocité dépend de la localisation de la tumeur. Lorsque la tumeur est postérieure, proche de la macula, elle se manifeste par une baisse d'acuité visuelle précoce. A l'inverse, une tumeur antérieure aura une traduction clinique plus tardive. Les symptômes visuels possibles sont multiples, à type de baisse d'acuité visuelle, de métamorphopsies, de phosphènes, de myodésopsies, de scotomes, d'amputation du champ visuel, de décoloration de l'iris ou encore d'hyperhémie conjonctivale. Cependant, les manifestations sont parfois totalement absentes et le diagnostic fait suite à un examen ophtalmologique de routine.

2. Diagnostic clinico-radiologique

Le diagnostic est clinique et radiologique¹⁶¹⁷¹⁸, avec la réalisation d'un fond d'œil et d'une échographie en mode B. Ce bilan peut être complété par une IRM ophtalmique en cas d'opacité des milieux, d'envahissement de la papille ou de suspicion d'une extension extra-sclérale, et une angiographie à la fluorescéine et/ou d'une tomographie en cohérence optique en cas de doute diagnostique avec un naevus.

¹² Cassoux et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2014;98:769-74.

¹³ Young TA et al; Fluorescent in situ hybridization for monosomy 3 via 30-gauge fine-needle aspiration biopsy of choroidal melanoma in vivo. *Ophthalmology* 2007 Jan;114(1):142-6

¹⁴ Onken MD et al. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn*. 2010 Jul;12(4):461-8

¹⁵ Onken MD et al.; Collaborative ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multigene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2012 Aug;119(8):1596-603

¹⁶ Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no.1., *Arch Ophthalmol*, 1990 Sep; 108(9) :1268-73

¹⁷ Char DH et al., Accuracy of presumed uveal melanoma diagnosis before alternative therapy. *Br J Ophthalmol* 1995 Jul ; 79(7) :692-6.

¹⁸ Bedi DG et al., Sonography of the eye. *AJR Am J Roentgenol* 2006 Oct ;187(4) :1061-72

3. Diagnostic histologique

La preuve histologique n'est pas nécessaire pour le traitement si la présentation clinico-radiologique est typique, avec une valeur prédictive positive de plus de 99 %. Dans de rares cas, un diagnostic histologique peut être nécessaire, notamment en cas de lésion non pigmentée ou difficile à évaluer en imagerie du fait d'une hémorragie ou de débris intra-vitréens, avec une cytoponction oculaire. Cependant, cette cytoponction peut être réalisée non pas à visée diagnostic mais à visée pronostic à la recherche de profils génomiques tumoraux associés à un risque élevé d'évolution métastatique.¹⁹

C. Prise en charge spécifique initiale

1. Traitement conservateur

Les techniques conservatives du globe oculaire actuellement admises comme traitements standards dans la prise en charge des mélanomes uvéaux de taille petit à moyenne, c'est-à-dire de moins de 15mm de diamètre et de moins de 8mm d'épaisseur, sont la curiethérapie et la protonthérapie.

L'effet secondaire principal de ces techniques conservatrices est la baisse d'acuité visuelle au niveau de l'œil traité, dont les causes sont plurielles : cataracte post-radique, rétinopathie radique (maculopathie et papillopathie), neuropathie optique, glaucome néo-vasculaire et hémorragie intra-vitréenne²⁰ D'autres effets secondaires peuvent survenir comme une xérophtalmie, une diplopie ou un strabisme.

Une énucléation secondaire peut être nécessaire chez certains patients traités par irradiation première, soit du fait d'une récurrence tumorale locale, soit du fait d'une toxicité post-radique importante.

a. Curiothérapie

Elle utilise des plaques chargées en isotope (Ruthénium 106 ou Iode 125 principalement), placées sur la sclère, lors d'une courte intervention chirurgicale, pour quelques jours, afin de délivrer une dose de 70 à 90Gy au sommet de la tumeur. Ses limites sont l'application au contact du nerf optique et les tumeurs de grand diamètre. Le Ruthénium 106 émet un rayonnement bêta, adapté pour des tumeurs de moins de 6 mm d'épaisseur et de 20 mm de diamètre. Au-delà de ces dimensions, le risque de récurrence locale augmente avec cet isotope.

L'Iode 125 émet un rayonnement gamma de faible énergie permettant de traverser des tumeurs plus épaisses. Le contrôle local est de l'ordre de 95 % à 5 ans.²¹ La difficulté possible est l'application des plaques au contact du nerf optique et les tumeurs de grand diamètre.

b. Protonthérapie

La protonthérapie permet une efficacité, en termes de contrôle local, de l'ordre de 95 %, avec une survie globale à 5 ans de 80 %, et avec des indications plus larges que la curiethérapie²²,

¹⁹ Cassoux N et al, Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma, *Br J Ophthalmol*, 2014 Jun ;98(6) :796-74

²⁰ Wilson M et al, Comparison of Episcleral Plaque and Proton Beam Radiation Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma, *Ophthalmology* 1999 ;106c :1579-87

²¹ Leonard KL et al, A 17-year retrospective study of institutional results for eye plaque brachytherapy of uveal melanoma using (125)I, 103 (Pd) and (131) Cs and historical perspective. *Brachytherapy* 2011 ; 10 :331-9

notamment sur les mélanomes parapapillaires, paramaculaires, les mélanomes de l'iris et les volumineux mélanomes. En effet, le dépôt de dose des protons, avec un parcours fini décrit par le pic de Bragg, permet de considérer que la dose au-delà de ce pic est nulle, et permet d'épargner les structures à risque se situant derrière la cible tumorale, même à quelques millimètres seulement. La pénombre, qui correspond à la zone de croissance de 90 à 10 % de la dose prescrite est de 0.8 à 2.5 mm en distale, et de 1.4 à 2 mm en latéral selon les équipements.²³ Les limites latérales de la tumeur sont définies grâce à la pose de clip de tantalium au niveau de la sclère, en projection de la base de la tumeur ; ils permettent le positionnement quotidien lors des séances de traitement. Classiquement, le schéma de protonthérapie consiste en de fortes doses, 50 à 60 Gy en 4 à 5 séances délivrées sur une à 2 semaines. La toxicité du traitement et la perte visuelle sont corrélées à la dose reçue et au volume traité.

Les mélanomes juxtapapillaires, définis comme étant à moins de 3mm du disque optique sont une indication préférentielle de protonthérapie, du fait de l'émergence du nerf optique en regard de la tumeur. En effet, il représente une barrière anatomique à la mise en place d'une plaque de curiethérapie, avec un risque de sous-dosage tumoral, alors que la protonthérapie permet de limiter le risque de neuropathie, de maculopathie ou de glaucome néovasculaire en limitant la dose reçue par les structures à risques. L'acuité visuelle est maintenue au-delà de 20/200 chez 50 % des patients, avec un contrôle local de 97 %. Le contrôle local est donc correct, avec cependant un risque de papillopathie radique avec perte de la vision non négligeable.

Dans les mélanomes paramaculaires, définis comme étant à moins de 3 mm de la macula, le risque de perte visuelle est important, secondaire à une maculopathie radique qui est principalement liée à la dose. Dans différentes études, l'acuité visuelle était maintenue utile, soit d'au moins 20/100 chez 60 % des patients à 18 mois et chez 35 % à 5 ans.²⁴ Des traitements locaux par injections intra-oculaires de corticoïdes ou d'anti-VEGF peuvent être proposés à visée préventive.²⁵

Les volumineux mélanomes sont définis comme mesurant plus de 10 mm d'épaisseur et/ou plus de 16mm de diamètre. L'usage de plaques de curiethérapie est complexe. La protonthérapie peut être une alternative mais le risque visuel reste important, notamment du fait du risque de glaucome néo-vasculaire, avec une acuité visuelle utile maintenue chez 15 à 20 % des patients.²⁶ Le contrôle local varie de 86 à 95 %. Le taux d'énucléation secondaire est de 20 à 25 % à 5 ans, pour récurrence locale ou complication.

Pour les mélanomes de l'iris, la protonthérapie peut être proposée en première intention dans l'optique d'un traitement conservateur, avec un contrôle local de 95 %.^{27, 28} Les complications possibles pour cette localisation sont notamment la cataracte, qui survient chez 1 patient sur 3

²² Dendale et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie-Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:780-7

²³ Thariat et al. Visual Outcomes of parapapillary uveal melanomas following proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:328-35

²⁴ Gragoudas ES et al. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999;106:1571-7

²⁵ Seibel et al. Antiangiogenic or corticosteroid treatment in patients with radiation maculopathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2016;168:31-9

²⁶ Bensoussan E et al. Outcome after proton beam therapy for large choroidal melanomas in 492 patients. *Am J Ophthalmol* 2016; 165:78-87.

²⁷ Damato B et al. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:109-15.

²⁸ Thariat J et al. Proton beam therapy for iris melanomas in 107 patients. *Ophthalmology* 2017;125:606-14

dans un délai de 3 à 5 ans, ainsi que le glaucome, par fermeture de l'angle ou néo-vasculaire, d'opacités cornéennes et de xérophtalmie.²⁹

c. Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique utilise des photons. Par rapport à la protonthérapie, la distribution de doses est moins optimale, avec notamment des doses intermédiaires et sur des zones plus étendues. Le taux d'énucléation pour toxicité est de l'ordre de 15 %, ce qui est bien supérieur à celui retrouvé lors des traitements par curiethérapie ou protonthérapie.

2. Traitement non conservateur

a. Enucléation primaire

Avant l'avènement des techniques d'irradiation à fortes doses, l'énucléation primaire était le traitement de référence du mélanome uvéal. Depuis la mise en place de ces traitements et l'établissement de la preuve de leur équivalence en termes de survie, le recours à ce traitement a diminué.³⁰ En effet, en dehors des tumeurs volumineuses, les patients ayant reçus une irradiation semblent avoir une meilleure qualité de vie que ceux ayant eu une énucléation primaire, qui ont également tendance à éprouver plus de difficultés visuelles, plus d'inconfort et plus de préoccupations concernant leur apparence physique.³¹

De manière générale, le choix de l'énucléation primaire est fondé sur l'évaluation du rapport bénéfices-risques, entre le résultat carcinologique anticipé et les effets secondaires attendus, ainsi que leur répercussion sur la qualité de vie. Il s'agit d'une chirurgie mutilante et à fort impact psychologiques pour les patients, malgré les progrès en terme de réadaptation prothétiques esthétiques. Elle concerne actuellement 8 à 35 % des patients.

Dans certains cas, que sont les tumeurs de grande taille, définies par un diamètre de plus de 18 mm et une épaisseur de plus de 10 mm, la présence d'un encerclement du nerf optique ou d'une extension extra-sclérale, le traitement standard reste l'énucléation primaire. Cependant, en cas de refus du patient, un traitement conservateur reste possible après information claire et adaptée sur le risque de baisse d'acuité visuelle, de remplacement prothétique plus difficile et de la nécessité d'une surveillance très rapprochée.

A noter que se pratique également parfois des résections locales. Cette pratique est controversée du fait du risque de dissémination tumorale iatrogène. Une étude sur le résultat à long terme après endo-résection de mélanome choroïdien chez 71 patients retrouvait une récurrence locale chez 2 patients (3%), et un décès du fait d'une rechute métastatique chez 5 patients, avec un suivi médian de 4 ans³². Certains chirurgiens pratiquaient une protonthérapie néo-adjuvante ou une radiothérapie adjuvante³³.

²⁹ Lumbroso-Le Rouic L et al. Proton beam therapy for iris melanomas. *Eye Lond Engl* 2006;20:1300-5.

³⁰ Gambrelle J et al. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:657-63.

³¹ Damato B et al. Patient-reported outcomes and quality of life after treatment of choroidal melanoma: a comparison of enucleation versus radiotherapy in 1596 patients. *Am J Ophthalmol* 2018; 193:230-51.

³² Konstantinidis L et al. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2014 Jan;98(1):82-5

³³ Damato B. et al. The role of eyewall resection in uveal melanoma management. *Int Ophthalmol Clin* 2006 Winter;46(1):81-93

b. Enucléation secondaire

Une énucléation secondaire est parfois nécessaire après une irradiation première, soit du fait d'une récurrence tumorale locale, soit du fait d'une toxicité post-radique, comme notamment un glaucome néovasculaire faisant suite à un décollement de rétine persistant.³⁴ L'antécédent d'irradiation peut rendre difficile le remplacement prothétique oculaire.

3. Traitements adjuvants

Plusieurs études évaluant le bénéfice de différentes thérapies systémiques telles que les chimiothérapies, l'interféron alpha ou le BCG, se sont avérées négatives. Une étude s'est intéressée à un traitement adjuvant par fotemustine par voie intra-artérielle hépatique, compte tenu de la récurrence hépatique préférentielle. Elle n'a pas retrouvé de différence significative en termes de survie, mais une hépatotoxicité grade 3 ou 4 chez 50 % des patients traités.³⁵

Différentes études non randomisées sont actuellement en cours, évaluant d'autres traitements adjuvants, comme des immunothérapies (nivolumab, ipilimumab³⁶), des thérapies ciblées (sunitinib^{37,38}, crizotinib³⁹), ou encore de la radiothérapie hépatique préventive⁴⁰. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitements adjuvants ayant prouvé un bénéfice sur l'apparition de métastases ou la survie globale.

4. Surveillance

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitements adjuvants ayant prouvé son bénéfice sur l'apparition de métastases. Cependant, une détection précoce des métastases pourrait permettre d'améliorer la survie chez certains patients en proposant une prise en charge chirurgicale dans les situations oligo-métastatiques hépatiques.⁴¹

a. Surveillance radiologique

La surveillance systématique actuelle consiste en une échographie hépatique trimestrielle pendant 2 ans, puis bi-annuelle pendant 3 ans. En effet, la récurrence métastatique survient au niveau hépatique dans 90 % des cas, et 65 % des récurrences surviennent dans les 5 ans de la prise en charge initiale. Cependant, le délai de récurrence est parfois prolongé, se chiffrant parfois en dizaine d'années, rendant important de poursuivre une surveillance hépatique échographique pendant dix ans, compte tenu d'un rapport coût/efficacité favorable.

Des modalités de surveillance particulières peuvent se discuter pour des patients à haut risque clinique et/ou génomiques, où l'imagerie par IRM hépatique avec séquences de diffusion, plus sensible que l'échographie, est favorisée.⁴²

³⁴ Damato B et al. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit of 1632 patients. *Ophthalmology* 2004;111:977-83.

³⁵ Voelter V. et al, Adjuvant intra-arterial hepatic fotemustine for high-risk uveal melanoma patients. *Melanoma Res.* 2008 Jun;18(3):220-4. doi: 10.1097/CMR.0b013e32830317de.

³⁶ NCT01585194 - Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma

³⁷ NCT02068586 - Adjuvant Sunitinib or Valproic Acid in High-Risk Patients With Uveal Melanoma

³⁸ NCT00489944 - Sunitinib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Ocular Melanoma

³⁹ NCT02223819 - Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy

⁴⁰ NCT02336763 - Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases

⁴¹ Mariani P et al. Surgical management of liver metastasis from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1192-7

⁴² Balasubramanya R et al. Imaging of ocular melanoma metastasis. *Br J Radiol* 2016; 89[20160092]

La place du TEP-FDG n'est pas consensuelle. Le foie est le site métastatique privilégié, mais la récurrence peut également survenir au niveau d'autres organes, prenant la surveillance par imagerie hépatique en défaut. Une étude est en cours⁴³, comparant scanner et TEP-scanner dans la détection précoce des métastases dans le mélanome uvéal.

