



**HAL**  
open science

# L'évaluation de la qualité de vie a-t-elle sa place dans les essais cliniques en cancérologie ?

Mathilde Lacombe

► **To cite this version:**

Mathilde Lacombe. L'évaluation de la qualité de vie a-t-elle sa place dans les essais cliniques en cancérologie?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03160731

**HAL Id: dumas-03160731**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03160731>**

Submitted on 5 Mar 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.



## U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 77

Thèse pour l'obtention du

### DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue

Par **Mathilde Lacombe**

Née le 29 août 1994 à Bordeaux (33)

Le 2 juillet 2020 à Bordeaux

# L'évaluation de la qualité de vie a-t-elle sa place dans les essais cliniques en cancérologie ?

*Directeur de thèse*

Madame le Docteur Maria Laura Silva

*Membres du Jury*

Mme Marine AULOIS GRIOT  
Mme Maria Laura Silva  
Mme Céline PULON  
Mme Sarah MAMANE

Professeur à l'Université de Bordeaux  
Docteur en Pharmacie  
Docteur en Pharmacie  
Docteur en pharmacie

Président  
Directeur  
Juge  
Juge

## REMERCIEMENTS

### *Remerciements adressés à la famille et aux amis*

#### **A mes parents**

Maman, sans qui je n'aurais jamais réussi la dure épreuve de la première année du concours de pharmacie. Merci pour ta présence, ton écoute et ton soutien quotidiens.

Papa, malgré avoir pris une voie bien différente de celle de commissaire-priseur, c'est bien grâce à ce que tu m'as transmis et l'exemple que tu me donnes que je me démarque dans mon secteur où les profils sont très nombreux.

Merci également de m'avoir fait confiance et de m'avoir permise de partir à Paris afin d'aller au bout de ce que je voulais faire, à savoir, intégrer une école prestigieuse telle que l'ESSEC Business School et travailler en industrie pharmaceutique.

Je vous aime.

#### **A mes grandes sœurs,**

Charlotte, « ma deuxième maman », gynécologue obstétricienne, mon exemple depuis que je suis toute petite. Une force de caractère comme rarement j'ai connu, pas une année de retard, une magnifique famille, avec mes deux petites nièces, Thaïs et Pia qui sont devenues les amours de ma vie à moi aussi, et toujours une épaule sur laquelle s'appuyer et se confier.

Pauline, ma "moyenne" sœur, mon artiste préférée, la comédienne dont je suis la première fan. Nos activités ont beau être très différentes, elles sont très complémentaires, je m'inspire de tout ce que tu entreprends tout le temps, à la fois dans ma vie professionnelle mais également dans ma vie sociale. En plus de m'avoir toujours soutenue et écoutée à tout moment de la journée, tu es ma meilleure amie, ma confidente.

Merci d'être, toutes les deux, toujours là pour moi, malgré nos différences d'âge, vous êtes mes repères sans qui je ne serai pas là où j'en suis aujourd'hui.

Je vous aime.

#### **A mes grands-parents,**

Nanny, ma grand-mère dont le lien qui nous lie est bien particulier depuis que je suis toute petite. Au-delà de m'avoir permis de vivre chez toi, merci d'être là pour moi. Pensées pour mon Daddy.

Mamoune, ma grand-mère atypique dont j'admire l'expérience de vie, qui doit rester comme elle est. Au-delà de m'avoir fait connaître tous les restaurants et toutes les boutiques de bordeaux, merci d'être là pour moi. Pensées pour mon Papou.

Je vous aime.

**A mes meilleurs amis,**

Manon D, Marie-Victoire, Philippine, Victoire H, Pauline, Capucine, Victoire S, Jeanne, Juliette, Manon F, Fleur, Edgar, Elliott, Octave, Quentin, Edwin

Qui m'ont toujours encouragé et soutenu dans toutes les étapes et depuis toutes ces années...

**A mes hongroises,**

Marine, Camille, Elisa, les meilleures rencontres que j'ai faites. Cela fait maintenant 6 ans que l'erasmus à Budapest est terminé et pourtant notre lien est toujours aussi fort. Je n'imagine plus passer certaines étapes de ma vie sans vous. Marine, Camille, merci d'être toujours présentes quand il s'agit de répondre à mes questions concernant la pharmacie (Camille), l'industrie pharmaceutique et plus précisément ta spécialité qui est la médico-économie et qui m'a bien servi pour faire ma thèse (Marine).

**A Clément,**

Tu resteras pour toujours mon grand frère que je n'ai jamais eu. Tu es parti trop tôt, trop jeune mais tu laisses des souvenirs inoubliables.

Tu nous manques.

*Remerciements adressés aux personnes qui ont contribué à l'élaboration de la thèse et ne siégeant pas au Jury*

**A Racha Abdel-Maksoud, responsable marketing Opdivo® Rein chez Bristol- Myers Squibb**

Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir recruté.

Merci d'avoir été à mes côtés et de m'avoir poussé vers le haut, tout au long de ma première expérience professionnelle. J'ai eu la chance d'énormément apprendre à tes côtés.

Merci pour m'avoir aidé dans la rédaction de ma thèse.

**A Gauthier Petit, chef de produit Opdivo® rein et mélanome, mon collègue et binôme de mon année chez Bristol-Myers Squibb**

Merci pour ton accueil.

Merci d'avoir été une réelle épaule sur laquelle je me suis appuyée et dont je me suis inspirée tout au long de l'année.

Merci aussi pour ta disponibilité dès qu'il était question de m'aider pour ma thèse.

**A mon Directeur de master Stratégie et Management des Industries de santé à l'ESSEC Business School, Monsieur François Lhoste,**

Merci tout d'abord de m'avoir donné la chance de faire partie de cette belle équipe qu'est celle des "Smisiens" et de participer à cet atelier. Je me rappellerai toujours votre coup de téléphone pour m'annoncer que j'étais acceptée dans ce master et la joie qui m'a envahi. Au-delà de toutes les connaissances que j'ai pu acquérir au cours de cette année, je suis sortie surtout grandie de cette année et avec une véritable ouverture d'esprit. En plus de cela, je vais ajouter toutes les belles relations (Margot, Lauraline Caroline entre autres) que j'ai pu tisser avec des personnes toutes plus intéressantes les unes que les autres.

Merci de m'avoir accompagné dans la rédaction de ma thèse.

**A Docteur Thierry Piechaud, Chirurgien urologique : spécialiste en chirurgie laparoscopique et robotique à Bordeaux**

Merci d'avoir été disponible pour m'aider à réaliser un questionnaire à destination des oncologues.

Merci d'avoir utilisé tes différentes connaissances pour faire passer mon questionnaire.

En espérant que ce devoir t'intéresse dans sa globalité.

## *A mes Juges*

### **Madame le Docteur Céline Pulon**

Enseignement contractuel

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux

Docteur en Pharmacie

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et je vous en remercie.

Vous avez été un repère important pour moi tout au long de mes années d'études.

Je vous remercie pour les connaissances que vous m'avez apportées au cours de ces années, en particulier lors de la cinquième année en me donnant l'opportunité de participer à votre option sur la veille stratégique. C'est en effet cette option qui m'a permis de me sensibiliser avec l'industrie pharmaceutique et de me conforter dans mon choix de filière. Vous avez également su entretenir un lien avec vos différents élèves dont j'ai eu la chance de faire partie.

J'espère vous faire honneur dans la poursuite de ma vie professionnelle.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect pour votre travail.

### **A ma Directrice de Thèse, Madame Maria Laura SILVA**

Maître de Conférences en Droit et Economie Pharmaceutiques

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques de l'Université de Bordeaux

Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université

Merci de m'avoir fait confiance en acceptant d'être ma Directrice de Thèse.

Merci pour votre disponibilité et votre adaptabilité à mon emploi du temps.

Merci de m'avoir encouragé tout au long de ce travail même quand j'étais face à certaines difficultés.

Merci de m'avoir poussé à perfectionner ce travail en me conseillant d'y apporter des recherches et analyses personnelles. C'est en effet cette partie qui me rend, aujourd'hui, fière du rendu de ce travail.

Merci pour votre bienveillance et votre patience malgré la distance qui nous sépare.

J'espère vous faire honneur lors de la présentation de ma thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect pour votre travail.

**Madame le Docteur Sarah MAMANE**

Training Manager Immunoscience – Cardiologie chez Bristol Myers Squibb  
Université Paris-Sud

Merci pour m'avoir encadré, soutenu et tiré vers le haut tout au long de mon année d'alternance en tant que chef de produit Opdivo® chez Bristol Myers Squibb, année qui m'a influencée pour la rédaction de ma thèse.

Merci d'avoir été en plus de ma supérieure, un réel exemple que je compte bien garder en tête, une personne sur laquelle je pouvais, et peux encore actuellement, m'appuyer pour ses excellents conseils.

Merci pour m'avoir aidé et motivé dans la rédaction de ma thèse du début à la fin.

J'espère que nous arriverons à continuer d'entretenir cette belle relation.

J'espère te faire honneur lors de la présentation de ma thèse

Trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect pour ton travail.

## *A mon Président de Thèse*

### **Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT**

Professeur de Droit et Economie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux  
Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université

Vous qui me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour les connaissances que vous m'avez apportées au cours de mes années d'études.

J'espère vous faire honneur dans la poursuite de ma vie professionnelle.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect pour votre travail.



Liste des abréviations.....	12
Liste des tableaux.....	14
Liste des figures.....	15
Liste des annexes.....	16
Introduction.....	18
Partie 1 – La cancérologie générale .....	20
I.    Epidémiologie.....	20
A.    Incidence et mortalité .....	20
B.    Chiffres clés .....	20
C.    Les principaux carcinogènes.....	23
D.    Importance des campagnes de dépistage.....	24
II.   De la cellule normale à la cellule cancéreuse.....	25
A.    La cellule et ses constituants .....	25
B.    Les phases du cycle cellulaire .....	26
C.    La division cellulaire .....	28
D.    Acteurs de la mise en place d’un cancer .....	29
E.    Anomalies rencontrées dans les cellules cancéreuses.....	30
F.    Différenciation tumorale.....	31
G.    Classification histopathologique .....	32
H.    Le processus de cancérogenèse .....	32
I.    L’évolution naturelle des tumeurs solides .....	32
J.    Le mode de propagation des cancers.....	33
III.  Les traitements en cancérologie .....	33
A.    Généralités .....	33
B.    Chirurgie carcinologique .....	34
C.    Radiothérapie et ses complications .....	35
D.    Chimiothérapie.....	36
1.    Les principales familles de cytotoxiques .....	36
2.    Protocole de chimiothérapie.....	37
E.    L’hormonothérapie .....	37
F.    Les thérapies ciblées .....	38
G.    Les thérapies immunomodulatrices.....	39
IV.  Evaluation des traitements .....	40
A.    Les principaux critères d’évaluation des traitements en cancérologie.....	40
B.    Les limites du critère OMS et RECIST .....	40

C.	Le critère de réponse immunitaire : critères I RECIST .....	42
D.	Les différents types de réponses observées sous immunothérapie .....	43
V.	Les effets indésirables des traitements médicamenteux anti cancéreux .....	43
Partie 2 -	La qualité de vie en oncologie .....	45
I.	Historique .....	45
II.	Définitions .....	46
A.	Qualité de vie.....	46
B.	Qualité de vie liée à la santé .....	47
III.	Les Patient Related Outcomes (PROs).....	48
A.	Définition .....	48
B.	Comment mesurer les PROs ? .....	48
C.	Quel est le point de vue des autorités de santé concernant les PROs ? .....	49
IV.	Mesure de la qualité de vie en oncologie .....	49
A.	Evaluation de la qualité de vie .....	49
1.	Evaluation qualitative : entretien psychologique.....	49
2.	Evaluation quantitative : outils psychométriques.....	49
B.	Quelles échelles utiliser ? .....	50
1.	Exemple de l'échelle de mesure de la qualité de vie EQ-5D.....	50
a.	Quels outils ? .....	50
b.	Qu'évaluent-ils ?.....	51
c.	Comment les évaluent-ils ? .....	51
d.	Comment interpréter les résultats ? .....	51
2.	Exemple de l'échelle de mesure de qualité de vie : EORTC QLQ-C30.....	52
a.	Quel outil ? .....	52
b.	Qu'évalue-t-il ? .....	52
c.	Comment évalue-t-il les résultats ? <sup>23</sup> .....	53
d.	Module complémentaire spécifique du cancer bronchique : l'échelle EORTC QLQ-LC13 <sup>23</sup> 53	
3.	Exemple de l'échelle de mesure de qualité de vie : LCSS (Lung Cancer Symptom Scale), spécifique du cancer bronchique .....	54
a.	Quels outils ? .....	54
b.	Qu'évaluent ces outils ? .....	54
c.	Comment les évaluent-ils ? .....	54
d.	Comment interpréter les résultats ? .....	55
4.	Exemple du cancer du rein métastatique : quels sont les questionnaires utilisés pour évaluer les PROs et la qualité de vie liée à la santé ?.....	55
a.	Rappels sur l'épidémiologie et la prise en charge du cancer du rein métastatique .....	55

b.	Questionnaires utilisés pour évaluer les PROs et la qualité de vie liée à la santé (QdV-LS) dans le cancer du rein métastatique .....	56
V.	Les enjeux.....	57
A.	Exemple du cancer de la tête et du cou .....	57
1.	Une altération de la fonction et de l'image corporelles .....	57
2.	Une qualité de vie dégradée .....	57
3.	Un objectif thérapeutique majeur .....	57
B.	Quelle est l'importance de la qualité de vie et des PROs en cancérologie ? .....	58
C.	En pratique courante, que peuvent apporter les PROs ?.....	58
D.	Quel est l'impact des Patient-Reported-Outcomes (PROs) ?.....	59
1.	Sur le patient .....	59
2.	Sur le soignant .....	59
3.	Les limites sur le recul des PROs .....	60
4.	Etude montrant l'impact des PROs .....	60
VI.	Qualité de vie et planification des études cliniques.....	62
A.	Challenge : montrer un bénéfice clinique .....	62
B.	Limite : interprétation complexe des résultats .....	62
C.	Que retenir de cette façon d'aborder la prise en charge d'un patient atteint de cancer ?..	63
Partie 3 – La qualité de vie intégrée aux essais cliniques en cancérologie .....		64
I.	Cancer & Qualité de vie.....	64
A.	Etat des lieux en France.....	64
B.	Un enjeu devenu majeur.....	64
C.	Rappels sur la méthodologie d'un essai clinique .....	65
1.	Définition.....	65
2.	Organisation générale .....	65
3.	Les différentes phases d'un essai clinique .....	66
a.	Phase I .....	66
b.	Phase II .....	67
c.	Phase III .....	68
d.	Phase IV .....	68
II.	Qualité de vie relative à la santé et critères de jugement en cancérologie.....	68
A.	Les critères de jugement en cancérologie.....	69
B.	Autres critères de jugement.....	69
C.	Qualité de vie relative à la santé comme critère de jugement .....	70
III.	Perspectives futures pour les essais cliniques.....	72
A.	Le médecin, entre quantité et qualité de vie, face à l'évolution des thérapies.....	72

1.	Evolution de la prise en charge .....	72
2.	Des médecins encore réticents .....	73
B.	Le patient : son implication dans sa prise en charge.....	73
C.	Les autorités de santé : impact économique .....	74
IV.	Cas d'études cliniques intégrant la qualité de vie et résultats.....	74
A.	Exemple d'un essai clinique intégrant le cancer du rein, Nivolumab et la qualité de vie : la CheckMate-214 .....	74
B.	Revue critique de la littérature .....	80
1.	Cadre de l'analyse .....	80
a.	Introduction.....	80
b.	Méthode utilisée .....	81
2.	Mise en relation et analyse des données.....	82
a.	Analyse descriptive des articles.....	83
b.	Résultats .....	84
c.	Discussion .....	88
3.	Conclusion .....	89
C.	Perspectives.....	90
	Conclusion .....	93
	Références Bibliographiques.....	94
	Annexes .....	100

## Liste des abréviations

AMM = Autorisation de mise sur le marché

ASBI : Average Symptom Burden Index

ASCO = Société américaine en oncologie clinique

BPC = Bonnes Pratiques Cliniques

Cdk = Protéines kinases cyclines dépendantes

CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

EGFR = Epidermic Growth Factor Receptor

EMA = Agence Européenne des médicaments

EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer

EQ-5D = Euro Quality of Life-5 Dimensions

ESMO = Société Européenne d'Oncologie Médicale

EVA = Echelle Visuelle Analogique

FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy

FDA = Food and Drug Administration

FKSI = FACT Kidney Cancer Symptom Index

FKSI-DRS = FKSI- Disease Related Symptoms

HAS = Haute Autorité de Santé

IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

LCSS = Lung Cancer Symptom Scale

MMRM : Model for repeated measure

MOS : Medical Outcomes Study-Short

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PRO = Patients Reported Outcomes

QALY = Quality adjusted life year ou année de vie pondérée par la qualité

QdV-LS = Qualité de vie liée à la santé

QLQ : Quality of Life Questionnaire

RCC = Renal Cell Carcinoma

RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE = Réticulum endoplasmique

RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

SIP : Sickness Impact Profile

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor

VADS = Voies aéro-digestives supérieures

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Critères différenciateurs entre tumeur bénigne et tumeur maligne .....	<b>31</b>
<b>Tableau 2</b> : Principales familles de cytotoxiques .....	<b>37</b>
<b>Tableau 3</b> : Critères de réponse immunitaire .....	<b>43</b>
<b>Tableau 4</b> : Les bénéfices potentiels d'un nouveau traitement.....	<b>46</b>
<b>Tableau 5</b> : Les instruments de qualité de vie utilisés dans l'étude .....	<b>76</b>
<b>Tableau 6</b> : Les scores de référence de qualité de vie .....	<b>77</b>
<b>Tableau 7</b> : Changements par rapport aux scores de référence à la semaine 25 (MMRM) .....	<b>79</b>
<b>Tableau 8</b> : Localisation des articles sélectionnés .....	<b>83</b>
<b>Tableau 9</b> : Articles évoquant d'autres cancers que le cancer du rein .....	<b>84</b>
<b>Tableau 10</b> : Informations sur le médicament étudié dans les articles sélectionnés.....	<b>84</b>
<b>Tableau 11</b> : Information sur les études prises en compte dans les articles sélectionnés .....	<b>85</b>
<b>Tableau 12</b> : Articles prenant en compte la qualité de vie comme critère principal (primaire ou secondaire) .....	<b>85</b>
<b>Tableau 13</b> : Articles traitant d'une évaluation médico-économique dans le sens de la HAS (coût- utilité, coût-efficacité) .....	<b>85</b>
<b>Tableau 14</b> : Articles évoquant la qualité de vie sous la forme de PRO .....	<b>86</b>
<b>Tableau 15</b> : Echelles de qualité de vie ou modèles utilisés dans les articles sélectionnés.....	<b>86</b>
<b>Tableau 16</b> : Articles montrant des liens entre efficacité du traitement et qualité de vie .....	<b>87</b>
<b>Tableau 17</b> : Articles montrant un lien entre choix du traitement et qualité de vie.....	<b>88</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Evolution de l'incidence et de la mortalité « Tous cancers » selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine.....	<b>20</b>
<b>Figure 2</b> : Les 3 cancers les plus fréquents chez l'homme et chez la femme .....	<b>21</b>
<b>Figure 3</b> : Classement des tumeurs solides par incidence estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe .....	<b>21</b>
<b>Figure 4</b> : Classement des tumeurs solides par mortalité estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe .....	<b>22</b>
<b>Figure 5</b> : La cellule et ses constituants.....	<b>26</b>
<b>Figure 6</b> : La molécule d'ADN .....	<b>26</b>
<b>Figure 7</b> : Les phases du cycle cellulaire .....	<b>27</b>
<b>Figure 8</b> : Réplication de l'ADN.....	<b>27</b>
<b>Figure 9</b> : Les étapes de la mitose .....	<b>28</b>
<b>Figure 10</b> : Propagation du cancer.....	<b>33</b>
<b>Figure 11</b> : Fonctionnement des thérapies ciblées.....	<b>39</b>
<b>Figure 12</b> : Fonctionnement des Immunothérapies .....	<b>40</b>
<b>Figure 13</b> : Critères RECIST et Comparaison entre les critères OMS/RECIST.....	<b>41</b>
<b>Figure 14</b> : Exemple de réponse tumorale sous Ipilimumab .....	<b>42</b>
<b>Figure 15</b> : Les différents types de réponses observées sous immunothérapie.....	<b>43</b>
<b>Figure 16</b> : Relations entre qualité de vie et symptômes en fonction de leur intensité.....	<b>47</b>
<b>Figure 17</b> : Relations entre qualité de vie et symptômes en fonction de leur durée .....	<b>47</b>
<b>Figure 18</b> : Les variables contribuant à la qualité de vie liée à la santé et leurs relations .....	<b>48</b>
<b>Figure 19</b> : Cancer du rein métastatique : survie globale selon le groupe pronostic .....	<b>56</b>
<b>Figure 20</b> : Survie globale selon la prise en charge des PROs .....	<b>59</b>
<b>Figure 21</b> : Relation dynamique entre cinq critères de jugement en santé .....	<b>71</b>
<b>Figure 22</b> : Changement par rapport aux scores de référence au cours du temps chez les patients à intermédiaire et faible risque pronostic .....	<b>78</b>
<b>Figure 23</b> : Changement par rapport aux scores de référence au cours du temps chez les patients à intermédiaire et faible risque pronostic : EQ-5D VAS .....	<b>79</b>



## Liste des annexes

<b>Annexe 1</b> : Réponse au questionnaire sur la qualité de vie, par Emanuelle Grolleau, Interne en 5 <sup>ème</sup> année de Pneumologie à Lyon .....	<b>54</b>
<b>Annexe 2</b> : Réponses à la grille de lecture réalisée pour la revue critique de la littérature .....	<b>84</b>
<b>Annexe 3</b> : Exemple d'un questionnaire générique : l'EORTC-QLQ-C30.....	<b>90</b>



## Introduction

Le but de cette thèse est de sensibiliser sur la notion de qualité de vie en cancérologie, notion qui prend de plus en plus d'ampleur auprès des patients, médecins et autorités de santé, et cela grâce aux nouveaux traitements qui permettent de vivre plus longtemps avec un cancer. Le sujet est le suivant : L'évaluation de la qualité de vie a-t-elle sa place dans les essais cliniques en cancérologie ?

L'inspiration de ce sujet est facilement venue, suite à plusieurs verbatims de délégués hospitaliers travaillant en cancérologie rénale, lors de leurs entretiens avec les chefs de service, comme « "J'ai rencontré le Professeur X, chef de service de pneumologie qui m'a fait part de l'histoire d'un de ses patients qui après plus d'un an et demi de traitement (immunothérapie en deuxième ligne de traitement), est toujours en vie. Ce n'est pas tout, la tolérance de son traitement étant bonne, ce patient se voit revivre de façon normale et a même pu reprendre la plongée sous-marine qui était l'une de ses passions". Ce sont tous ces moments de vie, comme ce témoignage que nous pouvons lire ci-dessus, qui ont motivé la rédaction de ce travail. C'est pour cela, que nous faisons le choix de travailler dans le domaine de la santé, essayer de redonner le sourire aux patients et faire en sorte de trouver le traitement le plus adéquat afin que sa vie soit la moins douloureuse possible.

Nous allons, avant tout, revenir sur certains termes du sujet. La qualité de vie est, d'après la définition de l'Organisation mondiale de la santé de 1994, « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. »

Pour rappel, un essai clinique est, d'après l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. »

Enfin, nous pouvons définir la cancérologie comme la discipline médicale spécialisée consacrée à l'étude, au diagnostic et au traitement des cancers. Elle s'intéresse à comprendre les mécanismes de formation des tumeurs et les moyens de lutte contre le cancer.

Ce travail se divise en trois parties. Nous consacrerons la première partie à la cancérologie générale, dans laquelle nous reviendrons, entre autres, sur l'épidémiologie, les phases de développement du cancer ainsi que les traitements. Tous les cancers, ne seront évidemment pas évoqués. Nous reviendrons plus en détails sur certains types de cancer comme le carcinome rénal ou encore le cancer du poumon. Il semble cependant important de parler de cancérologie générale afin de mettre en avant le fait que la qualité de vie est présente dans tous les types de cancers. Dans la deuxième partie, nous nous attarderons sur la notion de qualité de vie en revenant plus en profondeur sur sa définition, et en expliquant comment ce concept s'est développé. Nous verrons également la façon dont elle se mesure ou encore les enjeux que ce sujet entraîne. Dans cette partie, la limite est fixée au détail du calcul, comme celui des QALYS (Quality-adjusted life year, indicateur économique), qui aborde des notions complexes et qui s'éloigne de l'objectif de cette thèse. Enfin, dans une troisième partie, nous essaierons de comprendre comment cette notion de qualité de vie est intégrée aux essais cliniques et la place qu'elle prend. Nous nous appuyerons pour cela sur les différentes perceptions qu'il y a actuellement, à savoir celles des patients, des professionnels de santé ou encore des autorités de

santé. Enfin, dans cette partie, nous pourrions rentrer dans l'analyse à l'aide d'une revue critique de la littérature réalisée à l'aide de nombreux articles afin de tirer certaines conclusions et d'ouvrir la discussion sur la place que prend la qualité de vie actuellement dans les essais cliniques.

## Partie 1 – La cancérologie générale

### I. Epidémiologie

#### A. Incidence et mortalité

L'incidence du cancer augmente régulièrement au cours de la vie. Le cancer est donc surtout une pathologie du sujet âgé. En 2012, 209 262 nouveaux cas de cancers (dont 59 % chez l'homme) sont estimés chez les personnes âgées de 65 ans et plus, soit 58,9 % des cancers estimés, tous les âges confondus.<sup>1</sup>

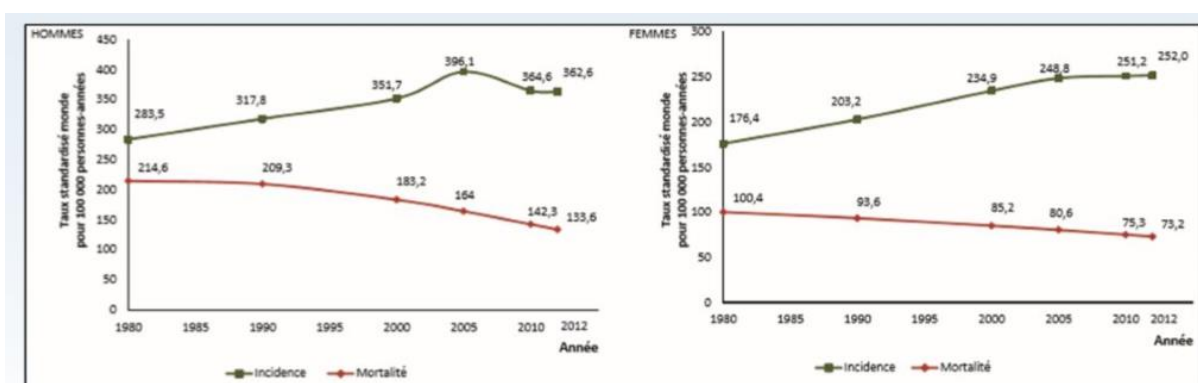
Pour les personnes les plus âgées (85 ans et plus), 35 928 nouveaux cas de cancers sont estimés, soit près de 10 % de l'ensemble des cas de cancers diagnostiqués (7,8 % parmi les hommes et 13,0 % parmi les femmes).<sup>1</sup>

L'âge médian au moment du diagnostic est estimé à 68 ans chez l'homme et à 67 ans chez la femme en 2012 (67 ans et respectivement 64 ans en 2005). Il varie de 36 ans (testicules) à 74 ans (vessie) chez l'homme et respectivement de 51 ans (col de l'utérus) à 79 ans (vessie) chez la femme.<sup>1</sup>

Chez l'homme, l'incidence « tous cancers » a augmenté régulièrement entre 1980 et 2005 puis a diminué jusqu'en 2010 et tend à se stabiliser depuis (Figure 1). Entre 2005 et 2012, le taux d'incidence standardisé est passé de 396,1 à 362,6 pour 100 000 personnes-années (hommes) (PA (H)), soit une diminution de 1,3 % par an en moyenne. La mortalité masculine par cancer a régulièrement diminué depuis 1980, avec une diminution qui s'est accélérée à partir des années 1990.<sup>1</sup>

Chez la femme, l'incidence augmente depuis 1980 mais un ralentissement de cette augmentation est observé depuis 2005. Entre 2005 et 2012 le taux d'incidence standardisé est passé de 248,8 à 252,0 pour 100 000 personnes-années (femmes) (PA (F)). Le taux de mortalité féminine par cancer standardisé diminue régulièrement depuis 1980.<sup>2</sup>

**Figure 1 :** Evolution de l'incidence et de la mortalité « Tous cancers » selon le sexe de 1980 à 2012 en France métropolitaine



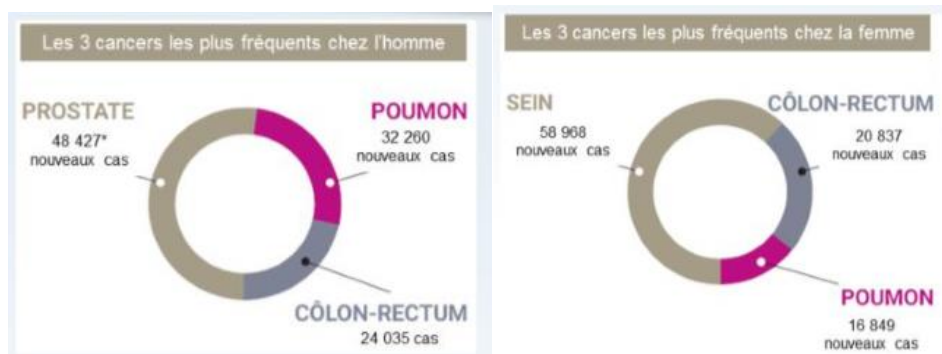
Source : INCA, 2018<sup>2</sup>

#### B. Chiffres clés

En 2017, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine est estimé à 399 626 (214 021 hommes et 185 605 femmes). Chez l'homme, les trois tumeurs solides les plus fréquentes sont celles de la prostate (48 427\*), du poumon (32 260\*\*) et les tumeurs colorectales (24 035\*\*). Chez la femme, il s'agit des cancers du sein (58 968\*\*), colorectal (20 837\*\*) et du poumon (16 849\*\*).<sup>2</sup>