Par ailleurs, une étude évaluant le risque de cancer radio-induit par les imageries de surveillance chez les patients ayant été traités pour un mélanome uvéal localisé retrouvait un risque de 0,9 % et 1,6 % pour un homme de 50 ans ayant respectivement un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou un TEP-scanner annuel pendant 10 ans. Ce risque augmentait jusqu'à 7,9 % pour une femme de 20 ans surveillée par TEP scanner tous les 6 mois pendant 10 ans.⁴⁴

b. Surveillance biologique

Les perturbations du bilan hépatique ont une sensibilité et une spécificité médiocre.

Une étude pilote retrouve un dosage sérique de c-Met plus élevé chez les patients ayant un mélanome uvéal métastatique que chez les patients ayant une maladie non métastatique et que chez les témoins sains, et ce de manière statistiquement significative.⁴⁵

Différentes études s'intéressant à la recherche de cellules tumorales circulantes retrouvent des résultats discordants, autant sur la faisabilité que sur l'intérêt de cette méthode.

La recherche d'ADN tumoral circulant, avec des techniques détectant les mutations de GNAQ ou GNA11, semble plus sensible et spécifique, et corrélée au volume tumoral et à la survie sans progression et globale au stade métastatique.⁴⁶ Elle n'est cependant pas applicable aux 10-20 % de patients ne présentant pas ces mutations.

Une étude est en cours⁴⁷, évaluant l'intérêt du dosage de l'ADN tumoral circulant chez des patients présentant un mélanome uvéal métastatique éligible à une résection tumorale hépatique complète.

D. Prise en charge spécifique métastatique

1. Traitements locaux hépatiques

Compte tenu du tropisme hépatique du mélanome uvéal, des traitements locaux peuvent s'envisager sous certaines conditions en cas de récurrence oligo-métastatique limitée au foie.

a. Chirurgie

En cas de résection carcinologique complète envisageable, on peut proposer une hépatectomie partielle, après un bilan s'assurant de sa faisabilité. En pré-opératoire, cette évaluation comprend un bilan d'extension local par IRM afin d'explorer l'extension hépatique et la résécabilité, un bilan à distance pour s'assurer d'absence d'autres localisations, ainsi qu'un bilan pré-opératoire standard. En per-opératoire est réalisée une évaluation laparoscopique à la

⁴³ NCT00351728 - Combined PET/CT Imaging for the Early Detection of Ocular Melanoma Metastasis Compared to CT Scanning Alone

⁴⁴ WEN JC et al, Radiation-related cancer risk associated with surveillance imaging for metastasis from choroidal melanoma. JAMA Ophthalmol. 2013 Jan;131(1):56-61. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.564.

⁴⁵ Barisione G et al. Potential role of soluble c-Met as a new candidate biomarker of metastatic uveal melanoma. JAMA Ophthalmol 2015;133:1013-21.

⁴⁶ Bidard F-C et al. Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. Int J Cancer 2014;134:1207-13.

⁴⁷ NCT02849145 - Evaluation Interest of the Circulating Tumor DNA Dosage in Patient With Hepatic Metastatic Uveal Melanoma Candidate to Complete Resection (ct DNA R0)

recherche d'une miliaire sous-capsulaire hépatique, ce qui contre-indiquerait le geste chirurgical, en l'absence de chirurgie carcinologique réalisable.

Les études montrent un gain en survie globale chez ces patients. Cependant, il existe dans ces études un biais de sélection car les patients pouvant bénéficier d'une résection hépatique R0 sont très sélectionnés, en termes d'extension tumorale et d'état général. Une étude rétrospective, avec un recul de 16 ans, retrouve une médiane de survie de 27 mois chez les patients ayant eu une résection hépatique R0, par rapport à une résection non carcinologique, et bien supérieure aux patients non opérés, recevant un traitement systémique.⁴⁸

b. Autres traitements loco-régionaux

D'autres traitements localisés existent en dehors de la chirurgie hépatique. Peu d'études randomisées ont été menées, il s'agit surtout d'études rétrospectives.

- Chimio-embolisation

Parmi ces traitements, on retrouve la chimio-embolisation, traitement intra-artériel hépatique avec embolisation associée à une chimiothérapie.

Une étude randomisée comparant la Fotemustine par voie intra-artérielle hépatique à la voie intra-veineuse retrouve une amélioration de la survie sans progression (4.5 versus 3.5 mois), sans différence sur la survie globale.⁴⁹

- Radio-embolisation

La radio-embolisation, traitement intra-artériel hépatique avec microsphères marquées à l'yttrium 90, repose sur le fait que les radiosphères ont un diamètre de 2 à 4mm et pénètrent profondément dans les vaisseaux tumoraux, mais pas dans les réseaux capillaires, permettant d'épargner le foie sain environnant. Deux études rétrospectives montrent des taux de réponse d'environ 62 %, avec une médiane de survie globale de 7 à 10 mois.⁵⁰⁵¹ Une étude de phase II est en cours, évaluant l'association de la radio-embolisation à une immunothérapie systémique par Ipilimumab.⁵²

- Perfusion isolée de foie

Une étude randomisée de perfusion isolée de foie de Melphalan par voie percutanée a montré une amélioration de la survie sans progression chez des patients atteints de mélanomes cutanés ou oculaires, et ayant déjà reçu des lignes de traitement antérieures, par rapport à des patients recevant le traitement standard. Il n'y avait pas de différence en survie globale, mais il y avait

⁴⁸ Mariani P et al. Surgical management of liver metastasis from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1192-7

⁴⁹ Leyvraz S et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma: a multicentric randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25:742-6.

⁵⁰ Klingenstein A. et al, Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Feb;36(1):158-65. doi: 10.1007/s00270-012-0373-5

⁵¹ Gonsalvez et al. Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastasis of uveal melanoma: a single-institution experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Feb;196(2):468-73.

⁵² NCT01730157 - Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases

un cross-over, avec la mise en oeuvre secondairement de perfusion hépatique isolée chez les patients de l'autre groupe.⁵³

- Chimiothérapie intra-artérielle hépatique

Une étude rétrospective sur 201 patients présentant un mélanome uvéal métastatique au niveau hépatique a comparé plusieurs thérapies : la chimiothérapie systémique, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique et la chimio-embolisation⁵⁴. La chimiothérapie systémique montrait moins de 1 % de réponse, la chimio-embolisation atteignait 36 % de réponse, avec une durée médiane de réponse de 6 mois, mais sans bénéfices en survie globale. Par ailleurs, un tiers des patients chimio-embolisés recevaient en parallèle une chimiothérapie systémique par dacarbazine ou vinblastine. Les patients ayant un envahissement tumoral hépatique bas (<20% du foie total) bénéficiaient le plus de la chimioembolisation, avec une amélioration significative de la survie globale, contrairement aux patients ayant un envahissement tumoral hépatique majeure (> 75%), qui n'avaient pas de réponse clinique, mais présentaient une forte incidence de complications.

- Immuno-embolisation

Le rationnel scientifique derrière l'immuno-embolisation avec du G-CSF est d'accroître le recrutement local et la maturation des cellules dendritiques après nécrose tumorale post-embolisation. Une étude de phase I rapportait un taux de réponse de 33 %⁵⁵; cependant, une étude de phase II ne montrait pas de bénéfice en termes de survie globale par rapport au groupe embolisation seule, et montrait même une diminution de la survie sans progression hépatique.⁵⁶

2. Chimiothérapie

Il n'existe pas de traitement de référence en première ligne métastatique du mélanome uvéal. La dacarbazine, utilisée dans le mélanome cutané métastatique, donne un taux de réponse d'environ 5 %, avec une survie médiane de 12 mois. Des chiffres similaires sont retrouvés avec de nombreuses autres molécules de chimiothérapie.⁵⁷

3. Immunothérapie

Par analogie avec le mélanome cutané métastatique, des essais non randomisés ont testés l'efficacité de différentes immunothérapies, avec des résultats décevants. L'ipilimumab,

⁵³ Hughes MS et al. Results of a randomized controlled multicenter phase III trial of percutaneous hepatic perfusion compared with best available care for patients with melanoma liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1309-19.

⁵⁴ Bedikian AI et al, Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer*. 1995 Nov 1;76(9):1665-70.

⁵⁵ Sato T. et al, Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5436-42. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0705

⁵⁶ Eschelmann DJ et al. The results of a randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in uveal melanoma patients with hepatic metastasis. 2011 ASCO Annual Meeting; Chicago, 2011.

⁵⁷ Augsburger JJ et al. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2009;148:119-27.

inhibiteur de CTLA-4 donnait des taux de réponse < 5 %.⁵⁸ Un essai par tremelimumab, autre inhibiteur de CTLA-4 a été arrêté de manière prématurée pour futilité.⁵⁹ Concernant les anti-PD1, les études retrouvent également des résultats décevants et ne permettant pas de les positionner comme traitement standard dans les mélanomes uvéaux métastatiques⁶⁰. Une étude de phase II d'immunothérapie adoptive par transfert de lymphocytes T cytotoxiques menée chez 21 patients retrouvait une réponse partielle chez 6 patients, avec cependant une toxicité hématologique importante.⁶¹

4. Thérapies ciblées

Les mutations activatrices de GNAQ ou GNA11 sont retrouvées dans 80 à 90 % des mélanomes uvéaux, et codent pour une sous-unité d'une protéine G intervenant dans des cascades de signalisation intracellulaire impliquées dans la prolifération cellulaire, dont les voies MAPK et PI3K-Akt-mTOR. Ainsi, il existe un rationnel scientifique à l'utilisation d'inhibiteur de tyrosine kinase. Une étude de phase II testant le selumetinib, inhibiteur de MEK1/2, contre dacarbazine retrouvait un taux de réponse de 14 % contre ?? en faveur du selumetinib, avec une amélioration significative de la survie sans progression, à 16 versus 7 semaines⁶². Cependant, une étude de phase III randomisée qui comparait dacarbazine et placebo versus dacarbazine et selumetinib s'est révélée négative en terme de survie sans progression.⁶³ Une étude de phase II évaluant le sorafenib, inhibiteur de tyrosine kinase multicible, retrouvait une absence de progression chez 31,2 % des patients à 24 semaines de traitements, mais avec une toxicité importante de grade 3-4 pour 34,3 % d'entre eux et une nécessité d'adaptation des doses chez 41,4 % des patients.⁶⁴ L'efficacité du cabozantinib, inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs de MET et du VEGF, a été évalué dans le cadre d'une étude de phase II chez 23 patients, et retrouvait une absence de progression, sans réponse, chez 61 % d'entre eux.⁶⁵ Plusieurs autres essais de phase II sont en cours, évaluant différentes thérapies ciblées. En l'absence de résultats significatifs, il n'y a pas de recommandations thérapeutiques actuellement concernant les thérapies ciblées dans le mélanome uvéal.

Une revue de la littérature colligeant les données de 40 études portant sur les traitements systémiques dans le mélanome uvéal métastatique, avec 841 patients évaluable, retrouvait une réponse complète ou partielle chez 39 des 841 patients, correspondant à un taux de réponse globale de 4,6 % IC95 [3.3-6.3%], et pas de réponses dans 22 études sur les 40 étudiées. Les meilleurs taux de réponse étaient observés dans les chimio-immunothérapies, avec un taux de réponse globale de 10,3 %, IC95 [4,8-18,7 %], principalement chez des

⁵⁸ Zimmer L et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PloS One* 2015;10:e0118564.

⁵⁹ Josua AM et al. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma. *Melanoma Res* 2015;25:342-7.

⁶⁰ Piperno-Neumann S et al. Activity of anti-PD1 drugs in uveal melanoma patients. *J Clin Oncol* 2016;34:9588.

⁶¹ Chandran SS. et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:792-802.

⁶² Carvajal RD et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2397-405.

⁶³ Carvajal RD et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: a phase III, multicenter randomized trial (SUMIT). *J Clin Oncol* 2018 [JCO2017741090]

⁶⁴ Mouriaux F et al. Sorafenib in metastatic uveal melanoma: efficacy, toxicity and health-related quality of life in a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 2016;115:20-4.

⁶⁵ Daud A et al. Phase II randomised discontinuation trial of the MET/VEGF receptor inhibitor cabozantinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2017;116:432-40.

patients en 1ère ligne. Les traitements par ipilimumab, anti-angiogéniques et inhibiteurs de kinase ne s'avéraient pas supérieurs à la chimiothérapie seule.⁶⁶

L'agressivité du mélanome uvéal métastatique et la faible efficacité des traitements à ce jour rendent la situation palliative d'emblée complexe, et imposent de considérer précocement l'élaboration d'un projet de vie global.

III. Les soins palliatifs : historique et législation française

A. Définition

Plusieurs définitions des soins palliatifs existent dans les textes et publications, nationaux et internationaux. En France, une définition figure dans la loi du 4 mars 2002, à l'article 1110-10 du Code de la santé publique : « Les soins palliatifs sont des soins actifs et continus pratiqués par une équipe interdisciplinaire en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage.

La définition que nous retiendrons, car étant la plus utilisée dans la littérature, est celle de la Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs :

« Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, et de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle. »

« Les soins palliatifs et l'accompagnement sont interdisciplinaires. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution. La formation et le soutien des soignants et des bénévoles font partie de cette démarche. »

« Les soins palliatifs et l'accompagnement considèrent le malade comme un être vivant, et la mort comme un processus naturel. Ceux qui dispensent des soins palliatifs cherchent à éviter les investigations et les traitements déraisonnables (communément appelés acharnement thérapeutique). Ils se refusent à provoquer intentionnellement la mort. Ils s'efforcent de préserver la meilleure qualité de vie possible jusqu'au décès et proposent un soutien aux proches en deuil. Ils s'emploient par leur pratique clinique, leur enseignement et leurs travaux de recherche, à ce que ces principes puissent être appliqués. »

B. Bref historique des soins palliatifs en France

Les soins palliatifs se sont développés à partir des années 80 en France dans un contexte médical en mutation.

En effet, pendant de nombreux siècles, la médecine était le plus souvent une médecine palliative, faite de traitements empiriques qui n'avait souvent que peu d'impact sur les maladies. L'accompagnement familial et religieux était crucial. La mort était omniprésente et une fatalité qui frappait à tout âge. La fin de vie était un événement familial et intime.

Les progrès médicaux du XXème siècle, avec le développement de la prévention par l'hygiène et la vaccination, la découverte des antibiotiques, l'amélioration des techniques chirurgicales et l'émergence de la réanimation ont fait évoluer la médecine mais également les attentes.

⁶⁶ Kristina B. et al, Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med.* 2013 Oct; 2(5): 674–686.

D'une part, ces progrès et l'espoir de guérison qui l'accompagne ont rapidement créé des exigences des patients envers les médecins, des médecins envers la médecine et a conduit progressivement vers une négation de la mort.

D'autre part, la fin de vie est devenue une problématique hospitalière et médicale. Les acteurs médicaux et paramédicaux sont de plus en plus souvent confrontés à des situations de fin de vie, et les patients et proches sont souvent "exclus" de ce temps essentiel de l'existence.

Ces progrès ont permis l'augmentation de l'espérance de vie avec une ou plusieurs pathologies graves, avec une chronicisation de celles-ci, et donc aussi engendré des situations de plus en plus complexes, sources de souffrances tant physiques que psychiques. La priorité qui concernait auparavant uniquement les traitements, quelles que soient leur agressivité et leurs conséquences, s'est modifiée, et la qualité de vie est peu à peu devenu un objectif essentiel.