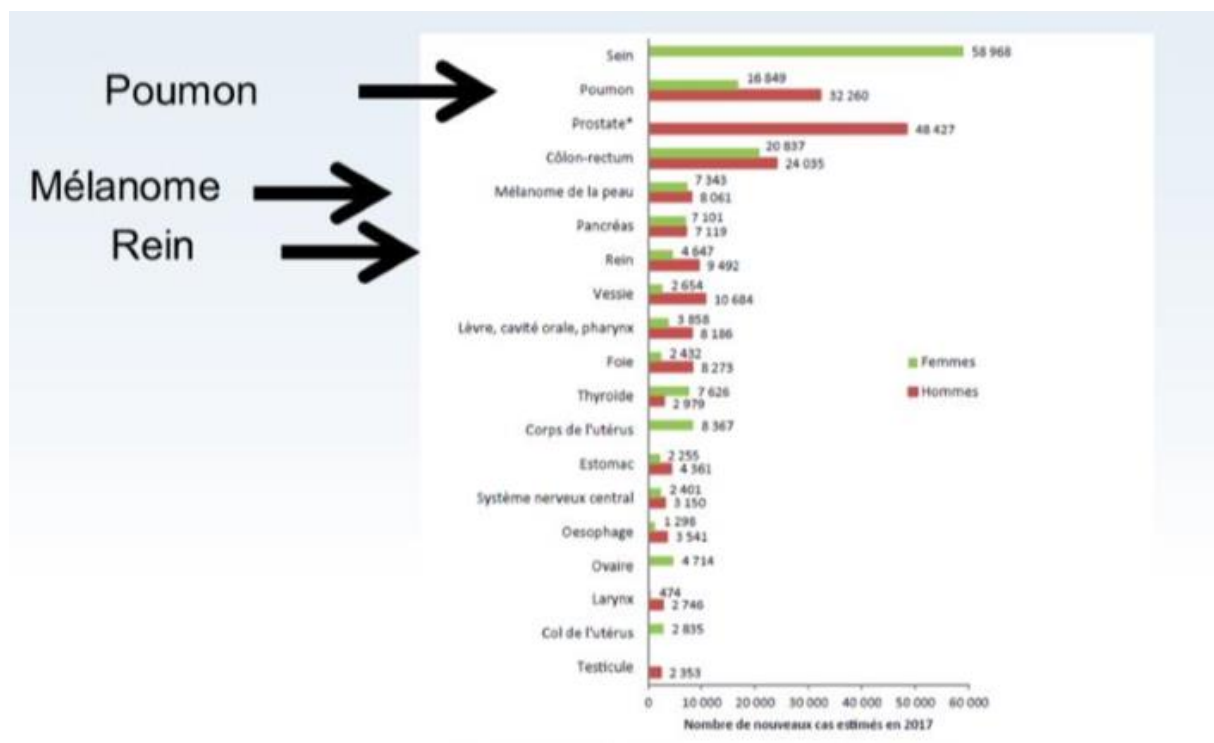
\*Nouveaux cas estimés en 2013. Les données de projection 2017 ne sont pas fournies pour ce cancer. Il s'agit de l'estimation pour 2013 \*\*Nouveaux cas estimés en 2017

**Figure 2 :** Les 3 cancers les plus fréquents chez l'homme et chez la femme



Source : INCA, 2018<sup>2</sup>

**Figure 3 :** Classement des tumeurs solides par incidence estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe

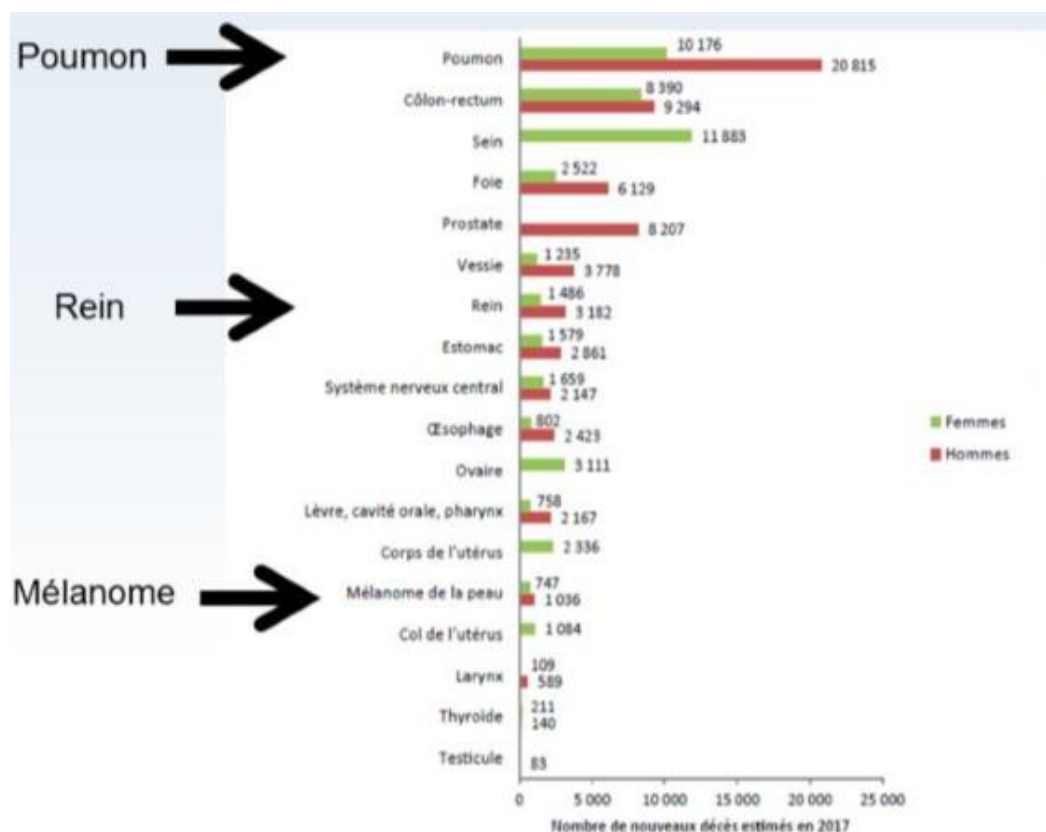


Source : INCA, 2018<sup>2</sup>

En 2017, en France métropolitaine, le nombre de décès par cancer estimé est de 150 303 décès (84 100 hommes et 66 203 femmes) Chez l'homme, avec 20 815 décès estimés, le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier, devant le cancer colorectal (9 294 décès) et le cancer de la prostate (8 207 décès). Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête de la mortalité par cancer, avec 11 883 décès, devant le cancer du poumon (10 176 décès) et le cancer colorectal (8 390 décès).<sup>2</sup>

En 2012, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme. L'âge médian au décès est de 73 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme.<sup>2</sup>

**Figure 4 :** Classement des tumeurs solides par mortalité estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe



Source : INCA, 2014<sup>3</sup>

D'après la figure 4, on note 150 303 décès estimés en 2017 en France métropolitaine :

- 84 100 hommes
- 66 203 femmes

L'âge médian au décès est le suivant :

- Chez l'homme : 73 ans
- Chez la femme : 77 ans

Le nombre de décès par cancer a augmenté de + 11,0 % chez l'homme et de + 20,3 % chez la femme entre 1980 et 2012, principalement dû à l'évolution démographique (augmentation et vieillissement) alors que le risque de décéder d'un cancer a diminué notablement chez l'homme comme chez la femme, la diminution étant plus marquée chez l'homme. Les taux de mortalité par cancer sont toujours plus élevés chez les hommes que chez les femmes, mais ils diminuent plus rapidement chez les hommes. Cette diminution est essentiellement liée à la baisse de la consommation d'alcool et de tabac chez les hommes. L'analyse selon les localisations des évolutions au cours des 30 dernières années met en évidence trois profils principaux d'évolution selon la concordance ou non de l'évolution de l'incidence et de la mortalité<sup>3</sup> :

- Profil 1 : l'incidence et la mortalité ont diminué : cancer de l'estomac, cancer du col de l'utérus chez la femme et cancer de l'œsophage ou des VADS chez l'homme

- Profil 2 : l'incidence a augmenté et la mortalité a baissé : cancers du sein chez la femme et de la prostate chez l'homme
- Profil 3 : l'incidence et la mortalité ont augmenté : cancer du poumon chez la femme, le mélanome cutané et le cancer du système nerveux

### C. Les principaux carcinogènes

Au premier rang des facteurs de risque des cancers, on retrouve les **agents chimiques**. Ceux-ci sont classés en cinq groupes par le Centre International de Recherche sur le Cancer (International Agency for Research on Cancer)<sup>4</sup> :

Groupe 1 : l'agent est cancérigène pour l'homme (tabac, alcool, gaz moutardes, certains immunosuppresseurs, amiante, arsenic et ses composés, aflatoxines, benzène, huiles minérales, cadmium...)

Groupe 2 : l'agent est probablement cancérigène pour l'homme (formaldéhyde, toluidine, dérivés du vinyle, etc.)

Groupe 3 : l'agent pourrait être cancérigène pour l'homme (toluènes chlorés, acrylamide, bromate de potassium)

Groupe 4 : l'agent ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme. Sont classés dans cette catégorie les agents qui ne peuvent être classés ailleurs

Groupe 5 : l'agent est probablement non cancérigène pour l'homme. Ce sont les agents pour lesquels on dispose d'indices dans le sens d'une absence de cancérogénicité pour l'homme ainsi que d'indices dans le sens d'une absence de cancérogénicité pour l'animal. Cette classification sert à l'édification des cancers professionnels.<sup>4</sup>

**Les facteurs physiques** avec le rayonnement solaire, les ultraviolets sont à l'origine de deux types de cancers :

- Les cancers cutanés type épidermoïdes (basocellulaires et spinocellulaires), les plus fréquents, mais peu dangereux
- Les mélanomes provoqués par des radiations ionisantes. La principale cause d'irradiation non naturelle est provoquée par les médecins (examens radiologiques et radiothérapie) à l'exception des catastrophes ou explosions nucléaires. Le délai d'apparition de ces cancers est 10 à 15 ans (cas des cancers radio-induits suite à Hiroshima ou au décès d'un traitement par radiothérapie pour une maladie de Hodgkin).<sup>4</sup>

**Les facteurs génétiques** : Moins de 1 % des cancers sont véritablement héréditaires et, pour 5 à 10 % des cancers, il existe des associations familiales faisant soupçonner un rôle génétique important. C'est le cas en particulier :

- Des cancers coliques familiaux
- Des cancers mammaires et ovariens familiaux
- Des cancers endocriniens familiaux
- Certains cancers de l'enfant



Enfin, certaines affections génétiques ou chromosomiques favorisent l'apparition d'un cancer. C'est le cas de la trisomie 21 et des maladies chromosomiques cassantes (où les cassures chromosomiques sont fréquentes).<sup>4</sup>

Les **facteurs viraux** : chez l'animal, les exemples de transmission d'un cancer par un virus sont nombreux. Chez l'homme, seules des associations entre virus et cancer ont été décrites. Le virus d'Epstein-Barr est par exemple impliqué dans le lymphome de Burkitt et dans le cancer du rhinopharynx. L'infection chronique par le virus de l'hépatite B et C fait le lit du carcinome hépatocellulaire. Certains papillomavirus, sexuellement transmissibles, provoquent des lésions au niveau du col utérin (condylomes ou dysplasies) susceptibles de dégénérer si elles ne sont pas traitées. Le virus HTLV-1 : ce rétrovirus est impliqué dans le développement de certains lymphomes T cutanés et de certaines leucémies. Le virus du Sida (VIH) : au cours de l'évolution du Sida, certains cancers peuvent se développer : lymphome non hodgkinien, ou maladie de Hodgkin, cancer du col de l'utérus, cancers anorectaux, sarcome de Kaposi. Cela n'est pas dû à un effet cancérigène direct du VIH mais c'est une conséquence de l'immunodépression qui caractérise la maladie.<sup>4</sup>

L'**environnement**, les **comportements** et le **mode de vie** : certains comportements constituent des facteurs de risque de cancers. Au premier rang duquel on retrouve le tabac (poumon, ORL, œsophage, vessie), l'alcool (agit comme un co-facteur du tabac).<sup>4</sup>

D'autres facteurs de risque ont été également été incriminés :

- L'absence d'activité physique
- L'obésité
- La faible consommation de fruits et légumes
- Les médicaments (ex. : les traitements substitutifs de la ménopause cf. plus loin)
- La pollution atmosphérique

#### **D. Importance des campagnes de dépistage**

Un test de dépistage doit être simple à appliquer et acceptable par les personnes en bonne santé et n'avoir que peu d'effets secondaires et si possible être de coût modéré. Il doit avoir une bonne sensibilité (probabilité qu'un test soit positif si le patient est porteur de la maladie) et une bonne spécificité (probabilité qu'un test soit négatif si le patient est indemne de la maladie considérée). Il doit concourir à améliorer la morbidité et la mortalité d'une population.<sup>5</sup> Pour cela :

- Les répercussions de la maladie sur l'individu et la société doivent avoir été mesurées (morbidité/mortalité, d'impact socio-économique)
- L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie doivent être suffisamment connues
- Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficacité doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre
- La conduite à tenir devant un test positif doit avoir été définie
- Les actions précoces qui en découlent pour le patient doivent apporter de meilleurs résultats que l'intervention plus tardive

- L'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité ou la morbidité doit être prouvée par des essais contrôlés, randomisés, de haute qualité, ou faire l'objet d'un consensus international
- Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions)
- Définir et organiser une gestion du dépistage (personnel, équipement, information des populations)

Le dépistage est une démarche qui vise à détecter, au plus tôt, en l'absence de symptôme, des lésions susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer vers un cancer. L'intérêt du dépistage est de pouvoir ainsi détecter plus précocement un cancer, de mieux soigner le patient et de limiter la lourdeur des traitements et des séquelles éventuelles. Il est aujourd'hui possible de dépister ou de détecter précocement certains cancers. Le dépistage peut être réalisé soit dans le cadre d'un programme organisé par les autorités de santé publique (cancer du sein, cancer colorectal), soit de façon individuelle à l'initiative du professionnel de santé ou du patient (cancer du col de l'utérus, mélanome...).<sup>5</sup>

Le cancer du col de l'utérus : le frottis cervico-utérin, examen de dépistage de référence, doit donc être proposé tous les trois ans, à toutes les femmes de 25 à 65 ans.

Le cancer du sein : le dépistage est aujourd'hui proposé aux femmes âgées de 50 à 74 ans, tous les deux ans. L'examen comporte une mammographie des deux seins et un examen clinique.

Pour le cancer colorectal : le dépistage de masse est réalisé actuellement par un test immunologique de détection de sang occulte dans les selles suivie d'une coloscopie en cas de positivité du test.

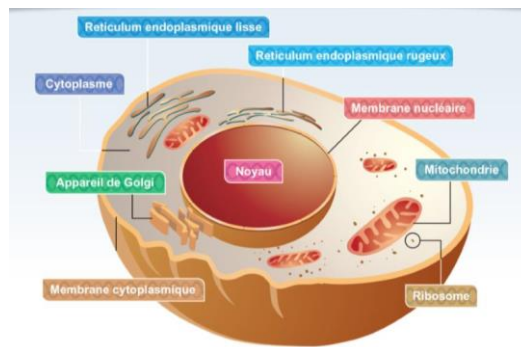
## II. De la cellule normale à la cellule cancéreuse

### A. La cellule et ses constituants

Les cellules constituent l'élément de base du vivant. Les cellules sont caractérisées par une membrane, un noyau et un cytoplasme. La membrane plasmique forme la limite extérieure de la cellule et en délimite le volume. Le cytoplasme comporte plusieurs organites<sup>6</sup> :

- Le réticulum endoplasmique (RE), deux types de RE cohabitent:
  - Le RE lisse qui participe au métabolisme des lipides et à la détoxification de certains médicaments et drogues
  - Le RE rugueux, sur lequel se trouvent les ribosomes, qui a pour fonction d'assembler les protéines
- L'appareil de Golgi dirige le trafic cellulaire
- Le cytosquelette donne sa forme à la cellule et sert de base à ses mouvements. On y retrouve trois types principaux de filaments dont les plus gros (les microtubules) sont constitués d'un alignement de protéines nommées tubulines. Lors de la division cellulaire, les microtubules forment le réseau mitotique.
- La mitochondrie : elle est responsable de la production d'énergie de la cellule (ATP)
- Le noyau de la cellule contient le matériel génétique (ADN). L'ADN est enveloppé sous forme de fibres de chromatine. Lorsque la cellule est sur le point de se diviser, la chromatine s'enroule énormément et se condense afin de former les chromosomes, présents en 23 paires dans l'espèce humaine (soit 46 chromosomes).

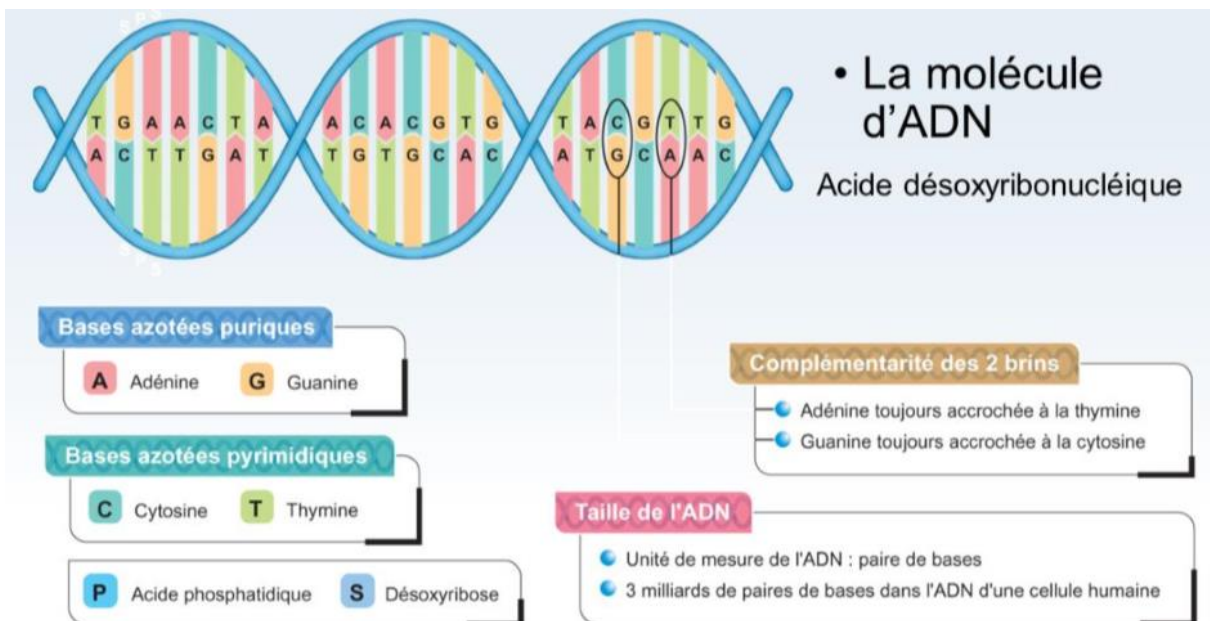
**Figure 5** : La cellule et ses constituants



Source : Frébourg F., 1998<sup>6</sup>

Dans les cellules, l'information génétique est stockée dans les deux chaînes d'ADN. Chaque chaîne est constituée d'un sucre (le désoxyribose), un groupe phosphate et une base purique ou pyrimidique. Les deux chaînes sont complémentaires : l'adénine et la thymine sont complémentaires, ainsi que la guanine et la cytosine. Ce double brin d'ADN se présente sous la forme d'une hélice spiralée. La capacité des molécules d'ADN à stocker l'information génétique réside dans l'arrangement des séquences de bases (adénine, thymine, cytosine, guanine).<sup>6</sup>

**Figure 6** : La molécule d'ADN



Source : Frébourg F., 1998<sup>6</sup>

## B. Les phases du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire comprend quatre phases qui se succèdent dans un ordre immuable : G1, S, G2 et M. Les phases G1, S, G2 constituent l'interphase, durant laquelle le noyau de la cellule est limité par une enveloppe nucléaire. A l'inverse, durant la mitose (M), il y a disparition de cette enveloppe et apparition des chromosomes. Après la mitose, les cellules peuvent soit passer en G1, soit entrer en G0, stade quiescent de non division (stade non prolifératif). Durant les phases S et M, les cellules effectuent deux événements majeurs et fondamentaux du cycle<sup>6</sup> :

- La réplication de l'ADN (phase S, pour synthèse)

- Le partage strictement égal des chromosomes entre les 2 cellules filles (phase M, pour mitose) Les deux autres phases du cycle, G1 et G2, représentent des intervalles (phases G pour « gap ») :
- Au cours de la phase G1, la cellule effectue sa croissance, intègre les signaux mitogènes ou anti-mitogènes et se prépare à effectuer la phases S
- Au cours de la phase G2, la cellule se prépare pour la phase M

**Figure 7** : Les phases du cycle cellulaire



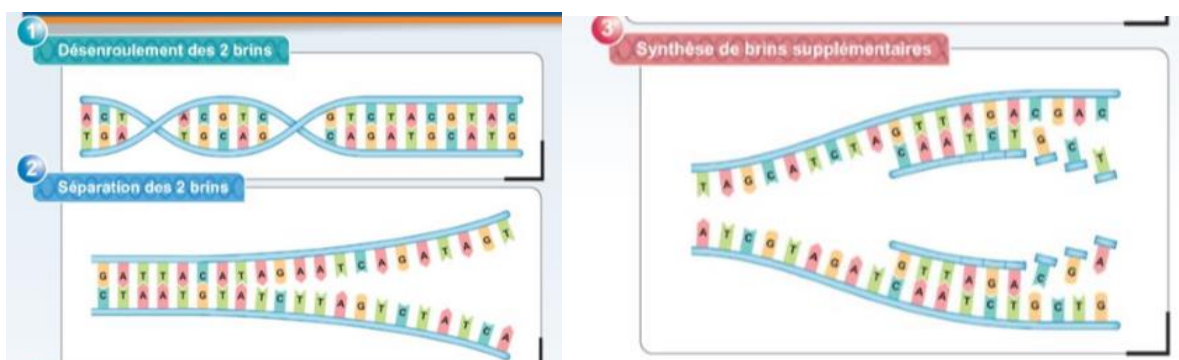
Source : Frébourg F., 1998<sup>6</sup>

La phase S est caractérisée par le doublement de la quantité d'ADN. Pour se répliquer, les deux chaînes de l'ADN doivent se séparer (fourches de réplication). Or, dans nos cellules, l'ADN est super enroulé. Il est donc nécessaire de faire passer la molécule d'ADN à une forme plus relâchée : c'est l'action des topo-isomérases<sup>6</sup> :

- La topo-isomérase de type I coupe l'un des deux brins d'ADN
- La topo-isomérase de type II agit en coupant les deux brins d'ADN. Par conséquent, des médicaments anti-topo-isomérases empêcheront le « relâchement » de la molécule d'ADN, inhibant sa réplication.

Dans le même ordre d'idée, si une substance crée des ponts entre les deux brins d'ADN, son « ouverture » en vue de la réplication en sera plus difficile (c'est le cas par exemple des alkylants). D'autre part, pour synthétiser une nouvelle molécule d'ADN, il est nécessaire de pouvoir disposer des quatre bases la constituant (A, T, C, G), soit en récupérant des bases préalablement fabriquées, soit en synthétisant de nouvelles bases. Si l'on souhaite bloquer la réplication de l'ADN, nous avons la possibilité d'administrer des médicaments « leurres » se substituant aux vraies bases ou des médicaments dits anti métaboliques qui inhibent la synthèse de bases. Nous verrons lors du chapitre « chimiothérapie » l'application pratique de ces notions.<sup>6</sup>

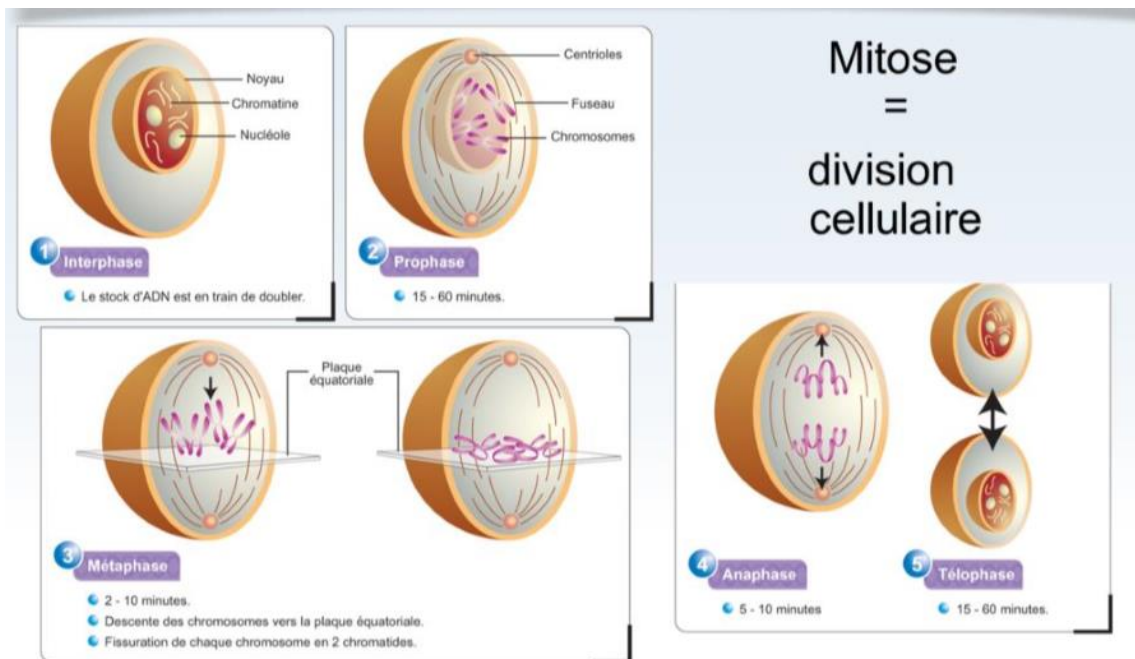
**Figure 8** : Réplication de l'ADN



Source : Frébourg F., 1998<sup>6</sup>

La mitose aboutit à la répartition équitable des chromosomes dans les deux cellules filles. La stricte équivalence des deux cellules filles produites sert à conserver l'identité cellulaire. Toutefois, si le processus est finement sous contrôle, il est possible d'observer des dérèglements sources de pathologies tumorales, au premier rang desquels figure le cancer. La prophase est une phase d'organisation, les fibres de chromatine se condensent en spirale pour former des chromosomes, l'enveloppe nucléaire se fragmente. Au cours de la métaphase, l'enveloppe nucléaire est entièrement détruite. Les chromosomes s'alignent sur la plaque équatoriale. L'anaphase commence quand chaque chromosome se sépare en deux. Les chromosomes sont alors attirés, via leur centromère (point d'attache des chromosomes), par contraction des microtubules vers les pôles. À la fin de l'anaphase, les deux pôles possèdent des jeux équivalents et complets de chromosomes et la télophase commence. Pendant la télophase, les noyaux fils commencent à se former aux pôles. Les différents organites cytoplasmiques sont repartis et la division du cytoplasme commence, aboutissant à deux cellules filles identiques.<sup>6</sup>

**Figure 9** : Les étapes de la mitose



Source : Frébourg F., 1998<sup>6</sup>

### C. La division cellulaire

La division cellulaire est schématiquement gouvernée par deux grands principes : les relations intercellulaires assurant une cohésion dans un organisme et les protéines de régulation (nous en citerons quelques-unes).<sup>6</sup>

Les **protéines kinases cyclines dépendantes** (Cdk) : certaines protéines kinases sont dites cyclines dépendantes, ce qui signifie que leur activité enzymatique nécessite la présence d'autres molécules, les cyclines (les cyclines sont des molécules dont la concentration varie au cours du cycle cellulaire, d'où leur nom). L'association de protéines kinases et de cyclines forment un complexe jouant un rôle essentiel dans le déclenchement, le contrôle et la succession harmonieuse des différentes phases du cycle cellulaire. Les protéines kinases et les cyclines sont régulées par des facteurs de croissance et des facteurs de transcription. A titre d'exemple, le gène p53 inhibe les Cdk conduisant à l'arrêt du cycle

cellulaire. Ainsi, une altération du gène p53 entraîne une prolifération cellulaire importante et un risque accru de cancer.<sup>6</sup>

Les **facteurs de transcription** : ces protéines sont synthétisées en dehors du noyau mais sont capables de se déplacer vers le noyau après leur synthèse. Les facteurs de transcription les plus connus sont représentés par c myc, c fos, p53, etc.

Les **facteurs de croissance** : les facteurs de croissance et leurs récepteurs constituent une cible majeure en plein essor.

Le **réseau de microtubules** : schématiquement, des protéines capables d'apporter de l'énergie (protéines kinases) favorisent sa polymérisation et par conséquent son augmentation de taille. La phosphokinase cdk1 est l'agent qui apporte le phosphate. A l'inverse, en présence de phosphatase (protéine qui enlève des phosphates), sa taille décroît (dépolymérisation). Pendant la mitose, les microtubules se polymérisent.