Le développement des soins palliatifs en France s'inscrit dans la suite du « Mouvement des Hospices » de Grande Bretagne. Ce mouvement était composé d'établissements privés religieux qui accueillaient les malades atteints de cancers en fin de vie, non pris en charge par les hôpitaux, afin de leur offrir un accompagnement, un soulagement de leurs souffrances et une fin de vie digne.

Dans les années soixante, Cicely Saunders, à la clinique Saint Luc de Londres, met au point des protocoles antalgiques et enseigne le maniement des morphiniques. En parallèle, elle développe le concept d'« équipe interdisciplinaire » comprenant professionnels de santé, bénévoles et agents des hospices ainsi que celui de « souffrance globale ». Elle insiste sur l'importance de la prise en charge physique mais également psychologique du patient, de ses proches, mais aussi des soignants confrontés quotidiennement à des situations difficiles.

Aux Etats-Unis, la psychiatre Elisabeth Kübler-Ross publie en 1969 son livre « On Death and Dying », dans lequel elle décrit les cinq étapes du deuil que sont le déni, la colère, le marchandage, la dépression puis l'acceptation. Son approche psychologique se démarque du caractère jusqu'alors caritatif de la prise en charge palliative en considérant que tout mourant doit être considéré comme une personne humaine en vie jusqu'à la mort.

Le premier Service de Soins Palliatifs hospitalier est fondé en Amérique du Nord en 1975 par le Dr Balfour Mount, chirurgien au Royal Victoria Hospital de Montréal. Partant du constat que les patients en fin de vie étaient le plus souvent abandonnés, il effectue une année de formation au St Christopher's Hospice de Londres, fondé par Cicely Saunders, afin d'adapter les concepts que celle-ci développe dans sa structure. La prise en charge palliative se différencie alors de celle des hospices pour se rapprocher davantage de la médecine hospitalière et universitaire actuelles. La première unité mobile de Soins Palliatifs est créée par le Dr Thelma Bates au Royaume-Uni en 1976.

En France, c'est à partir des années 1980 avec l'apparition du SIDA que se développe un mouvement associatif dont l'objectif est de lutter contre la douleur, le déni social de la mort, la déshumanisation des hôpitaux, le paternalisme médical et l'acharnement thérapeutique.

La Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP)⁶⁷ est créée en 1989 et rassemble professionnels, bénévoles, associations et institutions. Son action s'articule autour de quatre collèges : le collège médical, le collège associatif et bénévole, le collège sanitaire et social et le collège interdisciplinaire. Son travail s'organise sous forme de réunions dont le but est d'élaborer les réponses aux questions que peuvent se poser les équipes soignantes ou associatives françaises.

⁶⁷ www.sfap.fr

Du côté des pouvoirs publics, la circulaire du 26 Août 1986 relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale officialise le mouvement des Soins Palliatifs et initie la création d'Unités de Soins Palliatifs dans les hôpitaux. La première unité de soins palliatifs française est créée en 1987 par le Dr Abiven à la Cité Universitaire à Paris.

Du côté des pouvoirs publics, le rapport de Madame Geneviève Laroque en 1985 : « Soigner et accompagner jusqu'au bout » et la circulaire du 26 août 1986⁶⁸ relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminales sont considérés comme les véritables actes de naissance des soins palliatifs dans le champ de la politique de santé en France. A la demande de Monsieur Claude Evin, alors ministre de la santé, le docteur Delbecque établit en 1993 un rapport qui a servi de base à l'organisation des soins palliatifs en France.

En vingt ans, le maillage progressif des structures de soins palliatifs a permis un meilleur accès à la population.

C. Cadre législatif des soins palliatifs en France

Le premier texte officiel régissant les soins palliatifs est la circulaire du 26 août 1986, relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale. Il définit les soins palliatifs, insiste sur la multidisciplinarité, avec notamment la participation des bénévoles et le rôle central du médecin traitant dans le maintien à domicile et cadre l'organisation des unités de soins palliatifs.

« [Les soins palliatifs] comprennent un ensemble de techniques de prévention et de lutte contre la douleur, de prise en charge psychologique du malade et de sa famille, de prise en considération de leurs problèmes individuels, sociaux et spirituels [...]. »

« [...] L'accompagnement des mourants, suppose donc une attitude d'écoute, de disponibilité, une mission menée en commun par toute l'équipe intervenant auprès du malade [...]. »

« Le problème du soulagement de la douleur est central dans la démarche d'accompagnement. »

« D'une manière générale, il est indispensable, autant que faire se peut, de ne pas changer le cadre dans lequel la personne a été soignée. Les soins palliatifs doivent être dispensés aussi bien à domicile que dans les établissements sanitaires et sociaux. »

« Le médecin traitant va être, le tout premier, confronté aux problèmes posés par la mise en œuvre des soins palliatifs à domicile. Il devra donc posséder, outre une parfaite connaissance de la clinique et du maniement des antalgiques, une qualité d'écoute du malade et de sa famille pour les aider dans la recherche de ce nouvel équilibre. Pour l'aider dans sa tâche, il fera intervenir des infirmières également formées et motivées, qu'elles appartiennent à des services d'hospitalisation à domicile ou de soins à domicile, ou soient d'exercice libéral. »

En 1993, le rapport Delbecque⁶⁹ fait un état des lieux du développement des soins palliatifs en France. Plusieurs pistes sont abordées :

- la création d'unités de soins palliatifs et d'équipes mobiles au sein de tout CHU ;
- l'encouragement au développement de l'hospitalisation à domicile (HAD) pour maintenir le patient dans son cadre de vie ;
- la création de nouveaux diplômes universitaires de soins palliatifs.

⁶⁸ Circulaire DGS/3D du 26 août 1986 relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale

⁶⁹ Delbecque H. Les soins palliatifs et l'accompagnement des malades en fin de vie (1993)

Dans la version de 1995 du code de déontologie apparaît l'article 38, où il est précisé que « le médecin doit accompagner le mourant jusqu'à ses derniers moments, assurer par des soins et mesures appropriées la qualité d'une vie qui prend fin, sauvegarder la dignité du malade et reconforter son entourage. Il n'a pas le droit de provoquer délibérément la mort. »

En 1999, Bernard Kouchner, secrétaire d'Etat à la santé, lance le premier plan triennal de développement des soins palliatifs qui s'articule autour de quatre axes :

- la réalisation d'un état des lieux au 31 décembre 1998 ;
- la réduction des inégalités entre régions ;
- le développement de la formation des professionnels et l'information du public ;
- le développement du soutien à la prise en charge au domicile.

Le 9 juin 1999, la loi n° 99-477⁷⁰ est votée à l'unanimité par les deux assemblées parlementaires et reconnaît à « toute personne malade dont l'état le requiert [...] le droit d'accéder à des soins palliatifs et à un accompagnement ». Il est défini que « les soins palliatifs sont des soins actifs et continus pratiqués par une équipe interdisciplinaire en institution ou à domicile. Ils visent à soulager la douleur, à apaiser la souffrance psychique, à sauvegarder la dignité de la personne malade et à soutenir son entourage. »

Le 22 février 2002, Bernard Kouchner reconduit le programme national de développement des soins palliatifs sur trois ans. Ce plan, qui fait suite au plan triennal de 1999, s'articule désormais autour de trois axes :

- le développement de l'accompagnement à domicile ou dans le lieu de vie habituel ;
- le développement des soins palliatifs et de l'accompagnement dans tous les établissements de santé ;
- l'information et la formation de l'ensemble du corps médical et social.

Le 4 mars 2002 est votée la loi dite Kouchner, relative au droit à l'information et à la décision « Art. L. 1111-2 - Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé (...) La volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à un risque de transmission.

« Art. L. 1111-4 - Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre un traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables (...). »

La notion de personne de confiance y est introduite :

« Art. L. 1111-6. - Toute personne majeure peut désigner une personne de confiance qui peut être un parent, un proche ou le médecin traitant, et qui sera consultée au cas où elle-même serait hors d'état d'exprimer sa volonté et de recevoir l'information nécessaire à cette fin.

Cette désignation est faite par écrit. Elle est révocable à tout moment. Si le malade le souhaite, la personne de confiance l'accompagne dans ses démarches et assiste aux entretiens médicaux afin de l'aider dans ses décisions. »

« Lors de toute hospitalisation dans un établissement de santé, il est proposé au malade de désigner une personne de confiance dans les conditions prévues à l'alinéa précédent. Cette désignation est valable pour la durée de l'hospitalisation, à moins que le malade n'en dispose autrement. »

⁷⁰ Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs

Le 22 avril 2005 est votée la loi dite « Léonetti » relative aux droits des malades et à la fin de vie. Elle précise les droits du patient et organise les pratiques quand la question de la fin de vie se pose, avec notamment la possibilité pour toute personne majeure de rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ce sont les souhaits relatifs à sa fin de vie concernant les conditions de la limitation ou l'arrêt de traitement. Si le traitement pour soulager la souffrance, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, peut avoir pour effet secondaire d'abrégé la vie, il faut en informer de manière claire et adaptée le malade, la personne de confiance, la famille ou les proches. Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, l'avis de la personne de confiance prévaut sur tout autre avis non médical, à l'exclusion des directives anticipées. La décision de limiter ou d'arrêter un traitement inutile, disproportionné, ou n'ayant d'autre effet que le maintien artificiel de la vie doit être prise selon une procédure collégiale et après avoir prévenu la personne de confiance, la famille, les proches et consulté les directives anticipées. La loi interdit l'obstination déraisonnable et réaffirme le droit au patient de refuser un traitement.

« Les professionnels de santé mettent en œuvre tous les moyens à leur disposition pour assurer à chacun une vie digne jusqu'à la mort. Si le médecin constate qu'il ne peut soulager la souffrance d'une personne, en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable, quelle qu'en soit la cause, qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abrégé sa vie, il doit en informer le malade [...], la personne de confiance [...], la famille ou, à défaut, un des proches. »

« Ces actes ne doivent pas être poursuivis par une obstination déraisonnable. Lorsqu'ils apparaissent inutiles, disproportionnés ou n'ayant d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie, ils peuvent être suspendus ou ne pas être entrepris. Dans ce cas, le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa vie en dispensant les soins visés à l'article L. 1110-10. »

Cette loi est suivie par deux décrets du 6 février 2006^{71 72} qui définissent les directives anticipées, les décisions collégiales et modifient l'article 37 du code de déontologie :

« En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances du malade [...]. Il doit s'abstenir de toute obstination déraisonnable [...] et peut renoncer à entreprendre ou poursuivre des traitements qui apparaissent inutiles. »

« La décision de limiter ou d'arrêter les traitements dispensés ne peut être prise sans qu'ait été préalablement mise en œuvre une procédure collégiale. »

« La décision de limitation ou d'arrêt de traitement prend en compte les souhaits que le patient aurait antérieurement exprimés, en particulier dans des directives anticipées, s'il en a rédigé, l'avis de la personne de confiance qu'il aurait désignée ainsi que celui de la famille ou, à défaut, celui d'un de ses proches. »

Le décret n° 2012-694 du 7 mai 2012 modifie le code de déontologie médicale pour renforcer les droits à l'information du patient :

« Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension. Toutefois, lorsqu'une personne demande à être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic, sa volonté doit être respectée, sauf si des tiers sont exposés à un risque de contamination. Un pronostic fatal ne doit être révélé qu'avec

⁷¹ Décret n° 2006-119 du 6 février 2006 relatif aux directives anticipées prévues par la loi du 22 avril 2005

⁷² Décret n° 2006-120 du 6 février 2006 relatif à la procédure collégiale prévue par la loi du 22 avril 2005

circonspection, mais les proches doivent en être prévenus, sauf exception ou si le malade a préalablement interdit cette révélation ou désigné les tiers auxquels elle doit être faite. »

La loi dite « Léonetti/Claeys »⁷³ visant à renforcer la loi du 22 avril 2005 est adoptée le 2 février 2016. Elle encadre la sédation profonde et continue, rend les directives anticipées opposables et définit désormais la nutrition et l'hydratation artificielles comme des traitements médicaux.

« Art. L. 1111-11. – Toute personne majeure peut rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces directives anticipées expriment la volonté de la personne relative à sa fin de vie en ce qui concerne les conditions de la poursuite, de la limitation, de l'arrêt ou du refus de traitement ou d'acte médicaux. À tout moment et par tout moyen, elles sont révisables et révocables [...], s'imposent au médecin pour toute décision d'investigation, d'intervention ou de traitement, sauf en cas d'urgence vitale pendant le temps nécessaire à une évaluation complète de la situation et lorsque les directives anticipées apparaissent manifestement inappropriées ou non conformes à la situation médicale. »

« La décision de refus d'application des directives anticipées, jugées par le médecin manifestement inappropriées ou non-conformes à la situation médicale du patient, est prise à l'issue d'une procédure collégiale définie par voie réglementaire et est inscrite au dossier médical. Elle est portée à la connaissance de la personne de confiance désignée par le patient ou, à défaut, de la famille ou des proches. »

« À la demande du patient d'éviter toute souffrance et de ne pas subir d'obstination déraisonnable, une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie et à l'arrêt de l'ensemble des traitements de maintien en vie, est mise en œuvre dans les cas suivants :

1° Lorsque le patient atteint d'une affection grave et incurable et dont le pronostic vital est engagé à court terme, présente une souffrance réfractaire aux traitements ;

2° Lorsque la décision du patient atteint d'une affection grave et incurable d'arrêter un traitement engage son pronostic vital à court terme et est susceptible d'entraîner une souffrance insupportable. »

« Lorsque le patient ne peut pas exprimer sa volonté et au titre du refus de l'obstination déraisonnable mentionnée à l'article L. 1110-5-1, dans le cas où le médecin arrête un traitement de maintien en vie, celui-ci applique une sédation profonde et continue provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès, associée à une analgésie. »

En décembre 2015, est présenté par Marisol Touraine, Ministre des affaires sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, un nouveau plan national triennal⁷⁴ articulé autour de quatre axes principaux :

- le renforcement de l'information du patient ;
- la formation des professionnels, le développement de la recherche et la diffusion des connaissances sur les soins palliatifs avec la création d'un centre national dédié aux soins palliatifs et à la fin de vie ;
- le développement des prises en charge de proximité en favorisant les soins palliatifs à domicile ;
- la réduction des inégalités d'accès aux soins palliatifs.

⁷³ Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie

⁷⁴ Plan national triennal pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie - 2015-2018 (www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/031215__plabe56.pdf)

Le législateur est donc venu donner un cadre sur la façon dont on doit procéder lorsque se pose une éventuelle obstination déraisonnable, ou que l'on envisage un arrêt des traitements de maintien artificiel en vie. Il renforce pour le patient le droit de refuser un traitement, le droit d'être soulagé de ses souffrances physiques au risque du double effet, le droit de pouvoir bénéficier de soins palliatifs, le droit de pouvoir bénéficier d'une sédation profonde et continue jusqu'au décès dans certaines circonstances, et le droit d'être respecté dans ses directives anticipées.

IV. Les soins palliatifs : Interventions en pratique clinique

A. Prise en charge des symptômes physiques

La prise en charge des symptômes physiques constitue souvent la "porte d'entrée" des équipes de soins palliatifs auprès des patients.

Il peut s'agir de douleurs, mais également de nausées ou vomissements, de dyspnée, ou de tout autre inconfort physique.