Sous l'influence de facteurs de croissance, la cellule reçoit le signal de se diviser. Les cellules sortent de G0 et progressent au cours de la phase G1, si elles reçoivent un stimulus constant. Si la cellule est « perçue comme normale », elle est autorisée à doubler sa quantité d'ADN. En cas d'anomalie non réparable de l'ADN, elle évolue vers la mort (apoptose). Si la synthèse d'ADN s'est déroulée normalement, la séparation du matériel génétique vers deux cellules filles est possible et la mitose s'accomplit. Les cellules filles se séparent et retournent en G0, sauf si un stimulus entretient le processus de division.<sup>6</sup>

Entre les différentes étapes du cycle cellulaire, on retrouve des points de contrôle qui ont pour but de vérifier l'intégrité de la transmission de l'ADN de la cellule mère vers les cellules filles. Le principal élément de ces points de contrôle est représenté par la protéine p53. Ces points de contrôle agissent comme des « commutateurs ». En fonction du maintien ou non de l'intégrité du génome, le « commutateur » laisse la suite se dérouler normalement ou bloque la suite des événements.<sup>6</sup>

#### D. Acteurs de la mise en place d'un cancer

Quelle que soit la tumeur solide considérée, la transformation maligne résulte de plusieurs événements moléculaires. Schématiquement, on peut en distinguer 3 grandes classes: L'activation des proto-oncogènes, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, l'inactivation des gènes de réparation de l'ADN.<sup>6</sup>

Les **oncogènes** sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire, appelés proto-oncogènes. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou surexprimés deviennent des oncogènes (c onc). Les proto-oncogènes sont répartis en 4 grandes familles<sup>6</sup> :

- Les facteurs de croissance : Ex. : famille FGF (fibroblast growthfactor)
- Les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance : Ex : le proto-oncogène erb B code pour le récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor)
- Les protéines impliquées dans la transduction du signal : les protéines G, (ex. : proto-oncogènes de la famille ras), les protéines kinases (ex. : bcr-abl)
- Les protéines à activité nucléaire qui contrôlent la transcription de gènes cibles. Ex. : les proto-oncogènes fos, jun et c-myc

Les mécanismes d'activation sont multiples<sup>6</sup> :

- La mutation ponctuelle qui aboutit à une modification fonctionnelle de la protéine
- La délétion qui aboutit à une perte de fonction normale de la protéine

- L'amplification génique qui aboutit à une augmentation anormale du nombre de copies du gène
- La dérégulation de l'expression qui aboutit à l'échappement aux rétrocontrôles
- Le réarrangement structural à type de translocation chromosomique aboutissant à une protéine chimérique

Les **gènes suppresseurs de tumeur** dont la propriété essentielle est leur aptitude à inhiber la croissance cellulaire par régulation négative du cycle cellulaire, conduisant à l'apoptose. L'inactivation du produit de ces gènes se traduit par l'absence d'un signal de non prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction liée à une altération des 2 allèles (les 2 copies parentales).<sup>6</sup>

Les **gènes de réparation de l'ADN** forment la troisième catégorie de gènes dont l'altération intervient indirectement dans le processus de cancérogenèse. Classiquement, on les répartit en deux catégories<sup>6</sup> :

- Système de réparation des mésappariements (mismatch repair) : ce système intervient lorsque les mutations de l'ADN résultent d'erreurs de la réplication.
- Système de réparation NER (Nucleotide Excision Repair) : Il s'agit d'un système de réparation de mutations induites par des carcinogènes environnementaux (UV, carcinogènes chimiques).

Les cellules qui composent un tissu ne sont pas strictement identiques, on y retrouve<sup>6</sup> :

- Des cellules souches, en faible quantité, qui par division mitotique sont capables de donner des cellules plus différenciées et des cellules souches par auto-renouvellement
- Des cellules différenciées issues de la division de cellules souches qui acquièrent au fur et à mesure des mitoses successives des caractéristiques et des fonctions qui leur sont propres
- Des cellules totalement différenciées (différenciation terminale), très spécialisées incapables de se diviser
- Des cellules sénescents qui après avoir assuré leur fonction, meurent spontanément

On admet généralement que le processus cancérigène touche une véritable cellule souche du tissu, qui secondairement se multiplie en d'autres cellules souches et se différencie, selon des modalités souvent très hétérogènes. Cette hypothèse a une grande conséquence thérapeutique : tant que les cellules souches d'un cancer ne sont pas détruites, le cancer n'est pas guéri.<sup>6</sup>

### **E. Anomalies rencontrées dans les cellules cancéreuses**

On peut énumérer<sup>7</sup> :

- Anomalies de la taille des cellules (taille hétérogène), du noyau (volumineux, multiples, nombre de chromosomes supérieur à 46, taux élevé de mitoses, etc.)
- Augmentation du rapport nucléocytoplasmique : gros noyau
- Anomalies de la membrane cytoplasmique : perte de l'inhibition de contact, modification de l'adhésivité, modification des antigènes de surface
- Anomalies biologiques des cellules cancéreuses
- Moindre différenciation (diminution des activités de synthèse, de sécrétion, d'excrétion)
- Synthèse de substances en quantité et de qualité anormale : (ex. : hormones dans les syndromes paranéoplasiques)
- Anomalies fonctionnelles des cellules cancéreuses
- Prolifération anarchique indépendamment du voisinage (perte de l'inhibition de contact)
- Adhésion intercellulaire : les cellules cancéreuses sont moins cohésives que les cellules normales

- Production d'enzymes détruisant la membrane basale
- Capacité à se déplacer dans la matrice extracellulaire
- Capacité à engendrer une néo-angiogénèse. Dans les tissus normaux, le recrutement et la croissance des cellules endothéliales sont régulés par une balance extrêmement fine entre l'action des activateurs (ex : le VEGF, le PDGF) et le jeu des inhibiteurs. Les cellules cancéreuses sont capables de surexprimer les activateurs et donc de faire « pencher la balance » vers de l'angiogénèse.
- Echappement à l'apoptose (mort cellulaire programmée)
- Capacité d'échapper à l'immunosurveillance

## F. Différenciation tumorale

Les cancers reproduisent plus ou moins bien la structure normale du tissu dont ils sont issus. Ainsi, si les cellules cancéreuses « ressemblent » au tissu d'origine, on parlera de cancer différencié. A l'inverse, lorsque les cellules perdent leurs caractéristiques d'origine, on parlera de cancer indifférencié. Ce degré de différenciation a une valeur pronostique importante : en règle générale, plus le cancer est indifférencié, plus sa prolifération est grande, plus son pronostic est mauvais. Le degré de différenciation est mis en évidence par l'examen microscopique mais également par l'étude immunohistochimique.<sup>7</sup>



**Tableau 1** : Critères différenciateurs entre tumeur bénigne et tumeur maligne

TUMEUR BEGNINE	TUMEUR MALIGNE
- Bien limitée	- Mal limitée, hémorragique
- Non infiltrante	- Infiltrante
- Anomalie cellulaire : nulle	- Anomalies cellulaires +++
- Mitoses rares	- Mitoses fréquentes
- Respect du tissu environnant	- Caractère invasif
- Ressemble au tissu d'origine	- Différenciation variable
- Développement local	- Pouvoir métastatique
- Respect de la circulation en place	- Néo-angiogénèse : vascularisation induite par la tumeur
- Traitement = guérison	- Risque mortel

Source : Pr. Baillet, 2003<sup>7</sup>

Actuellement, la preuve d'un cancer est toujours histopathologique. L'examen anatomopathologique à une valeur<sup>7</sup> :

- Diagnostique (affirmer la malignité)
- Pronostique (ex. : indice de Breslow dans le mélanome)
- Thérapeutique (ex. : examen des marges après exérèse chirurgicale, reclassement post opératoire et indication d'un traitement adjuvant)
- Prédictive de la réponse aux traitements (ex. : présence de récepteurs hormonaux dans le cancer du sein)

De plus, il permet de préciser les relations avec le tissu préexistant<sup>7</sup> :



- Dépassement de la membrane basale
- Dispersion désordonnée des cellules tumorales
- Foyers secondaires
- Atteintes périnerveuses
- Densité de néovascularisation: vascularisation de la tumeur engendrée par elle-même

### **G. Classification histopathologique**

On décrit plusieurs centaines de tumeurs différentes. Pour avoir un langage commun, les anatomopathologistes utilisent la classification de l'OMS pour chaque appareil ou organe.

Le principe général de la classification des tumeurs comprend:

- Une racine qui correspond aux types de tissu atteint : Ex : la racine « adéno » désigne un tissu glandulaire.
- Un suffixe qui correspond au type de tumeur : Ex. Le suffixe « ome » désigne une tumeur bénigne (adénome), alors que le suffixe carcinome désigne une tumeur maligne, le suffixe « matose » désigne une tumeur diffuse (angiomatose), le suffixe « sarcome » désigne une tumeur maligne conjonctive (angiosarcome), le suffixe « blastome » désigne une tumeur semblable à l'ébauche embryonnaire (néphroblastome).

Ainsi, une tumeur glandulaire bénigne sera désignée par adénome. A l'inverse, un adénocarcinome correspondra à une tumeur glandulaire maligne.<sup>7</sup>

### **H. Le processus de cancérogène**

Il comporte trois étapes<sup>7</sup> :

- Une première étape d'initiation correspondant à une mutation génomique aboutissant à une dysrégulation majeure. Il en résulte une transformation cellulaire.
- Une deuxième étape de promotion : résultat d'un faisceau d'interactions entre les facteurs de croissance et leurs récepteurs, aboutissant à l'émergence de clones cellulaires transformés.
- La troisième étape d'invasion locale (progression) est à l'origine du phénomène de dissémination métastatique, elle résulte d'interactions entre le stroma et l'épithélium.

### **I. L'évolution naturelle des tumeurs solides**

Quatre phases caractérisent l'évolution naturelle des tumeurs solides<sup>7</sup> :

- La phase préclinique, liée à une anomalie génomique acquise ou transmise, est incapable à elle seule de transformer une cellule normale en cellule cancéreuse.
- La phase infra-clinique comporte une étape d'initiation aboutissant à l'acquisition d'un phénotype de cellule maligne et une étape de promotion entraînant l'apparition d'une émergence d'un phénotype cellulaire tumoral indépendant des contrôles tissulaires. L'étape de promotion est associée à une étape de progression infra-clinique lente initiale, puis exponentielle.
- La phase clinique apparaît lors du développement de plus 10<sup>9</sup> cellules tumorales, c'est le seuil de détection d'une tumeur en imagerie. Après une première phase d'invasion locale apparaît une progression métastatique.

Le phénomène métastatique résulte de multiples étapes :

- Croissance de la tumeur primitive
- Angiogenèse: création de nouveaux vaisseaux péri-tumoraux
- Invasion : (sécrétion d'enzymes protéolytiques et migration cellulaire)
- Survie dans la circulation générale
- Arrêt dans les organes cibles (adhésion spécifique à l'endothélium vasculaire et aux membranes basales)
- Croissance au sein de l'organe cible de la métastase

La phase terminale est le résultat d'un échappement thérapeutique. Les cellules tumorales sont caractérisées par une autonomie de croissance, une adaptabilité métabolique cellulaire, des phénomènes de pharmacorésistance.<sup>7</sup>

## J. Le mode de propagation des cancers

Une phase d'extension locale initiale : ce qui caractérise le cancer, c'est la capacité qu'acquièrent les cellules avant d'envahir progressivement le tissu environnant. Ceci est lié aux caractéristiques des cellules cancéreuses (mobilité accrue, perte de l'inhibition de contact, moindre cohésion intercellulaire, synthèse de facteurs protéolytiques et d'angiogenèse, etc.).<sup>7</sup>

**Figure 10** : Propagation du cancer



Source : Pr Baillet, 2003<sup>7</sup>

L'extension régionale se fait préférentiellement le long des zones de moindre résistance : cloisons des organes, gaines des nerfs et des vaisseaux. L'extension métastatique résulte des capacités d'envahissement des cellules tumorales.<sup>7</sup>

L'importance du drainage lymphatique des tissus normaux explique leur envahissement rapide par les cellules tumorales. Après l'atteinte de la paroi lymphatique, les cellules cancéreuses sont emportées par le courant lymphatique vers le premier relais ganglionnaire. A ce niveau, les cellules peuvent être détruites, peuvent se fixer en restant quiescentes, s'y multiplier pour donner une métastase ganglionnaire palpable, traverser le ganglion, et gagner les relais ganglionnaires suivants, soit dans le sens normal du courant, soit à contre-courant, en cas de stase lymphatique.<sup>7</sup>

Après atteinte de la chaîne ganglionnaire, les cellules cancéreuses rejoignent le canal thoracique et enfin la circulation sanguine.<sup>7</sup>

La voie sanguine est particulièrement fréquente pour les sarcomes et pour beaucoup de carcinomes (poumon, colorectal, estomac, rénal, prostate, endocrinien) et suit les voies anatomiques classiques.

D'autres voies de dissémination sont possibles, à savoir la voie séreuse (cancer de l'ovaire, cancer du côlon), ou encore le long des conduits naturels (uretère, vessie).<sup>7</sup>

## III. Les traitements en cancérologie

### A. Généralités

Schématiquement, on distingue deux grands types de traitement<sup>7</sup> :

- **Les traitements locaux** : ils consistent en la destruction des cellules malignes au niveau de la tumeur primitive (ou éventuellement d'une métastase). Le but est de détruire la tumeur et ses prolongements microscopiques dans les tissus avoisinants et ganglionnaires. Cependant, l'acte est limité par les conséquences physiques et/ou fonctionnelles. Pour ces traitements locaux, on dispose de deux types de moyens: la chirurgie et la radiothérapie, soit externe, soit de contact (curiethérapie)
- **Les traitements systémiques** : ils visent à détruire les cellules malignes quelle que soit leur localisation aussi bien au niveau de la tumeur primitive que des métastases. La principale limite est la préservation des tissus sains. Actuellement, aucun traitement systémique n'est totalement spécifique du tissu tumoral. Pour les traitements systémiques, on dispose de : la curiethérapie métabolique, la chimiothérapie cytotoxique, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, des thérapeutiques « ciblées ». Ces différents traitements peuvent se concevoir dans des situations curatives ou palliatives.

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science du moment. En oncologie, la RCP s'impose pour la prise de décision de tous les malades et se déroule dans un établissement de santé, un groupement d'établissements de santé, un réseau de cancérologie ou dans le cadre des centres de coordination en cancérologie. En cas de situation clinique faisant l'objet d'une prise en charge standard de validité incontestable, celle-ci peut être mise en route sans attendre une réunion de concertation, mais le dossier devra être ultérieurement présenté pour être entériné et cette prise en charge enregistrée et archivée. De plus, pour être jugée valable, une RCP à visée diagnostique ou thérapeutique doit se faire en présence d'au moins trois médecins de spécialités différentes permettant d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées. Dans le cas contraire, le dossier doit être représenté avec le spécialiste manquant dans les plus brefs délais. La présence du médecin traitant du patient est sollicitée, mais n'est pas obligatoire. Cette concertation pluridisciplinaire constitue une obligation éthique pour tous les médecins traitants des malades atteints de cancer.<sup>7</sup>

## B. Chirurgie carcinologique

L'acte chirurgical reste, malgré les progrès thérapeutiques récents des autres moyens thérapeutiques, le meilleur traitement dans la majorité des cancers.

En cancérologie, on distingue différents types d'actes chirurgicaux<sup>7</sup> :

- La chirurgie de diagnostic, représentée par la biopsie chirurgicale
- La laparoscopie (voie endoscopique) : cette technique est largement utilisée mais ne permet pas toujours de pratiquer une exérèse complète passant en zones saines. Elle est également utile pour faire une « chirurgie d'inventaire » dite de second look
- La chirurgie radicale : exérèse en un bloc (la tumeur, l'organe, les ganglions lymphatiques)
- La chirurgie limitée ou conservatrice, ex. : cancer du sein où une chirurgie conservatrice suivie de radiothérapie a la même efficacité en termes de survie qu'une chirurgie radicale
- La chirurgie de réduction tumorale dont l'objectif est de réduire au maximum le volume tumoral avant l'utilisation éventuelle d'une autre arme thérapeutique (ex. : cancer de l'ovaire)
- La chirurgie des récidives et des métastases
- La chirurgie palliative (ex. : consolider une fracture en cas de métastases osseuses)

- La chirurgie de dérivation : dévier le trajet d'une voie anatomique normale obstruée par un cancer (ex. : cancer colorectal)
- La chirurgie de reconstruction afin de pallier les mutilations engendrées par l'acte chirurgical curatif (cas du cancer du sein, cancer ORL).

La technique du ganglion sentinelle consiste à retirer le ganglion situé le plus proche de la tumeur primitive afin de vérifier s'il contient ou non des cellules cancéreuses. En renseignant sur l'envahissement ou non des ganglions, l'exérèse du ganglion sentinelle permet de préciser le stade du cancer, ce qui est indispensable pour décider d'un éventuel traitement complémentaire à la chirurgie. L'atteinte du ganglion analysé donne une indication pronostique.

Ex. : le risque de récurrence du mélanome est en effet plus important pour les patients dont le ganglion sentinelle est atteint que chez ceux dont le ganglion sentinelle est indemne.<sup>7</sup>

### C. Radiothérapie et ses complications

La radiothérapie est une méthode de traitement utilisant les rayonnements ionisants.

On distingue<sup>7</sup> :

- La radiothérapie externe où la source d'irradiation est située à l'extérieur du malade (appareils à rayons X)
- La curiethérapie où les sources radioactives sont placées à l'intérieur de l'organisme
- La radiothérapie métabolique qui utilise des radioéléments administrés sous forme liquide

Lorsqu'un faisceau de radiations ionisantes pénètre dans les tissus, on observe trois situations:

- Une partie du rayonnement est absorbée et va générer une libération d'électrons
- Une autre est déviée de sa trajectoire (diffusion), ce qui explique pourquoi les régions situées hors du faisceau d'irradiation peuvent malgré tout recevoir une certaine dose de radiation
- La troisième partie est transmise sans interaction.

Les radiations ionisantes vont provoquer une libération d'électrons qui vont à leur tour briser les molécules formant des éléments instables (radicaux libres) capables d'altérer la structure des macromolécules. Ceci a pour effet de perturber les principales fonctions de la vie cellulaire.<sup>8</sup>

La radiothérapie est impliquée dans le traitement des deux tiers environ des cancers et de la moitié de ceux qui sont curables. Elle peut être utilisée soit exclusivement, soit en combinaison avec la chirurgie ou la chimiothérapie. On distingue<sup>7</sup> :

- La radiothérapie curative : le but est de stériliser définitivement toutes les cellules cancéreuses contenues dans le volume irradié, afin d'obtenir la guérison du cancer. Pour être curatif, il convient que la dose de contrôle tumoral soit inférieure à la dose de tolérance des organes critiques
- La radiothérapie palliative : le but est de ralentir l'évolution de cancers trop évolués localement ou métastatiques dont on sait par conséquent que l'on ne pourra les guérir. Le but est aussi de soulager un symptôme majeur (ex. : douleur en cas de métastases osseuses)

## D. Chimiothérapie

La plupart des médicaments atteignent la cellule cancéreuse au moment où elle se divise. Il n'y a pas de drogue spécifique aux cellules cancéreuses : tous les médicaments utilisés sont plus ou moins toxiques pour les cellules normales. Cependant, les cellules cancéreuses croissent plus rapidement que les cellules normales et sont donc plus sensibles aux médicaments. Certains médicaments n'agissent qu'à un moment du cycle cellulaire (cycle dépendant), d'autres sont actifs quel que soit le temps du cycle cellulaire (cycle indépendant). Le mode d'administration et la dose permettent de distinguer deux grands types de protocoles de chimiothérapie<sup>7</sup> :

- Chimiothérapie massive utilisée en induction dans le cadre des leucémies aiguës par exemple et qui entraîne une aplasie médullaire
- Cures successives de chimiothérapie : la plupart du temps, on va effectuer des cures de chimiothérapie à doses moyennement fortes, entraînant une aplasie très modérée. Ce type de chimiothérapie est basé sur les capacités différentes de récupération des cellules souches normales et tumorales.

Une autre distinction doit être faite en fonction du moment où la chimiothérapie est administrée<sup>7</sup> :

- Avant le traitement principal = chimiothérapie néo-adjuvante (la chimiothérapie néo-adjuvante a pour but de réduire la tumeur primaire et si possible de réduire ainsi la chirurgie d'exérèse)
- Après le traitement principal = chimiothérapie adjuvante

Enfin, la chimiothérapie peut être administrée dans un but curatif ou palliatif. Dans un but palliatif, on attend de ces chimiothérapies qu'elles prolongent la vie des patients et qu'elles en améliorent le confort.

### 1. Les principales familles de cytotoxiques

Les **antimétabolites** : ils inhibent la synthèse des acides nucléiques, première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire. On peut classer les antimétabolites en deux sous-classes<sup>7</sup> :

- Les inhibiteurs d'enzymes indispensables, dont le prototype est le méthotrexate qui inhibe la synthèse des acides nucléiques par inhibition de la synthèse de l'acide folinique
- Les médicaments leurres qui, en raison d'une structure chimique semblable, sont acceptés comme substrats, et inhibent la biosynthèse des acides nucléiques (ex. : 5-fluoro-uracile, gemcitabine, capécitabine, cladribine, etc.)

Les **alkylants** : ces substances créent un lien chimique fort, entre elles-mêmes et l'ADN. Lors de la division cellulaire, le dédoublement des 2 brins d'ADN devient difficile aboutissant à « l'avortement » de la division cellulaire (ex. : moutardes azotées telles que cyclophosphamide, dacarbazine, etc.).<sup>7</sup>

Les **sels de platine** : les sels de platine forment des ponts entre les deux chaînes de l'ADN (ex : le cisplatine, le paraplattine, l'oxaliplatine).<sup>7</sup>

Les **inhibiteurs des topo-isomérases** intervenant dans la réplication et la réparation de l'ADN. On distingue les inhibiteurs de topo-isomérase I (ex : camptothécine) et les inhibiteurs de topo-isomérase II (ex. : VP16, étoposide).<sup>7</sup>

Les **intercalants** : molécules qui s'intercalent dans la double hélice d'ADN entre 2 bases adjacentes. On distingue les anthracyclines (ex. : doxorubicine, épirubicine, etc.), les anthracènediones (ex : mitoxantrone).<sup>7</sup>

Les **agents interférants** avec la tubuline agissent pendant la mitose au niveau du fuseau de tubuline. On distingue les poisons du fuseau (alcaloïdes de la pervenche, ex. : vincristine) qui inhibent la polymérisation de la tubuline et les taxanes (paclitaxel et docétaxel) qui inhibent la dépolymérisation de la tubuline.<sup>7</sup>

**Divers agents** : on peut citer les agents coupants (ex. : bléomycine), les antibiotiques néoplasiques (actinomycine D).<sup>7</sup>

**Tableau 2** : Principales familles de cytotoxiques

Familles	Exemples de molécules	Cibles
Antimétabolites	Méthotrexate 5FU	Acide folinique et leurres
Alkylants	Cyclophosphamide	ADN
Antracyclines	Adriamycine	ADN
Sel de platine	Cisplatine	ADN
Alcaloïdes	Vincristine	Tubulines
Taxanes	Paclitaxel	Tubulines
Inhibiteur des topoisomérases	Irinotecan	Topoisomérases I et II

Source : Baillet, 2003<sup>7</sup>

## 2. Protocole de chimiothérapie

Le protocole de chimiothérapie décrit en détail les buts, les modalités, les complications et les résultats attendus du traitement médical envisagé. Il sert de référence tout au long de la prescription.

On y décrit la pathologie, les médicaments utilisés, les cycles de traitement.<sup>7</sup>

L'efficacité de la chimiothérapie est limitée par les phénomènes de résistance. Si certaines tumeurs sont naturellement résistantes (ex. : cancer de la thyroïde), d'autres sont dans un premier temps sensibles à la chimiothérapie puis développent des capacités de résistance en cours de traitement.

En pratique, plusieurs mécanismes peuvent s'associer pour expliquer une chimiorésistance. C'est le cas par exemple de la résistance aux alkylants où l'on retrouve une diminution de la captation de la drogue, une inactivation par augmentation d'activité des glutathions transférases et une augmentation de l'activité d'enzymes de réparation.<sup>7</sup>

### E. L'hormonothérapie

Le caractère hormono dépendant d'un certain nombre de cancers a été démontré depuis longtemps. Sont considérés comme hormono dépendants<sup>7</sup> :

- Le cancer du sein
- Le cancer de la prostate
- Le cancer du corps de l'utérus
- Le cancer de la thyroïde

L'hormonothérapie s'adresse donc à des tumeurs hormonosensibles<sup>7</sup> :

- Soit en supprimant les sources d'hormones
- Soit en bloquant la fonction de l'hormone au niveau de la cellule

L'utilisation en clinique du dosage des récepteurs hormonaux permet de prédire l'intérêt d'une hormonothérapie. Ceci est surtout vrai pour les cancers du sein. Dans le cancer de la prostate, les récepteurs ont été moins étudiés.

Plusieurs méthodes d'hormonothérapie sont disponibles: la castration physique ou chimique et l'utilisation de molécules stéroïdiennes<sup>7</sup> :

- Les anti-androgènes (cancer de la prostate)
- Les estrogènes dans le cancer de la prostate (complications thromboemboliques fréquentes)
- Les anti-estrogènes (tamoxifène utilisé principalement dans le cancer du sein)
- Les anti-aromatases : l'aromatase est une enzyme nécessaire au métabolisme des hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol. Après la ménopause, les androgènes sont convertis en estrogènes par l'aromatase, d'où son intérêt dans les cancers du sein
- La progestérone dans le cancer de l'utérus et comme anti-androgène dans le cancer de la prostate

## F. Les thérapies ciblées

De nombreux progrès ont été faits récemment sur la connaissance des mécanismes régulant la multiplication des cellules à l'intérieur d'un organisme. De nombreux processus de transmission de signaux ont été mis en évidence, processus qui sont déréglés au cours du cancer. Ces découvertes ont conduit à l'apparition de nouvelles armes thérapeutiques : les thérapies ciblées. On en distingue plusieurs types<sup>9</sup> :

- Les antirécepteurs générant une activité cytotoxique anticorps dépendante, cas du trastuzumab (Herceptin®)
- Les antirécepteurs couplés à un poison cellulaire très actif, cas du rituximab (Mabthera®)
- Les petites molécules se fixant aux tyrosines kinase, empêchant leur activité. C'est le cas du dasatinib (Sprycel®) et des inhibiteurs de l'EGFR (ex. : Iressa®)
- Les anticorps monoclonaux anti-facteurs de croissance : bevacizumab (Avastin®) se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales Un anticorps monoclonal est une immunoglobuline (protéine) de synthèse.

Le récepteur du facteur épidermique de croissance (EGFR) est un récepteur membranaire à tyrosine kinase impliqué dans la croissance tumorale. Les mutations activatrices de l'EGFR, présentes chez 10 % des patients (plus fréquentes en cas d'adénocarcinome), conditionnent l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR.<sup>9</sup>

Le gène de fusion EML4-ALK : le Crizotinib est un inhibiteur actif par voie orale qui cible la mutation du gène ALK.

L'angiogenèse est définie comme la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants.

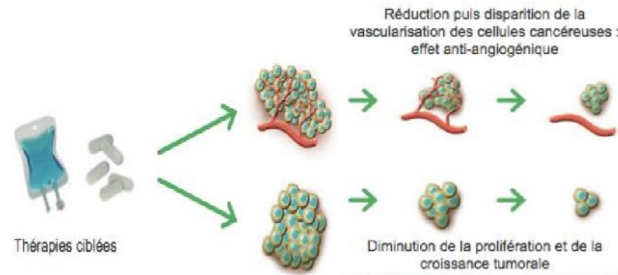
La cancérogenèse implique une production continue et maintenue de facteurs de croissance pro-angiogéniques par les cellules tumorales ou stromales. L'angiogenèse tumorale résulte d'une altération de l'équilibre entre les facteurs pro- et antiangiogéniques. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, alors que le nintédanib est inhibiteur d'angiokinasés.<sup>8</sup>

Les thérapies ciblées ont vu le jour à la fin des années 1990 grâce au développement de la biologie moléculaire qui a permis d'identifier des cibles moléculaires qui conduisent au processus de carcinogenèse et de croissance tumorale. Ces thérapies sont dites ciblées car elles vont agir spécifiquement sur des cellules cancéreuses présentant une anomalie au niveau de leurs mécanismes de multiplication ou au niveau de leur environnement.<sup>9</sup>

Elles interagissent par exemple avec des molécules impliquées dans les voies de signalisation intracellulaire (ex: Braf, mTOR), avec des mécanismes de l'angiogenèse (ex: voie du VEGF), ou des facteurs de croissance intervenant dans les mécanismes de la prolifération tumorale (ex: voie EGFR).<sup>9</sup>

Pour résumer, les thérapies ciblées bloquent la croissance et/ou la prolifération anarchique des cellules tumorales. Certaines ciblent les vaisseaux sanguins (cellules endothéliales) qui alimentent la tumeur (anti-angiogéniques). D'autres limitent la multiplication (prolifération) des cellules cancéreuses.<sup>9</sup>

**Figure 11** : Fonctionnement des thérapies ciblées



Source : AFU, 2013<sup>9</sup>

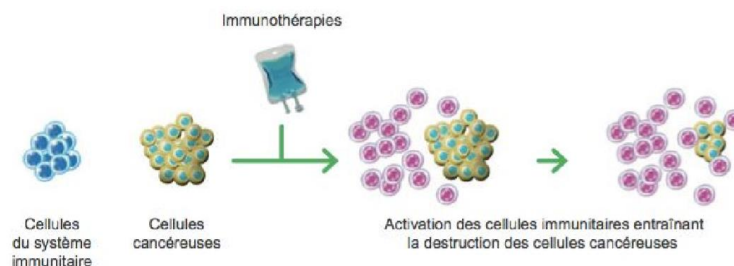
Les thérapies ciblées sont majoritairement prises par voie orale à domicile avec un suivi régulier de l'équipe soignante responsable des soins du patient. Il est impératif de prendre le traitement régulièrement aux doses prescrites pour obtenir la meilleure efficacité du traitement.<sup>9</sup>

### G. Les thérapies immunomodulatrices

Ces thérapies immunomodulatrices représentent une nouvelle approche dans le traitement du cancer. En effet, elles ne ciblent pas les cellules tumorales mais les cellules du système immunitaire du patient.

Certaines cellules cancéreuses adoptent des mécanismes d'échappement et ne sont donc pas reconnues comme étrangères. Les traitements d'immunothérapie ont pour but de restaurer l'efficacité du système immunitaire contre les cellules cancéreuses en stimulant les cellules immunitaires.<sup>1</sup>

**Figure 12** : Fonctionnement des Immunothérapies



Source : INCA, 2017<sup>1</sup>

Les immunothérapies sont administrées par voie injectable, le plus souvent en hôpital de jour.

Le traitement initial est poursuivi tant qu'il est efficace (bloque la progression tumorale) et bien toléré. Des examens réguliers sont effectués pour vérifier l'efficacité et la tolérance du traitement. Il est possible de modifier le traitement en cas d'inefficacité immédiate ou secondaire, ou lors d'effets indésirables trop importants.



## **IV. Evaluation des traitements**

### **A. Les principaux critères d'évaluation des traitements en cancérologie**

L'évaluation de la réponse à une chimiothérapie fait appel à des critères radiologiques. L'objectif est de pouvoir vérifier aussi rapidement que possible l'effet du traitement initié. Par conséquent, les critères reposent sur la volumétrie de la tumeur.<sup>11</sup>

En pratique, 2 types de critères sont utilisés :

- critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
- critères OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

Les mesures sont pour le critère RECIST les diamètres les plus longs et pour l'OMS les produits des deux diamètres les plus longs. Ces deux critères ont été conçus pour l'évaluation de la réponse aux nouveaux médicaments.