Dans les prises en charge précoces, quand des traitements spécifiques sont encore en cours et qu'une telle intervention est cohérente et pertinente dans le projet de soins, les équipes de soins palliatifs peuvent également réaliser des interventions nutritionnelles, en collaboration avec les équipes de diététique, afin de prévenir ou de corriger précocement une dénutrition.

Les soins palliatifs ne sont donc pas que dédiés à la fin de vie mais bien dès que la situation le justifie et au juste moment. On verra combien ceux-ci peuvent être précocement intégrés dans le parcours de soin.

B. Accompagnement psychologique

Les patients atteints de cancer métastatique, quelle que soit la localisation primitive, ont besoin d'un accompagnement psychologique, délivré par les médecins oncologues ou les équipes de soins palliatifs, ou, si la situation le justifie, par des professionnels spécialisés, psychologues ou psychiatres.

Le diagnostic de cancer est souvent synonyme de mort dans l'esprit des patients, et impacte de manière significative le psychisme du patient, même en situation curative. Le caractère métastatique signe la plupart du temps le caractère incurable de la maladie, même si celle-ci peut être freinée dans son évolution. La répercussion psychique en est d'autant plus forte pour le patient.

En effet, là où il n'existe en français qu'un terme "guérir", la langue anglaise en connaît deux. Le premier, de racine latine "to cure", signifie « éradiquer » la maladie. Beaucoup de gestes médicaux répondent à cette définition, avec un but "curatif", et la prise en charge initiale du patient atteint de cancer pourra se situer dans cette optique.

La deuxième, de racine saxonne, "to heal", se rapproche du vocable "whole" (entier) et de l'allemand "heil" (sain et sauf). Cette acception peut prendre le relai de la première. En effet, en cas d'échec de la stratégie curative, un changement de visée introduit la stratégie palliative, pour une durée indéterminée, pouvant aller de quelques jours à plusieurs années. La visée palliative, bien qu'elle s'accompagne du deuil du curatif, peut s'intégrer dans une stratégie de guérison au sens du healing. Il s'agit d'une réconciliation avec les limites inévitables de l'existence. Le patient ne pouvant être guéri de manière curative se montre déçu par le projet thérapeutique, et la première étape de la prise en charge psychologique est d'accueillir cette déception et les deuils qui l'accompagnent : deuil de l'illusion d'immortalité, deuil du corps et de ses aptitudes physiques, deuil de certaines attentes et de certains projets. Ces pertes s'expriment par des émotions, le chagrin le plus souvent, mais également par une

mentalisation de ces pertes. Il s'agit du travail cognitif, émotionnel et imaginatif qui va permettre d'intégrer à la fois la perte et une nouvelle perspective de vie, qui ne se limitera pas au renoncement, mais pourra permettre au patient de donner un sens différent à sa vie et à la chose.

La qualité de vie est le point central de la prise en charge du patient, d'une part sur le plan physique, mais également sur le plan psychique. Elle ne se définit pas par l'absence de symptômes (vomissements, fatigue, douleur, etc.) ou par le rétablissement des fonctions physique, psychique et sociale *ad integrum*. Elle est individuelle. Le patient décide des champs dont découle sa qualité de vie, il effectue un travail pour redonner du sens à la situation vécue.

Cette prise en charge psychologique peut également s'accompagner de prescriptions de traitements psychotropes, comme des anxiolytiques, des hypnotiques ou des anti-dépresseurs, en collaboration avec des médecins psychiatres.

C. Prise en charge sociale

En collaboration avec les assistants sociaux, l'équipe de soins palliatifs élabore des projets de vie qui intègre le projet de soins. Ces projets recouvrent beaucoup de possibilités. Il peut s'agir d'organiser le maintien au domicile, par un soutien logistique, la présence d'aidants supplémentaires, de passages infirmiers, d'une hospitalisation à domicile ou du soutien d'un réseau de soins palliatifs. Il peut également s'agir de prise en charge dans des établissements médicaux, comme des soins de suite et rééducation, ou des unités de soins palliatifs, selon le stade de la maladie et la situation clinique du patient.

D. Information du patient et démarches anticipées

Les équipes de soins palliatifs ont également à charge de reprendre avec le patient son histoire médicale, d'évaluer sa compréhension du diagnostic et pronostic selon le niveau de partage d'information médicale souhaitée. On connaît les réticences à donner des informations pronostiques aux patients, par difficulté d'annoncer un pronostic défavorable, par crainte d'une mauvaise compréhension avec la difficulté d'extrapoler des statistiques concernant une cohorte à une information ayant du sens pour une personne à titre individuel.

Concernant les souhaits des patients par rapport à ce type d'information, une étude de 2001⁷⁵ a évalué les besoins d'informations chez 2331 personnes interrogées avant leur premier rendez-vous en oncologie. Elle montrait que 87 % (2027) voulaient toutes les informations possibles, qu'elles soient bonnes ou mauvaises.

Une autre étude⁷⁶ concernant 17 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique interrogées sur leur souhait en terme de modalités d'information quant à leur pronostic; l'étude montrait qu'elles souhaitaient qu'elle soit divulguée de manière personnelle, directe et honnête, par leur oncologue référent, accompagnée d'espoir, sans statistiques ou durée de survie, qualifiées de destructrices d'espoir. Cette communication était importante pour les patientes afin de leur permettre de planifier les choses, et de les protéger contre les fausses attentes ainsi que contre les craintes irréalistes.

Ces deux études ne sont pas comparables en terme de puissance, compte tenu des différentes d'effectifs, mais elles suggèrent une approche différente de l'information selon le stade de la maladie, entre des patients interrogés avant leur éventuelle annonce diagnostique de cancer et

⁷⁵ Jenkins et al. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer*. 2001 Jan; 84(1): 48-51.

⁷⁶ Butow et al. Communicating prognosis to patients with metastatic disease: what do they really want to know?. *Support care cancer*, 2002

des patients déjà conscients de la maladie cancéreuse et de son caractère métastatique et donc incurable.

Enfin, une revue de la littérature⁷⁷ regroupant 23 études montrait que 80 % des patients souhaitaient qu'on leur donne une information qualitative quant à leur pronostic, après leur avoir demandé s'ils souhaitaient ces informations.

Ils préféreraient qu'elle soit transmise en entretien individuel, accompagnée d'espoir, en leur laissant le temps de poser des questions et en s'assurant de leur compréhension.

Les patients sont donc la plupart du temps demandeur d'informations quant à leur pronostic, mais que celle-ci soit nuancée par la forme et le tact que requiert leur humanité.

Parallèlement à cette demande, il existe également une évolution sociétale, qui modifie la relation médecin-patient en y faisant pénétrer le droit et la législation. En effet, afin que chacun participe pleinement et en connaissance de cause aux décisions qui le concernent, une information complète et objective est un droit pour le patient et un devoir pour le médecin. Cependant, la tentation est de vouloir tout dire pour respecter la loi et de se mettre à l'abri de poursuites, avec le risque d'aller vers une information défensive, qui peut être aussi préjudiciable que le manque d'information.

Le code de déontologie dit que « le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose ». Le devoir d'information du patient par les professionnels de santé est nuancé par le conseil national de l'ordre des médecins (CNOM)⁷⁸ mais également dans des rapports officiels d'explication de la loi tel que le rapport sur « L'information du patient, son importance, des conséquences, droits et devoirs de chacun »⁷⁹ de la commission nationale permanente 2011-2012.

En effet, dans l'article 35 de la loi, les qualificatifs de l'information sont d'être « claire, loyale et appropriée ». Plus précisément, on y trouve la signification suivante :

- Claire : l'information doit être adaptée et compréhensible par le patient. Le médecin a un rôle pédagogique, et le CNOM écrit : « Il peut être difficile de faire comprendre une situation complexe, il peut falloir la simplifier sans travestir la réalité ».

- Loyale : il s'agit d'une obligation de sincérité, mais « cette loyauté ne signifie pas une franchise brutale, crue, sans cœur ». Il existe un panel de nuances entre tout dire et ne rien dire. Il faut savoir ne pas imposer une vérité et ne pas transformer le droit de savoir en une obligation.⁸⁰

- Appropriée : l'information doit être adéquate, adaptée aux circonstances, au moment et à la personne, à ses convictions, à sa psychologie et à son acceptation de la maladie pour être en lien avec sa réalité.

Une information claire, loyale et appropriée n'est donc pas une information brute, complète et exhaustive, et le droit à l'information du patient n'est pas un droit à tout entendre.

Les recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé, publiées en 2005, expliquent en détail les modalités d'application de la mesure 40 du plan cancer 2003-2007. Pour le pronostic, il est écrit : « d'informer le patient sur les bénéfices attendus des différentes orientations thérapeutiques proposées, (...) ainsi que sur les éléments de pronostic s'il le souhaite. »

Les médecins peuvent donc prendre un peu de distance par rapport à l'exigence légale d'information en ce qui concerne le pronostic.

⁷⁷ Hagerty et al. Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature. Ann oncol, july 2005

⁷⁸ Article 35 - Information du patient | Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. [cité 16 oct 2017]

⁷⁹ Linformation_du_patient__CNP_2012.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/Linformation_du_patient__CNP_2012.pdf

⁸⁰ Pujol J-L. L'annonce du cancer : du concept au dispositif. 2011.

Par ailleurs, une information qualitative est souvent préférable à une information chiffrée, d'une part, comme développé précédemment, afin de permettre une communication adaptée et nuancée, mais également du fait de la difficulté d'appréhension des informations statistiques par les patients. Une étude⁸¹ avec 26 patients portant sur l'information pronostique évaluait, entre autres, leur compréhension de l'information statistique délivrée. Elle retrouvait que la survie médiane était comprise comme une survie moyenne par plus de 60 % des patients, que la courbe de survie globale n'était comprise que par 6 des 26 patients, et que les autres concepts statistiques n'étaient compris que par une minorité. Une autre étude portant sur 100 femmes diagnostiquées d'un cancer du sein localisé concernant la communication de l'information pronostique retrouvait que 73 % ne comprenait pas le terme "médiane de survie" et que 33 % croyait qu'un oncologue pouvait prédire le devenir d'un patient à titre individuel.

Enfin, outre son rôle d'information concernant la pathologie, son évolution et les traitements, le médecin a également un rôle d'information sur les différents dispositifs lui permettant d'anticiper son devenir et d'exprimer ses souhaits, en lui expliquant ce que sont les directives anticipées et la désignation d'une personne de confiance.

E. Prise en charge des proches

Le médecin, en sus de s'occuper du patient, doit également être à l'écoute de ses proches. Cela passe, d'une part, par l'information de ceux-ci, en accord avec le malade, concernant la situation médicale et son évolution probable, mais également par leur accompagnement psychologique et social.

F. Prise en charge palliative précoce

La prise en charge palliative devrait se mettre en place le plus précocement possible, mais de nombreux obstacles s'opposent à cela, notamment la persistance d'une dichotomie entre "soins curatifs" et "soins palliatifs", ainsi que la méconnaissance du fait que les soins palliatifs ne concernent pas seulement les dernières semaines ni les derniers mois de la vie, et peuvent être mis en œuvre simultanément à des soins dits "curatifs".

Dans ce sens, le rapport au président de la République « Penser solidairement la fin de vie » (2012) reprend différents éléments de la vocation des soins palliatifs :

- « les unités de soins palliatifs accueillent les personnes en fin de vie et pas seulement en phase terminale d'une maladie, qui présentent des situations complexes, réfractaires à une prise en charge bien menée »

- « l'annonce d'un cancer, malgré les guérisons fréquentes, devrait solliciter immédiatement la présence d'un médecin spécialiste de soins palliatifs, dès lors que les soins palliatifs ne sont pas exclusivement des soins de fin de vie mais aussi des soins de support »

- « le divorce fréquent entre médecine curative et médecine palliative, comme si l'on devait opposer technique et humanité, alors même que c'est l'harmonie entre les deux qu'il faudrait provoquer... La visée du soin évolue avec l'avancée d'une maladie, au cours de laquelle il existe toujours une part de curatif et de palliatif ».

Ce rapport préconise une culture palliative : la séparation trop radicale entre soins palliatifs et soins curatifs empêche le développement d'une culture de la « démarche palliative ». « Cette culture signifie l'intégration d'une compétence en soins palliatifs dans toute pratique clinique

⁸¹ Davey HM, Butow PN, Armstrong BK. Cancer patients' preferences for written prognostic information provided outside the clinical context. Br J Cancer. 20 oct 2003;89(8):1450-6.

et évite l'enfermement dans une activité spécialisée » ; « favoriser une culture commune qui, au lieu d'opposer « curatif » et « palliatif », les conjugue. »

La publication⁸² majeure en faveur des soins palliatifs précoces est une étude randomisée de 151 patients ayant un diagnostic récent de cancer du poumon non à petites cellules. Les patients recevaient soit des soins palliatifs selon la recommandation du National Consensus Project for Quality Palliative Care en plus du traitement usuel soit le traitement usuel seul. Parmi les patients en vie à l'évaluation 3 mois après l'inclusion, 86 % (107/124) ont été évalués. Les patients du groupe soins palliatifs précoce avaient une meilleure qualité de vie, moins de symptômes dépressifs, recevaient des traitements de fin de vie moins agressifs et avaient une durée moyenne de survie significativement plus longue (12 mois vs 9 mois, $p = 0,02$)⁸³. C'est à ce jour la seule étude qui a montré que les soins palliatifs débutés tôt augmentaient la survie globale. Les analyses complémentaires ont aussi montré une plus grande amélioration du score de la dépression à 3 mois (Patient Health Questionnaire-9) dans le groupe soins palliatifs précoce par rapport au groupe contrôle ($p < 0.001$), celle-ci n'était pas associée à l'augmentation de la survie qui restait indépendante. Les patients qui recevaient des soins palliatifs avaient une perception plus juste de leur pronostic (82,5 % vs 59,6 %, $p = 0,2$) et ceux qui en avaient la perception exacte recevaient moins de chimiothérapie intraveineuse à la fin de leur vie (9,4 % vs 50 %, $p = 0,02$)⁸⁴.

Une revue des essais randomisés⁸⁵ réalisés chez des patients ayant un cancer montrait que les soins palliatifs débutés de manière précoce :

- amélioraient la qualité de vie, le contrôle des symptômes, la compréhension du pronostic, et dans certains cas l'espérance de vie ;
- diminuaient le nombre de dépressions ;
- permettaient d'éviter traitements disproportionnés et hospitalisations non programmées ;
- contribuaient à limiter les dépenses de santé.

Depuis, l'intégration des soins palliatifs dans le parcours de soins du patient au juste moment a fait l'objet d'une recommandation par la société américaine de cancérologie clinique (ASCO) en 2017.

V. Les soins palliatifs dans le mélanome uvéal métastatique : Les spécificités

A. Généralités

Les différentes spécificités du mélanome uvéal métastatique vont impacter la prise en charge palliative. Tout d'abord, il s'agit d'un cancer rare. L'information disponible à délivrer y est donc faible et oblige le suivi en centre de référence, possiblement éloigné du domicile.

B. Un manque d'information disponible conduit à un besoin d'information d'autant plus grand

⁸² 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.

⁸³ Pirl WF, Greer JA, Traeger L, Jackson V, Lennes IT, Gallagher ER, et al. Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1310-5.

⁸⁴ Temel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, Lynch TJ, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2319-26.

⁸⁵ Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care-translating data in oncology into practice. *N Engl J Med* 2013;369(24):2347-51.