De nouveaux critères sont nécessaires pour évaluer la réponse dans les essais d'agents immunomodulateurs, vaccins contre le cancer, la thérapie génique et les cytokines. Plusieurs essais réalisés en particulier dans le mélanome montrent que les critères standards de réponse définissant la réponse peuvent ne pas être adaptés.

Afin de valider l'efficacité thérapeutique des différents produits utilisés, il est nécessaire de disposer d'un langage commun. Historiquement, il s'agissait des critères OMS. Actuellement, les critères les plus utilisés sont les critères RECIST.

On distingue deux types de lésions<sup>11</sup> :

- La lésion cible mesurable : doit être mesurée dans au moins une dimension et dont le plus grand diamètre est au moins égal à 20 mm avec des techniques d'imagerie conventionnelle ou à 10 mm avec un scanner spiralé (ou hélicoïdal), ou 15 mm pour les ganglions. Le nombre maximum de lésions cibles est de 5 par patient et de 2 par organe
- La lésion non cible et non mesurable : dont le plus grand diamètre est inférieur à 20 mm avec des techniques d'imagerie conventionnelle ou à 10 mm avec un scanner spiralé, ou des ganglions compris entre 10 mm et 15 mm, lésion réellement non mesurable. Les lésions considérées comme réellement non mesurables avec les moyens conventionnels actuels sont les lésions osseuses, les atteintes des méninges, les épanchements pleuraux/péritonéaux/péricardiques, les lymphangites pulmonaires, les masses abdominales non confirmées par les examens d'imagerie, les lésions kystiques et l'aspect inflammatoire du cancer du sein.

### **B. Les limites du critère OMS et RECIST**

Sur les lésions cibles, on peut déterminer objectivement la réponse tumorale.

On distingue successivement<sup>11</sup> :

- La réponse complète : disparition de toutes les lésions cibles (les ganglions < 10 mm)
- La réponse partielle : diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles par rapport à l'inclusion
- La réponse objective : somme de la réponse complète et partielle

- La progression tumorale : augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles ou apparition d'une nouvelle lésion. En plus de l'augmentation relative de 20 %, la somme doit augmenter en absolu d'au moins 5 mm.
- La stabilité tumorale : pas de diminution ou augmentation suffisante de la taille des lésions cibles pour entrer dans le cadre d'une réponse ou d'une progression

Les critères utilisés pour déterminer objectivement la réponse tumorale sur les autres lésions sont<sup>11</sup> :

- La réponse complète : disparition de toutes les autres lésions et normalisation des marqueurs tumoraux
- La réponse incomplète/stabilité tumorale : persistance d'une ou de plusieurs autres lésions et/ou persistance de la valeur du marqueur tumoral au-dessus des valeurs normales
- La progression tumorale : apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions et/ou progression franche des autres lésions existantes

**Figure 13** : Critères RECIST et Comparaison entre les critères OMS/RECIST

• Critères RECIST :

Critères de réponse	Lésions cibles (somme des plus longs diamètres)	Lésions non cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles	Disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation des marqueurs tumoraux
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des diamètres les plus longs / somme initiale	Persistance $\geq 1$ lésion non cible et/ou marqueurs tumoraux toujours élevés
Stabilisation	Diminution $< 30\%$ ou augmentation $< 20\%$ de la somme des diamètres les plus longs / la plus petite somme	
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des diamètres les plus longs / la plus petite somme, ou apparition $\geq 1$ nouvelle lésion	Apparition $\geq 1$ nouvelle lésion et/ou progression non équivoque des lésions non cibles existantes

NB : Toute réponse devra être confirmée 4 semaines plus tard

• Comparaison OMS/RECIST

	OMS Modifications de la somme des produits des diamètres	RECIST Modifications dans la somme des diamètres les plus grands
<b>RC</b>	Disparition des cibles confirmée à quatre semaines	Disparition des cibles confirmée à quatre semaines
<b>RP</b>	50 % de diminution des cibles confirmée à quatre semaines	30 % de diminution des cibles confirmée à quatre semaines
<b>SD</b>	Absence de réponse (RC ou RP) Absence de progression	Absence de réponse (RC ou RP) Absence de progression
<b>MP</b>	Augmentation d'au moins 25 % de la somme des produits des diamètres des cibles par rapport au moment de la réduction maximale ou apparition d'une nouvelle lésion	Augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres des cibles par rapport au moment de la réduction maximale ou apparition d'une nouvelle lésion

Source : Hodi, F, et al, 2008<sup>12</sup>

RC : Réponse complète / RP : Réponse partielle / MD : Maladie stable / MP : Progression de la maladie

Critères OMS : on multiplie les diamètres les plus longs / Critères RECIST : on mesure le diamètre le plus long

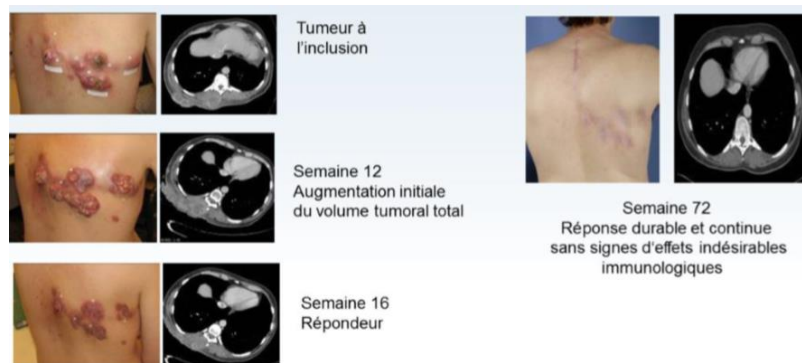
Les différents essais réalisés dans le cadre du développement des immunothérapies montrent, que chez certains patients, un bénéfice en terme de survie est associé à une croissance initiale de la tumeur. Les patients sous immunothérapie peuvent présenter plusieurs types de réponses:

- Rapide dans environ 90 % des cas
- Tardive après une phase de progression
- Réponse avec l'apparition de nouvelles lésions

La classification OMS ne rend pas compte des deux dernières possibilités.

Classiquement, une progression initiale devrait conduire à l'arrêt du traitement. Or, il a été montré des réponses sous Ipilimumab après progression initiale.<sup>12</sup>

**Figure 14 :** Exemple de réponse tumorale sous Ipilimumab



Source : Hodi, F, et al, 2008<sup>12</sup>

### C. Le critère de réponse immunitaire : critères I RECIST

Les critères de réponse immunitaire (RCi) mesurent la somme des produits des diamètres les plus longs de plusieurs lésions cibles. Une réponse partielle est définie comme une diminution d'au moins 50 % de la somme des produits des diamètres perpendiculaires, même en présence de nouvelles lésions. A l'inverse, une progression est définie comme une augmentation d'au moins 25 % des lésions index et de nouvelles lésions.<sup>12</sup>

**Tableau 3 :** Critères de réponse immunitaire

	RC	RP	MS	MP
Critères OMS	Toutes les lésions ont disparu	La SPD des lésions index diminue de $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion <b>Nouvelles lésions non autorisées</b>	SPD des lésions index ni RC, ni RP, ni MP <b>Nouvelles lésions non autorisées</b>	La SPD des lésions index augmente de $\geq 25\%$ par rapport au nadir et /SG Progression univoque des lésions non index et/ou des nouvelles lésions
	RCi	RPI	MSi	MPI**
Critères de réponse immunitaire	Toutes les lésions ont disparu	La SPD des lésions index + des nouvelles lésions diminue de $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion <b>Nouvelles lésions autorisées</b>	La SPD des lésions index + des nouvelles lésions ni RCi, ni RPI, ni MPI <b>Nouvelles lésions autorisées</b>	La SPD des lésions index + des nouvelles lésions augmente de $\geq 25\%$ par rapport au nadir La MPI se base uniquement sur la SPD

Source : Tuma R., 2008<sup>12</sup>

SPD : Somme des produits des diamètres

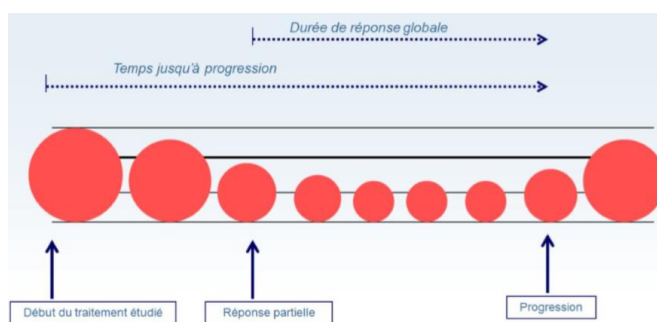
#### D. Les différents types de réponses observées sous immunothérapie

Après avoir vu les notions de lésions et les différents types de réponse, il convient d'envisager une troisième notion : le facteur temps. En effet, pendant le traitement et après le traitement, il est impératif de répéter les évaluations tumorales. Il convient dès à présent de noter que la fréquence des évaluations dépend de l'objectif de l'étude. A titre d'exemple, celle-ci sera différente si l'objectif est le nombre de décès ou la progression de la maladie.

On distingue<sup>13</sup> :

- Durée de réponse globale : elle correspond à la période mesurée depuis la date à laquelle les critères de mesure définissant une réponse partielle ou complète jusqu'à la date de la documentation objective de la première récurrence ou progression
- Temps jusqu'à progression (TTP). Correspond à l'intervalle de temps entre la date de début du traitement et la date de la progression objective de la maladie. Peut se mesurer individuellement, qu'il y ait ou non réponse tumorale initiale

**Figure 15** : Les différents types de réponses observées sous immunothérapie



Source : Duffaud F et al., 2000<sup>13</sup>

Il existe différentes notions de survie qu'il est intéressant de différencier pour comprendre l'interprétation des essais cliniques<sup>13</sup> :

- Survie globale : temps écoulé entre la randomisation et la date du décès (toutes causes confondues)
- Survie sans progression : intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de première progression ou le décès (quelle que soit la cause)
- Survie globale liée à la maladie : temps écoulé entre la date de randomisation et la date du décès lié à la maladie
- Survie sans rechute (SSR) (ou RFS : Relapse Free Survival) : temps écoulé entre la date de randomisation et la rechute de la maladie ou le décès lié à la maladie ou au traitement ou la survenue d'un deuxième cancer de même localisation
- Survie sans maladie (ou DFS : Disease Free Survival) : temps écoulé entre la date de randomisation et la rechute de la maladie ou décès lié à la maladie ou au traitement ou survenue d'un deuxième cancer de même localisation ou décès pour une autre cause

#### V. Les effets indésirables des traitements médicamenteux anti cancéreux

Les thérapies ciblées ainsi que les immunothérapies peuvent entraîner des effets secondaires qui apparaissent à une fréquence variable et à un degré de sévérité différent selon la personne concernée.<sup>14</sup>

Comme pour tout traitement, les effets secondaires sont variables d'un patient à l'autre. Les effets secondaires des immunothérapies, pour la plupart d'origine immunologique, sont différents de ceux des thérapies ciblées ou de la chimiothérapie. Ils sont le plus souvent réversibles, mais ils peuvent être potentiellement graves. Selon leur type et leur sévérité, leur prise en charge peut nécessiter la suspension ou l'arrêt définitif du traitement et/ou une prise en charge spécifique. Elle peut intégrer, au-delà d'une prise en charge symptomatique, une prescription de corticoïdes voir d'immunosuppresseurs (anti-TNFalpha). Dans tous les cas, ils nécessitent une prise en charge très rapide afin d'éviter une aggravation, et il est fortement conseillé de contacter l'oncologue référent en cas de survenue de tels effets indésirables. L'oncologue pourra demander régulièrement différents examens pour dépister ces effets indésirables. Ces examens peuvent être prescrits, même après l'arrêt du traitement, car les effets de ces immunothérapies peuvent durer ou survenir un certain temps après l'administration de la dernière dose.<sup>14</sup>

## Partie 2 - La qualité de vie en oncologie

### I. Historique

L'expression de "qualité de vie" voit le jour seulement en 1975 dans le domaine médical. Cependant, cette notion vient de la définition proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1947. Cette nouvelle proposition dépasse l'aspect santé qui regroupait uniquement la volonté de guérir et l'accès aux soins palliatifs. Cette définition permet de montrer que la santé doit prendre en compte tous les aspects du bien-être incluant les états physique, psychologique, social du quotidien.<sup>15</sup>

Pour la première fois, le concept de qualité de vie va être retrouvé dans des écrits scientifiques dans le but de se renseigner sur de nouvelles thérapies oncologiques, et cela grâce à Karnofsky et Burchenal en 1949. Ils parlent, dans leur article, de la qualité de vie comme « l'amélioration subjective », qu'ils décrivent de la manière suivante : « l'amélioration subjective du patient est mesurée ou décrite dans les termes de l'amélioration de son humeur et de son attitude, de ses sentiments généraux de bien-être, son activité, appétit, du soulagement de ses pénibles symptômes tels que la douleur, la faiblesse, la dyspnée ».<sup>15</sup>

C'est en se penchant plus intensément sur cette nouvelle définition proposée par l'OMS (énoncée ci-dessous) ainsi que sur la vision de Karnofsky et Burchenal que les professionnels de santé tels que les médecins, psychologues, infirmiers, économistes de la santé, souhaitent donner une meilleure et plus complète définition de la qualité de vie. Ils souhaitent également parvenir à l'évaluer à l'aide d'outils de mesure qui seraient bien évidemment validés.<sup>15</sup>

Dans les années 1980, des pressions économiques ont eu lieu dans le but que le développement de nouvelles molécules sur le marché minimise les dépenses en soins de santé. L'évaluation des molécules avant leur mise sur le marché se fixe sur des critères objectifs comme la survie globale mais également subjectifs comme la qualité de vie. C'est à partir de 1984, que la Food and Drug Administration aux Etats-Unis, a imposé la mesure de la qualité de vie des patients pour la mise sur le marché d'une nouvelle molécule anti-cancéreuse. Cela a donc été suivi du développement d'outils de mesure valides pour évaluer la qualité de vie spécifiques au cancer.<sup>15</sup>

C'est en 1987, que le groupe d'étude européen sur la qualité de vie de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a mis au point un premier questionnaire EORTC QLQ-C36. A la même période, des chercheurs américains dirigés par Cella, met au point le Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT). Ces deux questionnaires sont composés de questions générales sur les états physique, psychologique, et social. Aucune spécificité n'est encore présente dans ces questionnaires, que celles-ci portent sur les localisations tumorales mais aussi sur le traitement utilisé. En 1993, des améliorations seront apportées à ces deux questionnaires, EORTC QLQ et FACT.<sup>15</sup>

A la fin des années 1990, la qualité de vie est prise en compte dans les essais cliniques en cancérologie.