Du fait de la rareté de la pathologie, les connaissances concernant ce cancer sont limitées par rapport à d'autres. De plus, peu de médecins, généraliste comme oncologues, sont formés à sa prise en charge. Pour pallier à ce défaut d'information, plusieurs systèmes ont été mis en place. Le réseau MELACHONAT est un réseau national, financé par l'INCa et coordonné par l'institut Curie. Sa mission est de structurer et améliorer la prise en charge des patients atteints de mélanome uvéal, quel que soit le stade de leur maladie. En effet, ceux-ci peuvent se retrouver démunis, du fait à la fois de la rareté de cette pathologie, mais également de la difficulté d'accès à certaines thérapeutiques, comme la protonthérapie, ou les essais cliniques. Il a également pour missions d'établir une base de données, des référentiels et des protocoles communs à tous les centres, mais également d'assurer des réunions de concertation pluridisciplinaire afin de discuter et valider les décisions thérapeutiques pour les patients atteints de mélanome uvéal. Il existe également l'Association Nationale des Patients Atteints du Cancer de l'œil (ANPACAO), destinée à accompagner les patients en termes de parcours de soins et de connaissance de leur pathologie. Elle renseigne aussi les praticiens pour orienter leurs patients auprès d'onco-ophtalmologistes spécialistes.⁸⁶

C. Une prise en charge en centre de référence nécessitant un relai à proximité du domicile

Du fait de sa rareté, peu d'ophtalmologues et d'oncologues sont formés à la prise en charge du mélanome uvéal et l'indication de la protonthérapie nécessite un équipement que possèdent peu de centres. Les patients doivent donc être pris en charge dans des centres de référence, parfois très éloignés de leur domicile.

Cet éloignement géographique est tout d'abord une contrainte logistique pour les consultations et les traitements, mais également une difficulté dans le contexte de l'urgence et de la fin de vie. Organiser le relai des soins à proximité du domicile, par interaction avec le médecin traitant, mais également les réseaux de soins, l'hospitalisation à domicile, les hôpitaux de proximité et les structures de soins palliatifs est donc un temps important de la prise en charge palliative de ces patients.

D. Un pronostic très réservé contrastant avec l'absence de symptômes physiques : le syndrome de Damoclès

Les patients atteints de mélanome uvéal métastatique sont pauci-symptomatiques, avec un état général conservé, et ce jusqu'à un stade très avancé de la maladie. Le plus souvent, la dégradation de l'état général est très rapidement progressive, avec une insuffisance hépato-cellulaire subaiguë qui conduit à l'installation d'une encéphalopathie hépatique et au décès. Cela contraste avec une pathologie grave, rapidement évolutive, avec une médiane de survie courte. Du fait de la faible efficacité des traitements spécifiques, le patient reçoit le plus souvent des annonces itératives d'échec des lignes thérapeutiques successives et de progression de la pathologie visible en imagerie, qui reste peu parlante sur le plan physique, se limitant à des hépatalgies.

Classiquement, le syndrome dit "de Damoclès" désigne l'état psychique des patients atteints de cancer, traités et considérés comme en rémission.⁸⁷

C'est un état ambivalent, où le cancer semble avoir disparu, sans que personne n'en soit tout à fait certain. Les patients ne sont pas sûrs d'être guéris, et sont dans un entre-deux particulièrement inconfortable, d'autant plus qu'ils ne présentent pas de symptômes. Ils sont face à un ennemi invisible. A la logique de soin succède alors une logique de surveillance, avec une anxiété anticipatoire aux consultations et aux bilans de contrôle. L'incertitude d'une

⁸⁶ [Mathis et al. Prise en charge des mélanomes oculaires, le minimum pour les oncologues. Bull Cancer 2018.](#)

⁸⁷ Eckhard Frick. L'accompagnement des malades cancéreux : Un défi pour la psychothérapie

éventuelle récurrence fait l'effet d'une épée de Damoclès au-dessus de la tête du patient, tenue par un crin de cheval.

Cette terminologie fait également sens dans le mélanome uvéal métastatique. Les patients ne ressentent pas la maladie, n'ont pas de repères leur permettant de suivre son évolution et perçoivent donc leur dégradation comme une épée de Damoclès suspendue au-dessus de leur tête. Dans ce contexte, ils peuvent bénéficier d'un accompagnement psychologique afin de les aider à consentir et faire face à l'incertitude et l'angoisse qu'elle génère.

C'est la particularité de ce contexte clinique qui nous a amené à étudier la faisabilité d'une intégration précoce des soins palliatifs dans le parcours du patient et de la décrire.

E. L'intégration précoce des soins palliatifs : la consultation conjointe

Devant cette situation clinique particulière a été mise en place une consultation conjointe oncologue/médecin de soins palliatifs afin de faciliter l'intégration précoce de ces soins palliatifs dans le parcours du patient.

La principale nouveauté est d'accueillir dans une consultation de soins palliatifs des patients le plus souvent peu symptomatiques avec une autonomie qui contraste avec les annonces de gravité. Le nom de consultation de soins de support est le plus souvent le terme utilisé pour plus facilement proposer un accompagnement ; celui de soins palliatifs ayant encore une connotation de fin de vie non ressentie physiquement par les patients.

Cette consultation s'est naturellement imposée en partenariat avec les oncologues, recevant des patients au lieu d'habitation souvent très éloigné et avec des besoins d'information et d'accompagnement nécessitant du temps, mais également du fait de la rareté de la maladie, par l'observation de patients assez démunis dans leur entourage ou réseau médical peu familier avec cette maladie.

DEUXIEME PARTIE: ETUDE RETROSPECTIVE SUR UNE PRISE EN CHARGE CONJOINTE PRECOCE ONCOLOGIQUE ET EN SOINS PALLIATIFS DANS LE MELANOME UVEAL METASTATIQUE

I. Matériels et méthodes

A. Critères d'inclusion

L'étude porte sur les patients suivis à l'institut Curie Paris pour un mélanome uvéal métastatique par les équipes d'oncologie médicale et de soins palliatifs, et dont la première consultation en soins palliatifs a eu lieu entre le 21/06/2016 et le 26/06/2018.

B. Données recueillies

Les données ont été recueillies de manière rétrospective, avec une date de censure au 26/03/2019.

1. Les données générales des patients

Sexe, âge au diagnostic et à la rechute, distance entre lieu de vie et institut Curie.

2. Les modalités thérapeutiques spécifiques

- Au diagnostic initial : traitement par chirurgie et/ou radiothérapie, existence d'une chimiothérapie adjuvante et d'une inclusion dans un essai clinique.
- A la rechute : traitement ou non par chirurgie hépatique et modalités de la chimiothérapie : nombre de lignes, durée médiane de traitement spécifique, existence ou non d'un arrêt des traitements spécifiques et raison de cet arrêt le cas échéant.

3. Les modalités de prise en charge en soins palliatifs

- A la première prise en charge: Délai médian entre première consultation oncologique et première consultations en soins palliatifs, motif d'orientation en soins palliatifs et l'existence d'un traitement spécifique en cours lors de cette orientation
- Le nombre de consultation en soins palliatifs, ainsi que le nombre de consultation conjointe oncologue/médecin de soins palliatifs
- La durée de suivi médian en soins palliatifs

4. Les caractéristiques des patients lors de la première consultation oncologique lors de la rechute, à la première prise en charge en soins palliatifs et à 3 mois, 6 mois et 9 mois

- Cliniques : état général avec score OMS et maintien d'une activité professionnelle sur l'ensemble de la prise en charge, poids et variation pondérale, présence d'une dénutrition, de douleurs, de nausées/vomissements et de symptômes anxio-dépressifs.
- Biologiques : Albumine

5. Les interventions en soins palliatifs

- A la prise en charge, puis à 3, 6 et 9 mois

Prise en charge par le service social, prise en charge par le service diététique et prescription de compléments nutritionnels, prise en charge par des professionnels de psycho-oncologie et prescription de psychotropes, et prescription d'antalgiques.

- Globalement sur l'ensemble de la prise en charge

Entretien avec la famille, relai avec la proximité avec contact avec le médecin traitant, mise en place d'aides, de soins à domicile ou d'une HAD et l'existence de demandes anticipées auprès d'USP proche du domicile.

6. Les circonstances de décès

La cause, le lieu, et le délai depuis le diagnostic de rechute, depuis le début de la prise en charge en soins palliatifs et l'arrêt des traitements spécifiques.

II. Résultats

A. Caractéristiques générales des patients et de la prise en charge oncologique

47 patients ont été inclus dont 19 hommes (40,4 %) et 28 femmes (59,6 %) habitant le plus souvent (46,8 %) à plus de 100 km de l'institut Curie.

Sexe (nombre de patients)	
Masculin	19 (40,4 %)
Féminin	28 (59,6 %)
Distance entre domicile et Institut Curie (km)	
<10 km	6 (12,8 %)
10 – 100 km	19 (40,4 %)
> 100 km	22 (46,8 %)

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients

L'âge médian au diagnostic initial était de 58 ans (18-75), avec un risque génomique disponible pour 68 % des patients (n=32), coté haut risque pour une majorité (53,2 %).

Au cours des traitements initiaux, la majorité des patients (53,1 %) a été incluse dans un essai clinique. 51 % ont été traités par chirurgie ; 63,9 % ont eu une radiothérapie, essentiellement par protonthérapie (83,3 %).

Age médian au diagnostic initial (ans)	58 (18-75)
Risque génomique (nombre de patient)	
Haut	25 (53,2 %)
Intermédiaire	4 (8,5 %)
Bas	3 (6,4 %)
Non disponible	15 (32 %)
Traitement initial (nombre de patient)	
Chirurgie	24 (51 %)
Radiothérapie	30 (63,9 %)
Protonthérapie	25 (53,2 %)
Iodothérapie	2 (4,3 %)
Radiothérapie externe	3 (6,4 %)
Chimiothérapie adjuvante	9 (19,1 %)
Inclusion dans un essai clinique	25 (53,2 %)

Tableau 2 : Prise en charge oncologique initiale

La rechute survenait dans un délai médian de 20 mois (0 - 267), à un âge médian de 62 ans (19-78). Un quart des patients a bénéficié d'une chirurgie hépatique. Les patients ont reçu une médiane de 3 lignes de chimiothérapie (0-6), avec une durée médiane de traitement spécifique de 9 mois (0-81). 14,9 % ont été traités dans le cadre d'un essai clinique.

Les traitements, au terme de notre étude, étaient arrêtés chez 91,5 % des patients. Le motif principalement invoqué était l'altération de l'état général, dans 76,7 % des cas.

Age médian à la rechute (ans)	62 (19-78)
Délai médian de rechute (mois)	20 (0-267)
Chirurgie hépatique (nombre de patients)	12 (25,5 %)
Nombre médian de ligne de chimiothérapie	3 (0-6)
Inclusion dans un essai clinique (nombre de patient)	7 (14,9 %)
Durée médiane de traitement spécifique (mois)	9 (0-81)
Arrêt des traitements spécifiques (nombre de patient)	43 (91,5 %)
Motif d'arrêt des traitements spécifiques (nombre de patient)	
Altération de l'état général	33 (76,7 %)
Absence d'alternative thérapeutique	7 (16,2 %)
Décision du patient	1 (2,3 %)
Toxicité des traitements	2 (4,6 %)

Tableau 3 : Prise en charge oncologique à la rechute

B. Caractéristiques de la prise en charge en soins palliatifs

1. Première consultation en soins palliatifs

Le délai médian entre la première consultation en oncologie et en soins palliatifs était de 3 mois (0-83). Le motif d'adressage était dans la majorité (66 %) des cas l'existence de symptômes cliniques (42,6 %) ou biologiques (23,4 %). Il s'agissait d'une consultation systématique dans un tiers des cas. 78,7 % des patients étaient en cours de traitement spécifique lors de la première consultation en soins palliatifs.

Délai médian entre 1 ^{ère} consultation oncologique et 1 ^{ère} consultation en SP (mois)	3 (0-83)
Motif d'adressage en SP (nombre de patients)	
Systématique, dans un délai < 3 mois	8 (17 %)
Systématique, dans un délai > 3 mois	6 (12,8 %)
Symptômes cliniques	20 (42,6 %)
Symptômes biologiques	11 (23,4 %)
Arrêt des traitements spécifiques	2 (4,3 %)
Traitement spécifique en cours à la 1 ^{ère} consultation SP	37 (78,7 %)

Tableau 4 : Prise en charge initiale en soins palliatifs

2. Suivi en soins palliatifs :

Durant le suivi, le nombre médian de consultations en soins palliatifs était de 3 (1-17), avec au moins une consultation conjointe oncologue/médecin de soins palliatifs dans la moitié des cas, la première en soins palliatifs dans les trois quarts des situations.

La durée médiane de suivi en soins palliatifs était de 5 mois (0-28).

Nombre de consultation en SP médian	3 (1-17)
Nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une consultation conjointe oncologie/SP	25 (53,2 %)
Nombre de patients dont la 1 ^{ère} consultation de soins palliatifs a eu lieu au cours de la consultation conjointe	19 (76 %)
Durée de suivi médian en SP (mois)	5 (0-28)

Tableau 5 : Suivi en soins palliatifs

C. Caractéristiques clinico-biologiques des patients à la première consultation oncologique après rechute métastatique, à la première prise en charge en soins palliatifs et au cours du suivi à 3, 6 et 9 mois.

1. Effectif de patients

Les 47 patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'au moins une consultation avec l'oncologue et d'au moins une consultation en soins palliatifs.

. Ce nombre décroît rapidement, avec moins d'un tiers de l'effectif initial à 9 mois.

	Prise en charge oncologique initiale	1 ^{ère} consultation en soins palliatifs	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois
Nombre de patients	47	47	30	16	13

Tableau 6 : Effectifs des patients

2. Etat général des patients :

L'état général est conservé lors de la première consultation oncologique, avec un score OMS à 0 ou 1 pour 87,2 %. Entre la première consultation en soins palliatifs et l'évaluation à 9 mois, le taux des patients ayant un score OMS inférieur ou égal à 2 diminue de 80,9 % à 69,3 %.

L'état général des patients semble peu s'altérer au cours du temps.

		Prise en charge oncologique initiale	1 ^{ère} consultation en soins palliatifs	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois
S C O R E O M S	0	22 (46,8 %)	5 (10,6 %)	0 (0 %)	2 (12,5 %)	0 (0 %)
	1	19 (40,4 %)	18 (38,3 %)	10 (33,3 %)	4 (25 %)	6 (46,2 %)
	2	6 (12,8 %)	20 (42,6 %)	12 (40 %)	2 (12,5 %)	3 (23,1 %)
	3	0 (0 %)	4 (8,5 %)	4 (13,3 %)	5 (31,2 %)	2 (15,4 %)
	4	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (7,7 %)

Tableau 7 : Etat général des patients

Au moment du diagnostic de la rechute, 36,2 % étaient en activité professionnelle. Parmi les patients qui ne l'étaient pas, la majorité (71,4 %) était à la retraite.

Parmi les patients actifs au diagnostic de rechute, plus de la moitié n'ont pas eu d'arrêt de travail. Chez les patients arrêtés, le délai médian entre rechute et arrêt de l'activité professionnelle était de 343 jours (16-612).

Activité au moment de la rechute (nombre de patients)	En activité	17 (36,2 %)
	Non en activité	28 (59,6 %)
	Retraite	20 (71,4 %)
	Invalidité	1 (3,6 %)
	Congé longue maladie	2 (7,1 %)
	Arrêt de travail	4 (14,3 %)
	Sans emploi	1 (3,6 %)
	Non disponible	2 (4,3 %)
Parmi les patients en activité à la rechute	Pas d'arrêt de travail	9 (52,9 %)
	Arrêt de travail	6 (35,3 %)
	Mise en invalidité	2 (11,8 %)
	Délai médian entre rechute et arrêt/invalidité	343 jours (16 – 612)
	Délai médian entre arrêt et décès	220 jours (61- non atteint)

Tableau 8 : Activité professionnelle des patients

3. Symptômes digestifs et état nutritionnel

Sur le plan digestif, la prévalence de l'anorexie était stable autour de 20 à 25 % tout au long du suivi. Les nausées concernaient entre 10 à 20 % des patients en début de prise en charge, puis disparaissaient complètement.

		Prise en charge oncologique initiale	1 ^{ère} consultation en soins palliatifs	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois
A N O R E X I E	Oui	5 (10,6 %)	9 (19,1 %)	6 (20 %)	4 (25 %)	3 (23 %)
	Non	42 (89,4 %)	38 (80,9 %)	20 (66,7 %)	9 (56,2 %)	9 (69,2 %)
	Non disponible	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (13,3 %)	3 (18,7 %)	1 (7,7 %)

V N O A M U I S S E E E M S E N T S	Oui	5 (10,6 %)	9 (19,1 %)	4 (13,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Non	42 (89,4 %)	38 (80,9 %)	22 (73,3 %)	13 (81,2 %)	12 (92,3 %)
	Non disponible	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (13,3 %)	3 (18,7 %)	1 (7,7 %)

Tableau 9: Symptômes digestifs

Sur le plan nutritionnel, les patients présentaient en grande majorité des valeurs d'IMC > 18kg/m² tout au long du suivi : 93,6 % initialement, 71,5 % à 9 mois.

Sur le plan de la variation pondérale, les données sont présentes en début de prise en charge, mais manquent dans la majorité des cas à partir de six mois de suivi. La variation pondérale est inférieure à 5 % dans la majorité des cas où l'information est présente. Sur des critères biologiques, la dénutrition sévère est peu fréquente. Le taux de patient avec une albuminémie inférieure à 30 g/l passe de 0 à 15,4 % en 9 mois dans les cas où l'information est présente. Au total, en combinant données cliniques et biologiques, on constate que la part de patients dénutris s'accroît rapidement au cours du suivi, bien que les données manquantes soient nombreuses. 17 % des patients sont dénutris à la première consultation en oncologie, mais entre 30 et 50 % durant le reste de la prise en charge.

		Prise en charge oncologique initiale	1 ^{ère} consultation en soins palliatifs	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois
I M C	>25	24 (51 %)	21 (44,6 %)	9 (30 %)	2 (12,5 %)	4 (28,6 %)
	18-25	20 (42,6 %)	23 (48,9 %)	11 (36,7 %)	3 (18,7 %)	6 (42,9 %)
	<18	3 (6,4 %)	2 (4,2 %)	3 (10 %)	1 (6,25 %)	1 (7,1 %)
	Non disponible	0 (0 %)	1 (2,1 %)	7 (23,3 %)	10 (62,5 %)	2 (15,4 %)
A L B U M I N E	>35g/l	36 (76,6 %)	11 (23,4 %)	3 (10 %)	7 (43,7 %)	4 (30,8 %)
	30-35g/l	5 (10,7 %)	30 (63,8 %)	19 (63,3 %)	1 (6,2 %)	1 (7,7 %)
	<30g/l	0 (0 %)	1 (2,1 %)	1 (3,3 %)	0 (0 %)	2 (15,4 %)
	Non disponible	6 (12,8 %)	5 (10,6 %)	7 (23,3 %)	9 (56,25 %)	6 (46,2%)
V P A O R N I D A E T R I A O L N E	<5%		41 (87,2 %)	16 (53,3 %)	4 (25 %)	2 (14,3 %)
	5-10%		2 (4,3 %)	3 (10 %)	1 (6,25 %)	2 (14,3 %)
	>10%		3 (6,4 %)	4 (13,3 %)	0 (0 %)	1 (7,1 %)
	Non disponible		1 (2,1 %)	7 (23,3 %)	11 (68,7 %)	8 (61,5 %)
D E N U T R I T I O N	Oui	8 (17 %)	20 (42,6 %)	12 (40 %)	5 (31,2 %)	7 (53,8 %)
	Non	39 (83 %)	27 (57,4 %)	14 (46,7 %)	8 (50 %)	4 (30,8 %)
	Non disponible	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (13,3 %)	3 (18,7 %)	0 (0 %)

Tableau 10 : Etat nutritionnel

4. Symptômes douloureux

La douleur est un symptôme présent. La prévalence est variable mais importante au cours de la prise en charge, entre un tiers et la moitié des patients.

		Prise en charge oncologique initiale	1 ^{ère} consultation en soins palliatifs	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois
D O U L E U R	Oui	15 (31,9 %)	24 (51 %)	11 (36,7 %)	8 (50 %)	3 (23 %)
	Non	32 (68 %)	23 (49 %)	15 (50 %)	5 (31,2 %)	9 (69,2 %)
	Non disponible	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (13,3 %)	3 (18,7 %)	1 (7,7 %)

Tableau 11 : Symptômes douloureux

5. Symptômes anxio-dépressifs

Les symptômes d'anxiété et de dépression sont également très présents, avec une prévalence s'accroissant au cours du temps, passant de 17 % lors de la première consultation en oncologie à 68 % à 6 mois de suivi.

		Prise en charge oncologique initiale	1 ^{ère} consultation en soins palliatifs	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois
D A E N P X R I E E S T S E I O N	Oui	8 (17 %)	19 (40,4 %)	14 (46,7 %)	11 (68,7%)	7 (53,8 %)
	Non	39 (83 %)	28 (59,6 %)	12 (40 %)	2 (12,5 %)	5 (38,5 %)
	Non disponible	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (13,3 %)	4 (25 %)	1 (7,7 %)

Tableau 12 : Symptômes anxio-dépressifs

D. Intervention en soins palliatifs au cours de la prise en charge

1. Prise en charge diététique

La prescription de compléments nutritionnels oraux est peu fréquente, mais s'accroît au cours du suivi, passant de 4.3 % à la première consultation à 23.1 % à 9 mois, le plus souvent sans consultation dédiée avec un diététicien.

Aucune nutrition artificielle, entérale ou parentérale, n'a été entreprise au cours du suivi.

		1 ^{ère} consultation en soins palliatifs	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois
Prescription de CNO	Oui	2 (4,3 %)	3 (10 %)	3 (18,7 %)	3 (23,1 %)
	Non	45 (95,7 %)	23 (76,7 %)	10 (62,5 %)	9 (69,2 %)
	Non disponible	0 (0 %)	4 (13,3 %)	3 (18,7 %)	1 (7,7 %)
Consultation en diététique	Oui	2 (4,3 %)	1 (3,3 %)	3 (18,7 %)	1 (7,7 %)
	Non	45 (95,7 %)	25 (83,3 %)	10 (62,5 %)	11 (84,6 %)
	Non disponible	0 (0 %)	4 (13,3 %)	3 (18,7 %)	1 (7,7 %)

Tableau 13 : Prise en charge diététique

2. Prise en charge sociale

Les interventions du service social sont rares au cours du suivi : 8.5 % lors de la première consultation en soins palliatifs, 12.5 % à 6 mois.

		1 ^{ère} consultation en soins palliatifs	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois
Recours au service social	Oui	4 (8,5 %)	0 (0 %)	2 (12,5 %)	0 (0 %)
	Non	43 (91,5 %)	26 (86,7 %)	11 (68,7 %)	12 (92,3 %)

Tableau 14 ; Prise en charge sociale

3. Prise en charge antalgique

A la première prise en charge en soins palliatifs, un tiers des patients reçoivent une prescription d'antalgiques. Il s'agit essentiellement d'antalgiques de pallier 2 (64,7 %).

Durant la suite de la prise en charge, la prescription d'antalgiques concerne la moitié des patients, avec une part croissante de pallier 3, qui passe de 17.6 % en début de suivi à 42,9 % à 9 mois. La dose médiane de prescription quotidienne en équivalent-morphine-oral (EMO) passe de 20 mg (0-60) à 28.8 mg (10-60) au cours du suivi.

		1 ^{ère} consultation en soins palliatifs	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois
Prescription d'antalgiques	Oui	17 (36,2 %)	15 (50 %)	9 (56,2 %)	7 (53,8 %)
	Non	30 (68,8 %)	11 (36,7 %)	4 (25 %)	5 (38,5 %)
	Non disponible	0 (0 %)	4 (13,3 %)	3 (18,7 %)	1 (7,7 %)
Si prescription d'antalgiques	Palier 1	3 (17,6 %)	3 (20 %)	2 (22,2 %)	1 (15,4 %)
	Palier 2	11 (64,7 %)	7 (46,7 %)	3 (33,3 %)	3 (42,9 %)
	Palier 3	3 (17,6 %)	5 (33,3 %)	4 (44,4 %)	3 (42,9 %)
	Si palier 2 ou 3 : EMO médian	20 (0-60)	20 (0-120)	10 (0-90)	28,8 (10-60)

Tableau 15 : Prise en charge antalgique

4. Prise en charge en onco-psychologie

Au cours de la prise en charge, la prescription de psychotropes va croissante, passant d'un tiers des patients à la première consultation aux deux tiers à 9 mois de suivi, alors qu'un suivi en psycho-oncologie concerne moins d'un tiers des patients.

		1 ^{ère} consultation en soins palliatifs	A 3 mois	A 6 mois	A 9 mois
Prescription de psychotropes	Oui	13 (27,7 %)	11 (36,7 %)	9 (56,2 %)	8 (61,5 %)
	Non	34 (72,3 %)	15 (50 %)	4 (25 %)	4 (30,8 %)
	Non disponible	0 (0 %)	4 (13,3 %)	3 (18,7 %)	1 (7,7 %)
Suivi en psycho-oncologie	Oui	10 (21,3 %)	6 (20 %)	5 (31,2 %)	2 (15,4 %)
	Non	37 (78,7 %)	20 (66,7 %)	8 (50 %)	10 (76,9 %)
	Non disponible	0 (0 %)	4 (13,3 %)	3 (18,7 %)	1 (7,7 %)

Tableau 16 : Prise en charge psycho-oncologique

E. Prise en charge globale en soins palliatifs au long du suivi

1. Lien avec l'entourage :

Les proches ont été vu en entretien au moins une fois dans trois-quart des cas, et une personne de confiance a été désignée pour 40.4 % des patients

2. Relai avec la proximité :

Le médecin traitant a été contacté au moins une fois pour la moitié des patients, et un réseau de soins mis en place dans un tiers des cas. Au domicile, des aides ont été mise en place pour 9 patients (19,1 %) et des soins chez 11 d'entre eux (23,4 %). Des directives anticipées ont été discutées pour un quart des patients, et des demandes anticipées en USP ont été rédigées pour un tiers.

Au total, un relai de proximité (médecin traitant, réseau et/ou demande d'USP anticipée) a été faite pour la majorité des patients (57,4 %).

Lien avec le médecin traitant	Oui	25 (53,2 %)
	Non	22 (46,8 %)
Mise en place d'un réseau de soins	Oui	17 (36,2 %)
	Non	30 (63,8 %)
Désignation d'une personne de confiance	Oui	19 (40,4 %)
	Non	28 (59,6 %)
Discussion de directives anticipées	Oui	12 (25,5 %)
	Non	35 (75,5 %)
Demande anticipée en USP	Oui	14 (29,8 %)
	Non	33 (70,2 %)
Mise en place d'aides au domicile	Oui	9 (19,1 %)
	Non	38 (80,9 %)
Mise en place de soins au domicile	Oui	11 (23,4 %)
	Non	36 (76,6 %)
Relai avec la proximité	Oui	27 (57,4 %)
	Non	20 (42,6 %)

Tableau 17 : Lien avec l'entourage et les relais de proximité

F. Prise en charge de la fin de vie :

La plupart des patients (85,1 %, n = 40) sont décédés à la date de clôture de l'étude, 82,5 % des suite à la maladie cancéreuse. Le délai médian entre le diagnostic de la rechute métastatique et le décès était de 14,5 mois (1-107), celui entre début de la prise en charge en soins palliatifs et le décès de 4 mois (0-21) et entre dernière chimiothérapie et décès de 50 jours (0-512). Le lieu de décès se distribue à parts égales entre unité de soins palliatifs, domicile et hôpital.

Décès	Oui	40 (85.1 %)
	Non	7 (14.9 %)
Cause du décès	Mélanome uvéal	33 (82.5 %)
	Evènement intercurrent	3 (7.5 %)
	Données indisponibles	4 (10 %)
Délai médian entre rechute et décès (mois)		14.5 (1-107)
Délai entre prise en charge en SP et décès (mois)		4 (0-21)
Délai entre dernière chimiothérapie et décès (jours)		50 (0-512)
Lieu de décès	USP	11 (27.5 %)
	Domicile	10 (25 %)
	Institut Curie	1 (2,5 %)
	Autre hôpital	10 (25 %)
	Données indisponibles	4 (10 %)

Tableau 18 : Prise en charge de la fin de vie

III. Discussion

Cette étude-pilote montre pour la première fois la faisabilité et la description précise d'un suivi conjoint en oncologie et soins palliatifs dans la population très particulière que constitue les patients atteints d'un mélanome uvéal métastatique.

Elle confirme certaines données de la littérature concernant cette population. Leur pronostic, comme décrit habituellement, est grave d'emblée, avec un délai médian de survie de 14,5 mois (1 -107) et un effectif rapidement décroissant, avec 36,2 % de patients décédés à 3 mois et 83 % à 9 mois. L'état général s'altère peu au cours du suivi, avec un score OMS qui reste très majoritairement inférieur ou égal à 2. Cette conservation de l'état général se retrouve dans le maintien de l'activité professionnelle. Tout ceci contraste très nettement avec l'idée d'une altération physique habituellement observée chez des patients en phase métastatique.

Elle apporte quelques nouveautés. Ces patients, décrits habituellement comme asymptomatiques, ne le sont en fait pas totalement. Les symptômes, dont la prévalence varie au cours du suivi, sont par ordre de fréquence l'anxiété et la dépression (jusqu'à 70 %), la douleur (jusqu'au 50 %), la dénutrition (jusqu'à 50 %) et les symptômes digestifs (jusqu'au 25 %).

Concernant les symptômes anxio-dépressifs, leur prévalence est élevée et s'accroît rapidement au cours du suivi. La prescription de psychotropes va croissante également, et sa fréquence est importante en comparaison à celle d'une prise en charge en psycho-oncologie, par un psychiatre ou un psychologue. On ne peut pas différencier sur la base du recueil de

données une souffrance psychique d'origine psychiatrique, accessible à un traitement médicamenteux, un syndrome de démoralisation⁸⁸ ou une souffrance existentielle. On peut imaginer qu'il s'agit plutôt de cette dernière chez ces patients confrontés à leur mort annoncée. Cette souffrance existentielle n'est pas une indication aux traitements médicamenteux en elle-même, car ceux-ci sont peu efficaces. Elle peut cependant être au moins partiellement sensible à un projet thérapeutique, en particulier lorsque celui-ci mobilise le support relationnel, les conditions de vie, le respect des droits, de la dignité et de l'autonomie. C'est le cas d'une prise en charge en soins palliatifs, mais aussi de manière plus spécifique avec les thérapies centrées sur le sens développées par Breitbart⁸⁹ ou les thérapies de la dignité⁹⁰. Il est cependant souvent difficile pour les patients d'accepter de rencontrer un psychologue ou un psychiatre, n'y voyant pas d'intérêt ou ne souhaitant pas avoir « l'étiquette » psychiatrie.

Au total, sur le plan des symptômes anxio-dépressifs, il n'est donc pas certains que la réponse médicamenteuse soit, si ce n'est nécessaire, au moins suffisante, au vu de la prévalence importante de ces symptômes malgré les traitements médicamenteux.

Concernant la dénutrition, elle s'accroît rapidement au cours du suivi, comparativement à sa prévalence, les interventions diététiques sont peu fréquentes. Ici, une des limites de l'étude est que souvent n'est tracé que ce qui est fait, et non ce que l'on s'abstient de faire. On peut supposer qu'au vu du pronostic sombre à court ou moyen terme, et l'absence de recours thérapeutique efficace, une prise en charge nutritionnelle plus intensive et invasive a été jugée déraisonnable dans le contexte. D'un autre côté, une prise en charge nutritionnelle mais surtout la mise en place d'activité physique adaptée pourrait améliorer la qualité de vie des patients tout en luttant contre la fatigue.

Concernant les symptômes digestifs, leur prévalence semble étonnement basse compte tenu de l'atteinte hépatique habituelle. Ils présentent fréquemment une hépatomégalie, parfois associée à une ascite abondante, qui peuvent engendrer des nausées de manière mécanique, mais également des perturbations du bilan hépatique, également pourvoyeurs de nausées d'origine métabolique.

Cette étude-pilote apporte une autre nouveauté : la description d'une prise en charge novatrice, la consultation conjointe oncologie/soins palliatifs.

Avec la mise en place de celle-ci, dans le but d'intégrer les soins palliatifs de manière précoce et systématique, la rencontre a eu lieu dans un délai médian de 3 mois mais la majorité des patients reste adressée du fait de symptômes ou d'un arrêt de traitement spécifique.

Sur l'ensemble de la prise en charge, on constate de manière surprenante le faible recours à d'autres intervenants que le médecin de soins palliatifs. En effet, les soins palliatifs sont habituellement décrits comme une prise en charge globale et interdisciplinaire. Dans l'étude, il est décrit au maximum 20 % d'interventions d'un professionnel de la psycho-oncologie, 12,5 % du service social et 7,7 % d'un diététicien. Par ailleurs, la prise en charge a eu lieu majoritairement en consultation, et non en hôpital de jour compte tenu des critères requis pour leur admission, qui sont à l'institut Curie un score OMS à 3 ou plus, ou la nécessité de 3 intervenants. Le médecin était donc seul, et non en binôme médecin et infirmier. Le profil et la condition physique des patients ont manifestement contribué à une prise en charge

⁸⁸ Kissane et al. Demoralization syndrome--a relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *J Palliative care*. 2001

⁸⁹ Rosenfeld et al. Adapting Meaning-Centered Psychotherapy for the palliative care setting: Results of a pilot study. *Palliative Med*, 2017 feb.

⁹⁰ Martinez et al. 'Dignity therapy', a promising intervention in palliative care: A comprehensive systematic literature review. *Palliative Med*, 2017 June.

palliative, faisant peu intervenir l'interdisciplinarité, bien qu'on identifie des besoins chez eux.

Dans le contexte de maladie grave, et ce d'autant plus que les patients habitent loin de l'institut Curie, un relai a été fait avec les intervenants de proximité chez plus de la moitié d'entre eux afin d'anticiper la suite de la prise en charge. Celui-ci a donc été précédé de discussions anticipées par rapport à l'évolution et à l'aggravation prévisible de la pathologie. Dans un tiers des cas, les patients sont décédés en unité de soins palliatifs, et un quart au domicile, ce qui peut être un autre marqueur de discussions anticipées sur la fin de vie.

L'entourage du patient a été rencontré au moins une fois dans plus de trois quarts des cas, mais la teneur exacte de l'information délivrée n'est généralement pas tracée dans les dossiers. L'échange avec les patients et leurs aidants a pour but de les éclairer sur une maladie rare dont ils ignorent l'évolution n'ayant en général pas eu connaissance d'autre cas similaires. C'est aussi le moment pour échanger avec eux sur ce qu'ils ont lu sur internet, afin d'ajuster l'information à la personne malade.

Cette étude a bien sur ses limites. La principale est qu'elle repose essentiellement sur la collaboration d'un seul oncologue et d'un seul médecin de soins palliatifs. La rareté de la maladie a certes contribué à ce biais, mais on ne peut affirmer que les données recueillies ici peuvent être extrapolées à toutes les prises en charge impliquant des médecins différents.

D'autres limites sont liées à son caractère rétrospectif avec un biais possible de recrutement. Les patients recrutés sont ceux qui ont accepté ce double suivi. Ils sont décrits comme majoritairement asymptomatiques et avec un état général conservé, ils peuvent donc trouver cette prise en charge superflue devant une absence de besoin ressenti, ou alors refuser ce nouveau suivi car les confrontant trop tôt à la gravité de la maladie et son pronostic.

Les données concernant l'intensité des symptômes et leur retentissement sur la qualité de vie ne sont pas disponibles.

L'analyse est aussi limitée par l'information tracée dans les dossiers ne pouvant évaluer ce qui a été recherché et non écrit. De plus, les informations recueillies sont issues de l'évaluation médicale de l'oncologue et/ou du médecin de soins palliatifs, et non du patient lui-même, alors que les études rapportent une discordance entre évaluations médicale et réalisée par le patient⁹¹ ("patient-reported-outcome"). Les symptômes sont rapportés de manière plus précoce, plus fréquente et plus grave par celui-ci^{92,93}.

Cependant cette étude pilote reste inédite dans la population particulière qu'elle décrit : des patients atteints d'un cancer rare, pris en charge en centre de référence très à distance de leur domicile et dont le pronostic grave contraste avec un état général conservé. Cette situation singulière remet en cause les modalités habituelles de la prise en charge palliative, qui concernent le plus souvent des patients complexes, très symptomatiques et surtout très altérés sur le plan général. Elle nous oblige à un remodelage de la prise en charge palliative classique sous de nouvelles formes.

Une première évolution innovante a été la mise en place de la consultation conjointe oncologue/médecin de soins palliatifs, afin d'intégrer celui-ci de manière précoce auprès de

⁹¹ Atkinson et al; The Association between Clinician-Based Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Patient-Reported Outcomes (PRO): A Systematic Review. Support care cancer, aug 2017.

⁹² Basch et al. Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes. J.Natl Cancer Instit, 2009 Dec

⁹³ Fromme et al. How Accurate Is Clinician Reporting of Chemotherapy Adverse Effects? A Comparison With Patient-Reported Symptoms From the Quality-of-Life Questionnaire C30. J. Clin. Oncol, 2004 Sep.

ces patients souvent démunis face à la situation. Grâce aux constats faits suite à cette étude, on peut imaginer d'autres axes de réflexions pour continuer dans la lignée de cette prise en charge novatrice.

Tout d'abord, cet état général conservé, avec l'absence de ressenti physique de la gravité de la maladie, rend d'autant plus difficile l'intégration du pronostic très défavorable. Une étude⁹⁴ concernant la perception du caractère curatif des traitements dans une population de patients présentant un cancer avancé suivi par une équipe de soins palliatifs retrouve que leur perception est inexacte dans 55 % des cas avec une tendance à surestimer l'espérance de vie.

Cela rend les annonces d'autant plus violentes et nous impose un effort de tact dans la communication avec le patient et son entourage. Le partage de ces informations est cependant nécessaire et ce d'autant plus que les patients habitent très à distance de l'Institut Curie et qu'un relai de prise en charge pour la fin de vie, que ce soit à domicile ou en USP, doit être anticipé et donc discuté.

Ensuite, cet état général conservé modifie le mode de suivi des patients au sein de l'hôpital. Les patients étant pris en charge en consultation et non en hôpital de jour, ils ne bénéficient pas du binôme médecin/infirmier de soins palliatifs et rencontrent peu les autres intervenants (assistant social, diététicien, psychologue) de l'équipe. Cette pluridisciplinarité habituellement présente en soins palliatifs permet d'une part à de multiples professionnels de porter un regard sur une situation et un patient donné, mais également à celui-ci de rencontrer des interlocuteurs et champs de compétences variés, avec qui l'échange sera différent. Cette pluridisciplinarité offre à un même patient une diversité de lieu d'expression de ses multiples préoccupations. En favorisant l'expression et la définition des différentes problématiques, elle permet l'élaboration optimale d'un projet de vie cohérent. Dans ce contexte, il pourrait être intéressant d'organiser, à la place d'une première consultation conjointe, un premier hôpital de jour conjoint. Dans celui-ci, en plus des compétences, déjà mobilisées, de l'oncologue et du médecin de soins palliatifs, s'ajouteraient celles des infirmiers et des autres intervenants de la pluridisciplinarité. A ces regards peut s'ajouter celui du patient, en développant l'auto-évaluation des symptômes, afin de ne pas se limiter à l'évaluation médicale, devant les discordances en termes de précocité, d'intensité et de fréquence entre celles-ci, et ce particulièrement pour les symptômes subjectifs.

Enfin, l'autonomie conservée de ces patients rend peu nombreux les intervenants au domicile, comparativement aux prises en charge habituelles en soins palliatifs. En effet, chez les patients à l'état général altéré, des passages quotidiens ou pluri-hebdomadaires ont lieu au domicile par des intervenants paramédicaux. Cela peut favoriser l'expression des préoccupations du patient auprès de ces personnes qui partagent leur quotidien et deviennent familières, renforcer le sentiment d'étayage, diminuer le sentiment de solitude face à la maladie, mais également favoriser le lien ville-hôpital avec des intervenants pouvant solliciter les services hospitaliers. La singularité de cette population n'a manifestement pas suscité ce déploiement de moyens extra hospitalier du fait de l'état général conservé. Les moyens d'interventions face à cette problématique nouvelle ne sont pas résolus et restent une question ouverte.

Ces pistes de réflexions ont pour but de faire évoluer les modalités actuelles de la prise en charge palliative afin d'accompagner au mieux ces patients particuliers. Elles offrent aussi un champ de réflexion pouvant bénéficier aux autres patients et renouveler l'offre de soins palliatifs dans un contexte oncologique en mutation. En effet, avec l'évolution des thérapeutiques, plus efficaces et moins toxiques, la maladie cancéreuse devient chronique, avec des patients moins symptomatiques. De plus, les recommandations actuelles sont en

⁹⁴ Yennurajalingam et al. Perception of Curability Among Advanced Cancer Patients: An International Collaborative Study. *Oncologist*. 2018 April.

faveur d'une prise en charge palliative précoce, à un stade où la maladie n'est pas encore manifeste. Les pistes de réflexion suite à cette étude pilote dépassent donc largement le cadre du mélanome uvéal métastatique, et s'étendent à l'ensemble des prises en charge palliatives.

L'étude montre donc l'existence de besoins en soins de support, mais ne permet pas d'objectiver scientifiquement la réalité de son intérêt par rapport à la stratégie antérieure de recours aux soins palliatifs. De nombreuses questions restent sans réponse : quel est le meilleur moment de cette collaboration ? Correspond-elle à une véritable réponse à des besoins ? N'induit-elle pas une réaction anxieuse précoce ? Est-elle suffisamment respectueuse des attentes des malades ?

Aussi, cette étude-pilote, a amené à construire, une étude prospective randomisée plus approfondie qui sera réalisée à l'Institut Curie sur l'intégration précoce des soins palliatifs dans la prise en charge oncologique standard des patients atteints de mélanome uvéal métastatique. L'étude portera sur l'intégration des soins palliatifs dès le début de la prise en charge oncologique métastatique, avec une consultation conjointe initiale oncologue/médecin de soins palliatifs systématique, comparée à une prise en charge standard. L'objectif principal sera de mettre en évidence l'existence d'un bénéfice en termes de satisfaction des besoins en soins de support à 6 mois. L'évaluation passera notamment par l'échelle SCNS-SF34-Fr, une échelle évaluant les besoins en soins de support en oncologie, qui explore les difficultés psychologiques, physiques et de la vie quotidienne, sexuelles, l'information et l'organisation des services, les soins et le soutien, l'échelle de qualité de vie EORTC QLQ-C30 et l'échelle d'anxiété et de dépression HADS. Cette étude explorera également l'impact de cette prise en charge palliative précoce sur la prise en charge oncologique : les lignes de traitements, la survie sans progression et la survie globale. Elle s'intéressera également au recours aux soins de ces patients, notamment en termes de consultations médicales et de nombre et de durée d'hospitalisation. Enfin, elle évaluera les besoins d'une prise en charge pluridisciplinaire des soignants.

CONCLUSION

Le mélanome uvéal est un cancer rare, dont le pronostic est sombre au stade métastatique, avec une médiane de survie de 12 mois, et pour lequel les options thérapeutiques sont peu nombreuses et d'efficacité limitée.

Une des spécificités du mélanome uvéal métastatique est son caractère pauci-symptomatique, avec un état général conservé jusqu'à un stade très avancé de la maladie, qui contraste avec ce mauvais pronostic.

La rareté de la maladie, le manque d'information disponible, l'éloignement géographique des patients par rapport au centre de référence a conduit à s'interroger sur un mode de prise en charge adapté à cette situation exceptionnelle.

Le but de cette étude-pilote rétrospective était de décrire pour la première fois, le parcours de soins et les interventions réalisées par les équipes de soins palliatifs auprès de ces patients après la mise en place d'une consultation conjointe oncologue/médecin de soins palliatifs. Elle propose d'intégrer de manière systématique et précoce les soins palliatifs afin d'accompagner au mieux le patient et sa famille.

Cette étude montre la faisabilité d'une consultation conjointe permettant une intégration précoce et systématique des soins palliatifs et décrit ses modalités. Elle montre également que ces patients ont des besoins en soins palliatifs. En effet, comme décrits dans les études antérieures, ils ont un état général conservé, mais ne sont pas asymptomatiques. Selon le moment du suivi, ils présentent des douleurs dans la moitié des cas, des symptômes anxio-dépressifs dans 70% et une dénutrition dans 50% des cas. Le recours à d'autres intervenants (diététicien, assistant social et professionnel de psycho-oncologie) est peu fréquent, ce qui limite l'interdisciplinarité. Celle-ci est pourtant un des aspects fondamentaux de la prise en charge palliative, et qui est en fait la richesse de par les regards croisés des différents acteurs sur une même situation. L'étude montre également l'importance des discussions anticipées pour assurer le relai à proximité du domicile chez ces patients habitant loin de l'institut Curie, et essayer au maximum de respecter leurs souhaits pour leur fin de vie.

La perspective, suite à cette étude-pilote rétrospective est la mise en place de l'étude randomisée prospective "Early together". Celle-ci comparera l'intégration précoce des soins palliatifs dans la prise en charge oncologique des patients atteints de mélanome uvéal métastatique et la prise en charge standard. Elle évaluera notamment la satisfaction des besoins de soins de support, la qualité de vie des patients et les symptômes anxio-dépressifs, mais également l'impact de cette prise en charge palliative précoce sur la prise en charge oncologique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Virgili G et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007 ; 114 :2309-15
2. Chang AE et al. The National Cancer Data Base report on cutaneous and non cutaneous melanoma: a summary of 84 836 cases from the past decade. The American College of surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1998 Oct 15;83(8):1664-78
3. Shields CL et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol.* 2009 Aug;127(8):989-98.
4. Shah CP. et al., Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2005 Sep;112(9):1599-607
5. Hammer H et al., Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol*, 1996, 6(4) :472-4
6. Weis E. et al., The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2006 Jan;124(1):54-60
7. Carbone M, BAP1 cancer syndrome : malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs.
8. Van Raamsdonk et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:2191-9.
9. Diener-West M et al. , Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroid melanoma : Collaborative Ocular Melanoma Study Group report No. 26. *Arch Ophthalmol* 2005 ; 123(123) :1639-43.
10. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(127):989-98
11. Swathi et al. Uveal melanoma: Estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015 Feb;63(2):93-102
12. Cassoux et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2014;98:769-74.
13. Young TA et al; Fluorescent in situ hybridization for monosomy 3 via 30-gauge fine-needle aspiration biopsy of choroidal melanoma in vivo. *Ophthalmology* 2007 Jan;114(1):142-6
14. Onken MD et al. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn.* 2010 Jul;12(4):461-8
15. Onken MD et al.; Collaborative ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multigene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2012 Aug;119(8):1596-603
16. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no.1., *Arch Ophthalmol*, 1990 Sep ; 108(9) :1268-73
17. Char DH et al., Accuracy of presumed uveal melanoma diagnosis before alternative therapy. *Br J Ophthalmol* 1995 Jul : 79(7) :692-6.
18. Bedi DG et al., Sonography of the eye. *AJR Am J Roentgenol* 2006 Oct ;187(4) :1061-72
19. Cassoux N et al, Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma, *Br J Ophthalmol*, 2014 Jun ;98(6) :796-74

20. Wilson M et al, Comparison of Episcleral Plaque and Proton Beam Radiation Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma, *Ophtalmology* 1999 ;106c :1579-87
21. Leonard KL et al, A 17-year retrospective study of institutional results for eye plaque brachytherapy of uveal melanoma using (125)I, 103 (Pd) and (131) Cs and historical perspective. *Brachytherapy* 2011 ; 10 :331-9
22. Dendale et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie-Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:780-
23. Thariat et al. Visual Outcomes of parapapillary uveal melanomas following proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:328-35
24. Gragoudas ES et al. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophtalmology* 1999;106:1571-7
25. Seibel et al. Antiangiogenic or corticosteroid treatment in patients with radiation maculopathy after proton beam therapy for uveal melanoma. *Am J Ophtalmol* 2016;168:31-9
26. Bensousan E et al. Outcome after proton beam therapy for large choroidal melanomas in 492 patients. *Am J Ophtalmol* 2016; 165:78-87.
27. Damato B et al. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:109-15.
28. Thariat J et al. Proton beam therapy for iris melanomas in 107 patients. *Ophtalmology* 2017;125:606-14
29. Lumbroso-Le Rouic L et al. Proton beam therapy for iris melanomas. *Eye Lond Engl* 2006;20:1300-5.
30. Gambrelle J et al. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol* 2007;245:657-63.
31. Damato B et al. Patient-reported outcomes and quality of life after treatment of choroidal melanoma: a comparison of enucleation versus radiotherapy in 1596 patients. *Am J Ophtalmol* 2018; 193:230-51.
32. Konstantinidis L et al. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2014 Jan;98(1):82-5
33. Damato B. et al. The role of eyewall resection in uveal melanoma management. *Int Ophthalmol Clin* 2006 Winter;46(1):81-93
34. Damato B et al. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit of 1632 patients. *Ophtalmology* 2004;111:977-83.
35. Voelter V. et al, Adjuvant intra-arterial hepatic fotemustine for high-risk uveal melanoma patients. *Melanoma Res.* 2008 Jun;18(3):220-4. doi: 10.1097/CMR.0b013e32830317de.
36. NCT01585194 - Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma
37. NCT02068586 - Adjuvant Sunitinib or Valproic Acid in High-Risk Patients With Uveal Melanoma
38. NCT00489944 - Sunitinib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Ocular Melanoma
39. NCT02223819 - Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy

40. NCT02336763 - Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases
41. Mariani P et al. Surgical management of liver metastasis from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1192-7
42. Balasubramanya R et al. Imaging of ocular melanoma metastasis. *Br J Radiol* 2016; 89[20160092]
43. NCT00351728 - Combined PET/CT Imaging for the Early Detection of Ocular Melanoma Metastasis Compared to CT Scanning Alone
44. WEN JC et al, Radiation-related cancer risk associated with surveillance imaging for metastasis from choroidal melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Jan;131(1):56-61. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.564.
45. Barisione G et al. Potential role of soluble c-Met as a new candidate biomarker of metastatic uveal melanoma. *JAMA Ophtalmol* 2015;133:1013-21.
46. Bidard F-C et al. Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *Int J Cancer* 2014;134:1207-13.
47. NCT02849145 - Evaluation Interest of the Circulating Tumor DNA Dosage in Patient With Hepatic Metastatic Uveal Melanoma Candidate to Complete Resection (ct DNA R0)
48. Mariani P et al. Surgical management of liver metastasis from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1192-7
49. Leyvraz S et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanom: a multicentric randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25:742-6.
50. Klingenstein A. et al, Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 Feb;36(1):158-65. doi: 10.1007/s00270-012-0373-5
51. Gonsalvez et al. Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastasis of uveal melanoma: a single-institution experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Feb;196(2):468-73.
52. NCT01730157 - Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases
53. Hughes MS et al. Results of a randomized controlled multicenter phase III trial of percutaneous hepatic perfusion compared with best available care fort patients with melanoma liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1309-19.
54. Bedikian AI et al, Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer.* 1995 Nov 1;76(9):1665-70.
55. Sato T. et al, Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20;26(33):5436-42. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0705
56. Eschelmann DJ et al. The results of a randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in uveal melanoma patients with hepatic metastasis. 2011 ASCO Annual Meeting; Chicago. 2011.

57. Augsburger JJ et al. Effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2009;148:119-27.
58. Zimmer L et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PloS One* 2015;10:e0118564.
59. Josua AM et al. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma. *Melanoma Res* 2015;25:342-7.
60. Piperno-Neumann S et al. Activity of anti-PD1 drugs in uveal melanoma patients. *J Clin Oncol* 2016;34:9588.
61. Chandran SS. et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:792-802.
62. Carvajal RD et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2397-405.
63. Carvajal RD et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: a phase III, multicenter randomized trial (SUMIT). *J Clin Oncol* 2018 [JCO2017741090]
64. Mouriaux F et al. Sorafenib in metastatic uveal melanoma: efficacy, toxicity and health-related quality of life in a multicentre phase II study. *Br J Cancer* 2016;115:20-4.
65. Daud A et al. Phase II randomised discontinuation trial of the MET/VEGF receptor inhibitor cabozantinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer* 2017;116:432-40.
66. Kristina B. et al, Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med.* 2013 Oct; 2(5): 674–686.
67. www.sfap.fr
68. Circulaire DGS/3D du 26 août 1986 relative à l'organisation des soins et à l'accompagnement des malades en phase terminale
69. Delbecq H. Les soins palliatifs et l'accompagnement des malades en fin de vie (1993)
70. Loi n° 99-477 du 9 juin 1999 visant à garantir le droit à l'accès aux soins palliatifs
71. Décret n° 2006-119 du 6 février 2006 relatif aux directives anticipées prévues par la loi du 22 avril 2005
72. Décret n° 2006-120 du 6 février 2006 relatif à la procédure collégiale prévue par la loi du 22 avril 2005
73. Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie
74. Plan national triennal pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie - 2015-2018 (www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/031215__plabe56.pdf)
75. Jenkins et al. Information needs of patients with cancer: results from a large study in UK cancer centres. *Br J Cancer.* 2001 Jan; 84(1): 48–51.
76. Butow et al. Communicating prognosis to patients with metastatic disease: what do they really want to know?. *Support care cancer*, 2002
77. Hagerty et al. Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature. *Ann oncol*, july 2005
78. Article 35 - Information du patient | Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet].
79. https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/Linformation_du_patient__CNP_2012.pdf

80. Pujol J-L. L'annonce du cancer : du concept au dispositif. 2011.
81. Davey HM, Butow PN, Armstrong BK. Cancer patients' preferences for written prognostic information provided outside the clinical context. *Br J Cancer*. 20 oct 2003;89(8):1450-6.
82. 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.
83. Pirl WF, Greer JA, Traeger L, Jackson V, Lennes IT, Gallagher ER, et al. Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care. *J Clin Oncol* 2012;30(12):1310-5.
84. Temel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, Lynch TJ, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2319-26.
85. Parikh RB, Kirch RA, Smith TJ, Temel JS. Early specialty palliative care-translating data in oncology into practice. *N Engl J Med* 2013;369(24):2347-51.
86. Mathis et al. Prise en charge des mélanomes oculaires, le minimum pour les oncologues. *Bull Cancer* 2018.
87. Eckhard Frick. L'accompagnement des malades cancéreux: Un défi pour la psychothérapie
88. Kissane et al. Demoralization syndrome--a relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *J Palliative care*. 2001
89. Rosenfeld et al. Adapting Meaning-Centered Psychotherapy for the palliative care setting: Results of a pilot study. *Palliative Med*, 2017 feb.
90. Martinez et al. 'Dignity therapy', a promising intervention in palliative care: A comprehensive systematic literature review. *Palliative Med*, 2017 June.
91. Atkinson et al; The Association between Clinician-Based Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Patient-Reported Outcomes (PRO): A Systematic Review. *Support care cancer*, aug 2017.
92. Basch et al. Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes. *J.Natl Cancer Instit*, 2009 Dec
93. Fromme et al. How Accurate Is Clinician Reporting of Chemotherapy Adverse Effects? A Comparison With Patient-Reported Symptoms From the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J. Clin. Oncol*, 2004 Sep.
94. Morten et al. Assessing health-related quality of life in palliative care: Comparing patient and physician assessments. *European journal of cancer*, 2006 May.
95. Cinzia Brunelli et al. Quality-of-Life Evaluation: When Do Terminal Cancer Patients and Health-Care Providers Agree? *Journal of pain and symptom management*. 1998 March.
96. Di Malo et al; Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *JCO*, 2015 March.
97. Yennurajalingam et al. Perception of Curability Among Advanced Cancer Patients: An International Collaborative Study. *Oncologist*. 2018 April.

RESUME

Mélanome uvéal métastatique : étude descriptive d'un modèle d'intégration précoce des soins palliatifs

Introduction :

Le mélanome uvéal est un cancer rare. Jusqu'à 50 % des patients vont développer des métastases, principalement hépatiques. Le pronostic est sombre, la médiane de survie après rechute métastatique est de 12 mois, et contraste avec des patients pauci-symptomatiques et à l'état général conservé jusqu'à un stade avancé de la maladie. Pour explorer les possibilités d'intégration précoce des soins palliatifs, nous avons mené une étude pilote rétrospective afin de décrire les interventions de l'équipe de soins palliatifs et les caractéristiques cliniques des patients.

Matériels et méthodes :

Entre Juin 2016 et juin 2018, 47 patients ont été suivis conjointement par les équipes d'oncologie et de soins palliatifs à l'Institut Curie à Paris. Les données clinico-biologiques, les symptômes et le type d'intervention de l'équipe de soins palliatifs ont été recueillis de manière rétrospective.

Résultats :

L'âge médian des patients était de 62 ans (19-78), avec un délai médian entre le diagnostic initial et la rechute métastatique de 20 mois (0- 267). La durée de suivi médian par l'équipe de soins palliatifs était de 5 mois (0-28). La première consultation en soins survenait dans un délai médian de 3 mois (0-83) après le diagnostic de rechute métastatique. 48,9 % des patients étaient OMS 0-1, et 78,7 % étaient en cours de traitement oncologique spécifique. La raison principale d'adressage à l'équipe de soins palliatifs était la survenue de symptômes pour 42,6 % (douleur, dénutrition ou anxiété), des perturbations du bilan hépatique pour 23,4 % et l'arrêt des traitements spécifiques pour 4,3 % des patients. Il s'agissait d'une consultation conjointe avec l'oncologue et le médecin de soins palliatifs dans 29,8 % des cas. A la première consultation, il y avait l'intervention d'assistants sociaux dans 8,5% des cas et de diététiciens dans 4,3% des cas. Une prescription d'antalgiques et de psychotropes était réalisée pour respectivement 36,2 % et 27,7 % des patients. Au cours du suivi, la douleur était présente chez 23 à 50 % des patients, mais les symptômes les plus prévalents étaient les symptômes anxio-dépressifs, survenant chez 40 à 68 % des patients. Au suivi à 9 mois, 53,8 % des patients étaient sous traitement antalgique et 61,5 % sous traitement psychotrope. Les traitements spécifiques étaient arrêtés pour 93,6 % d'entre eux, principalement en raison d'une altération de l'état général. Au terme de l'étude, 85,1% des patients étaient décédés, essentiellement par insuffisance hépatique dues aux lésions secondaires, après un délai médian de 14,5 mois (1-107) après le diagnostic de rechute. Un tiers des patients sont décédés au domicile.

Conclusion:

Malgré des symptômes moins présents que pour d'autres localisations cancéreuses, les patients présentant un mélanome uvéal métastatique pourraient bénéficier d'une intégration précoce des soins palliatifs afin de pouvoir bénéficier d'une prise en charge globale et établir avec lui un projet de vie. Ces questions feront l'objet d'une étude prospective pour évaluer les bénéfices d'un suivi précoce conjoint en oncologie et en soins palliatifs dans ces rares situations.

Mots clefs : soins palliatifs, soins de support, soins palliatifs précoces, mélanome uvéal.

Metastatic uveal melanoma (MUM): a descriptive study of an early palliative care integration model

Background:

Uveal melanoma is a rare cancer. Up to 50% of patients develop metastasis, mainly hepatic. Prognosis is poor: median survival after metastasis is 12 months, in contrast with no significant symptom burden and a preserved overall condition until death. To assess the possibility of integrating early palliative care, we conducted the first pilot study to describe palliative care team activities and patient outcomes.

Material and methods:

From June 2016 to June 2018, 47 MUM patients began early, concomitant follow up by the oncologic and palliative teams at Institut Curie. Alongside clinical and biological features, data collection focused on symptoms and interventions of the palliative care team.

Results:

Median age was 62 years (19-78), and median time to metastasis was 20 months (0-267). Median follow-up by the palliative team was 5 months (0-28). The first palliative care consultation occurred after a median time of 3 months (0-83) from the diagnosis of metastasis: 48,9% of patients were PS 0-1, and 78,7% were receiving systemic treatment for MUM. The main reason was the onset of symptoms for 42,6% (pain, malnutrition or anxiety), liver function tests impairment in 23,4% and stop of anti-cancer therapy in 4,3% of patients. It was a systematic joint consultation in 29,8%. At this first visit, we included social workers (8,5%) and nutritionists (4,3%). Antalgic and psychotrop prescriptions were needed for 36,2% and 27,7% of patients respectively. Over time, between 23 and 50% of patients experienced pain, but the most prevalent symptoms are anxiety and depression, experienced by 40 to 68% of the patients. At 9 months, antalgic prescriptions were needed for 53,8% and psychotrops for 61,5%,. Anti-cancer treatments were stopped in 93,6% of patients, mainly due to disease progression. 85,1% of patients died of MUM, due to hepatic metastases, after a median time from metastasis of 14.5 months (1-107). A third of the patients died at home.

Conclusions:

Despite few symptoms in comparison to other cancers, MUM patients could benefit from early palliative care to support needs and establish a life project. These issues will be investigated in a prospective study to assess the benefits of joint early oncological and palliative care in this rare melanoma.

Key word: palliative care, supportive care, early palliative care, uveal melanoma.

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**