La notion de "qualité de vie liée à la santé" voit le jour dans les années 1990. Cette notion s'associe uniquement aux soins de santé, c'est-à-dire, les conséquences d'un traitement et de différents actes de santé sur la qualité de vie du patient. Il était important de définir cette notion afin de la rendre plus spécifique au domaine de la santé.<sup>15</sup>

A partir des années 2000, la notion de qualité de vie s'est élargie au concept des Patients Reported Outcomes (ou PROs, concept défini plus bas). Ce concept plus large permettait de distinguer uniquement la voix du patient. La perception du patient lui-même sur sa maladie ou son traitement est ainsi, grâce aux PROs, mise en avant de manière plus explicite et éloigne la

mesure seulement objective. Ces PROs regroupent des thèmes simples comme la présence ou l'absence de symptômes, mais aussi des notions plus compliquées comme celle de la qualité de vie liée à la santé.<sup>15</sup>

En oncologie, la qualité de vie va être de plus en plus intégrée aux pratiques de routine. Intégrer cette notion de qualité de vie permet aux professionnels de santé d'axer les soins de manière plus personnalisée, pour un patient grâce à la perception de celui-ci de son état de santé.<sup>15</sup>

## II. Définitions

En 2015, la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) rappelait l'importance de distinguer les traitements apportant une amélioration conséquente de la durée de survie et/ou de la qualité de vie de ceux dont les bénéfices cliniques restent modestes, limités et marginaux.<sup>15</sup>

Dans le cas d'une maladie métastatique, la qualité de la vie et les toxicités sont également prises en compte en plus de la survie pour juger du bénéfice réel d'un traitement.<sup>15</sup>

Les bénéfices cliniques attendus d'un nouveau traitement anti-cancéreux peuvent donc se résumer en cette formule : Vivre plus longtemps sans détérioration de la qualité de la vie et avec le moins de toxicité possible.<sup>15</sup>

**Tableau 4** : Les bénéfices potentiels d'un nouveau traitement

Vivre plus longtemps	Vivre mieux
Amélioration de la survie globale	Amélioration de la qualité de vie
Amélioration d'un marqueur de substitution de la survie globale : <ul style="list-style-type: none"> <li>- En situation adjuvante, amélioration de la survie sans maladie (quand les données de survie globale ne sont pas suffisamment matures)</li> <li>- Amélioration de la survie sans progression</li> </ul>	Diminution de la toxicité

Source : Murphy BA, et al., 2007<sup>15</sup>

### A. Qualité de vie

L'OMS définit, en 1994, la qualité de vie est la « perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, ceci en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Le concept intègre de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et ses relations avec les événements de son environnement ». <sup>15</sup>

Au cours des dernières décennies, le concept global qu'est la qualité de vie s'est développé en réponse à un besoin d'évaluer le bien être des patients ainsi que son rattachement aux pathologies et aux traitements.<sup>15</sup>

Les principales dimensions de la qualité de vie chez les patients traités pour un cancer sont<sup>15</sup> :

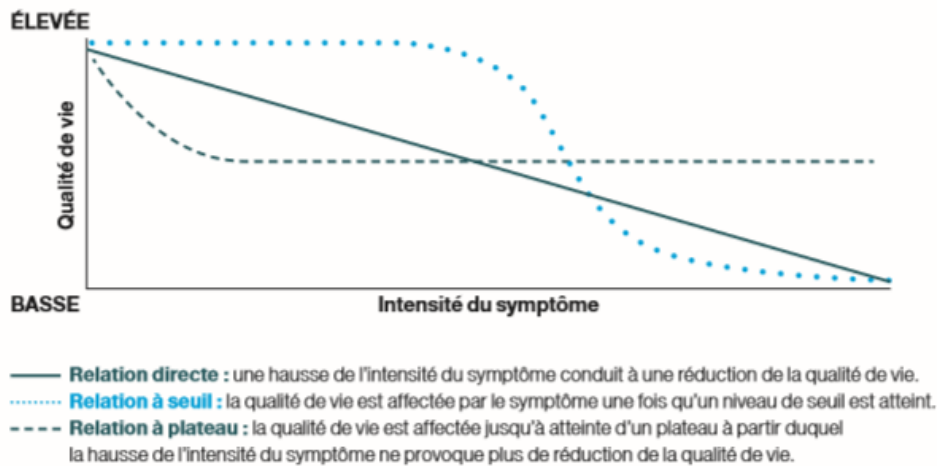
- Une dimension physique : symptômes provoqués par le cancer et/ou le traitement (douleurs et handicaps)
- Une dimension sociale : répercussion sur les relations sociales, le degré d'isolement et la capacité à accomplir les rôles sociaux

- Une dimension psychologique : répercussion sur les fonctions cognitives et le statut émotionnel (dépression, anxiété, optimisme)

Il existe des relations possibles entre la qualité de vie et les symptômes<sup>15</sup> :

**Figure 16** : Relations entre qualité de vie et symptômes en fonction de leur intensité

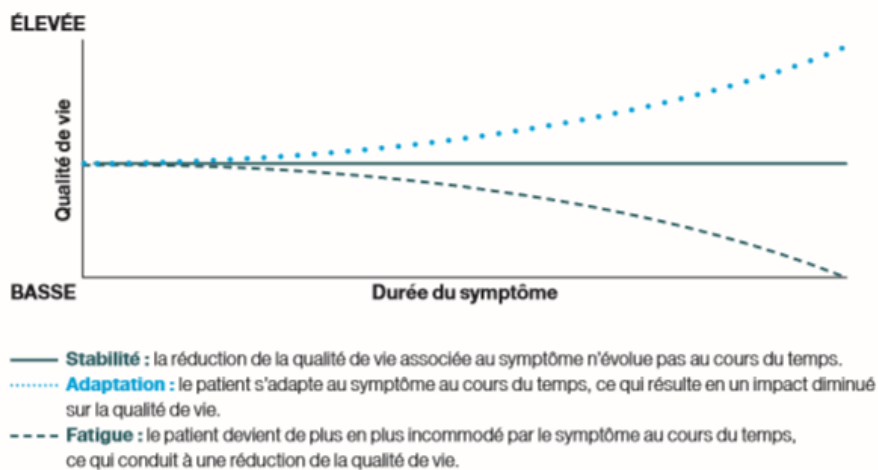
### EN FONCTION DE LEUR INTENSITÉ :



Source : Murphy BA, et al., 2007<sup>15</sup>

**Figure 17** : Relations entre qualité de vie et symptômes en fonction de leur durée

### EN FONCTION DE LEUR DURÉE :



Source : Murphy BA, et al., 2007<sup>15</sup>

## B. Qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie liée à la santé est définie comme étant « un état de bien-être qui repose sur deux composantes<sup>16</sup> :

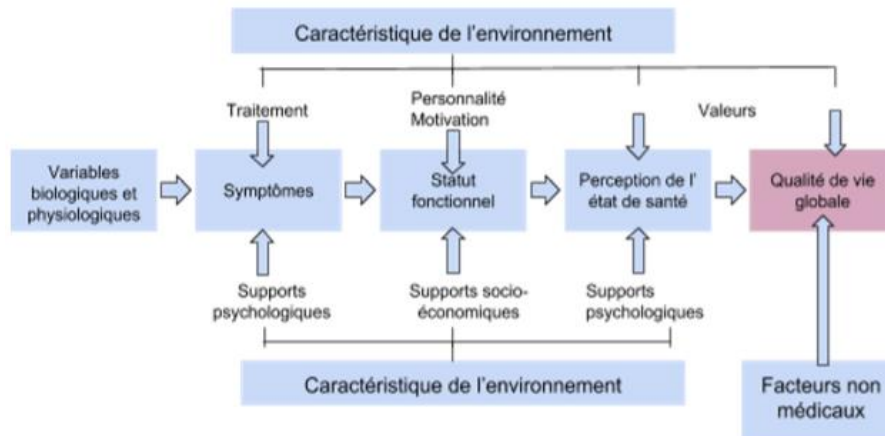
- La capacité à réaliser des activités journalières qui reflètent le bien-être physique, psychologique, social,



- La satisfaction du patient concernant son niveau de fonctionnement, le contrôle de sa maladie et des symptômes reliés à son traitement. »

Ces aspects en font un concept multidimensionnel reposant sur des items objectifs (conditions de vie, santé fonctionnelle) et subjectifs (satisfaction, bonheur, bien-être), intégrant les nombreux intervenants et événements de la vie.<sup>16</sup>

**Figure 18** : Les variables contribuant à la qualité de vie liée à la santé et leurs relations



Source : Kluetz P et al., 2016<sup>16</sup>

### III. Les Patient Related Outcomes (PROs)

#### A. Définition

Un PRO correspond à un évènement directement rapporté par la personne malade sans interprétation de la part du médecin.

Le PRO peut être apprécié dans l'absolu (état de la maladie, sévérité d'un symptôme ou d'un signe) ou par rapport à un état antérieur.

La qualité de vie peut être un PRO.

Cette évaluation est fondée sur sa perception de la maladie et des traitements.<sup>17,18</sup>

#### B. Comment mesurer les PROs ?

La mesure des PROs s'effectue à l'aide d'auto questionnaires validés. Ils permettent de générer un score à partir des réponses du patient.

Ces questionnaires peuvent évaluer :

- Un symptôme spécifique (par exemple la douleur)
- Une liste de symptômes
- Une liste de toxicités
- Plusieurs dimensions de qualité de vie

On notera aussi que les PROs peuvent également être associés à d'autres questionnaires que ceux dédiés à la qualité de vie liée à la santé.<sup>17,18</sup>

### **C. Quel est le point de vue des autorités de santé concernant les PROs ?**

Des recommandations spécifiques concernant les PROs ont été émises tant par la FDA : Food and Drug Administration (Agence Américaine) que par l'EMA : Agence européenne des médicaments (Agence européenne). Les agences demandent que soit intégrée dans les essais cliniques, la prise en charge des PROs.<sup>17</sup>

Ces recommandations, de la FDA et de l'EMA sont disponibles en ligne.

De nouveaux outils ont été validés<sup>17,18</sup> :

- Les PROs pour renseigner les effets indésirables : les patients reportent eux-mêmes les effets indésirables qu'ils ressentent
- L'ajout à la grille CONSORT de 5 nouveaux items propres aux PROs : la grille CONSORT est un outil destiné à évaluer la qualité de la rédaction d'un essai clinique contrôlé randomisé.

## **IV. Mesure de la qualité de vie en oncologie**

### **A. Evaluation de la qualité de vie**

Les mesures de la qualité de vie cherchent à obtenir une image multi-dimensionnelle et complète de « l'expérience totale liée à la santé » vécue par le patient.<sup>15</sup>

Les principales dimensions de la qualité de vie chez les patients traités pour un cancer sont<sup>19,20</sup> :

- La dimension psychologique : répercussion sur les fonctions cognitives et le statut émotionnel (optimisme, dépression, anxiété)
- La dimension sociale : répercussion sur les relations sociales, le degré d'isolement et la capacité à accomplir les rôles sociaux
- La dimension physique : symptômes provoqués par le cancer et/ou le traitement (douleurs et handicaps)

#### **1. Evaluation qualitative : entretien psychologique**

Il permet une analyse plus large de la qualité de vie et a un poids thérapeutique. Il a certains points négatifs à prendre en compte : son utilisation peut être complexe dans les études comparatives car il n'y a pas de standard, ne peut être utilisé qu'à petite échelle, et enfin, c'est une méthode coûteuse.

#### **2. Evaluation quantitative : outils psychométriques**

Ils sont représentés par des échelles ou des questionnaires permettant des auto- ou hétéro-évaluations. L'analyse de la qualité de vie y est moins large mais la standardisation étant possible, la lecture des résultats est plus facile à utiliser. Ces outils ciblent les patients d'une population précise et donnent des renseignements valables, selon une moyenne, pour l'ensemble du groupe choisi. Les outils qui permettent d'évaluer la qualité de vie d'un seul individu sont encore peu nombreux et surtout très difficiles d'utilisation.<sup>21</sup>

#### Les propriétés des questionnaires :

Dans chaque questionnaire est présent un certain nombre de questions. Des groupes de questions sont formés en fonction des différents « aspects » ou « domaines » de la qualité de vie. Un score peut être calculé avec chaque échelle à l'aide des réponses aux questions. Il existe deux modèles de réponses<sup>21</sup> :

- les réponses dichotomiques, permettant de répondre par « oui » ou par « non » ou les réponses basées sur le ressenti en fonction de la fréquence ou de la puissance : « pas du tout », « un peu », « beaucoup » ... Ce premier modèle de réponse est appelé « Likert Scale ».

- Le deuxième modèle de réponse est appelé « échelles visuelles-analogiques ». Ces échelles se présentent sous la forme d'un trait horizontal. Deux ressentis opposés sont inscrits aux deux bouts du trait comme deux intensités opposées par exemple (pas du tout, énormément). Pour répondre à la question, le patient doit donc indiquer à quel endroit de ce trait il se trouve en fonction de son état.

Le processus pour établir ces questionnaires doit suivre des règles précises. Tel un instrument de mesure classique, ils doivent être évalués comme valides, fiables et sensibles au changement. Ils sont contrôlés à l'aide de tests statistiques.<sup>21</sup>

La majorité des questionnaires ont été rédigés dans différents endroits comme en Amérique du Nord, ou en Europe. Pour pouvoir se servir de ces questionnaires dans d'autres pays, il faut veiller à la bonne traduction et au contrôle des propriétés psychométriques.<sup>21</sup>

Pour les études internationales, il faut obligatoirement utiliser des questionnaires « internationaux ».

Il est également important que le nombre de questions reste limité afin que le patient ne prenne pas trop de temps pour y répondre. Des « formes courtes » (ou Short form) ont été créées pour certains questionnaires.<sup>21</sup>

## **B. Quelles échelles utiliser ?**

Il existe des questionnaires spécifiques pour une mesure multidimensionnelle. Les mesures de la qualité de vie cherchent à obtenir une image multi dimensionnelle et complète de « l'expérience totale liée à la santé » vécue par le patient.<sup>15</sup>

De nombreux questionnaires et échelles de mesures sont ainsi utilisés dans le cadre des essais cliniques en oncologie (ci-dessous, une liste non exhaustive)<sup>15</sup> :

- Des échelles utilisées en santé générale : EQ-5D / MOS SF-36 / SIP
- Des échelles utilisées en cancérologie : EORTC QLQ-C30, le plus utilisé en oncologie / FACT-G
- Des échelles spécifiques du cancer bronchique : EORTC QLQ-LC13 / FACT-L / LCSS

Dans l'interprétation de leurs résultats, la prise en compte de la différence minimale cliniquement importante (DMCI) est nécessaire.

### **1. Exemple de l'échelle de mesure de la qualité de vie EQ-5D**

L'EQ-5D (Euro Quality of Life-5 Dimensions), issu de 30 ans de développement et d'adaptations, constitue un instrument d'évaluation de l'état de santé reconnu et largement utilisé. Il est utilisé pour mesurer, comparer et apprécier l'état de santé des patients dans l'ensemble des domaines pathologiques.

L'EQ-5D propose plusieurs échelles de mesure : l'EQ-5D-3L, l'EQ-5D-5L et l'EQ-5D-Y. Seule l'échelle EQ-5D-3L sera ici détaillée.<sup>22</sup>

#### **a. Quels outils ?**

Les deux outils utilisés sont un questionnaire complété par le patient et une échelle visuelle analogique (EVA) complétée également par le patient.<sup>22</sup>

### **b. Qu'évaluent-ils ?**

Il est possible de distinguer deux scores donnés par cette échelle.<sup>22</sup>

Le Score 1 correspond à l'évaluation des cinq dimensions suivantes : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, la douleur/gêne, l'anxiété/dépression.

Le Score 2 évalue l'état de santé.

### **c. Comment les évaluent-ils ?**

L'évaluation des dimensions se fait sur 3 niveaux (EQ-5D-3L)<sup>22</sup> :

- Le niveau 1 donne 1 point et correspond à l'état « aucun problème ».
- Le niveau 2 donne 2 points et correspond à l'état « quelques problèmes ».
- Le niveau 3 donne 3 points et correspond à l'état « problèmes extrêmes ».

Le score obtenu est un « état de santé » à 5 chiffres indiquant sur chaque unité le niveau indiqué pour chaque dimension. Par exemple : 23113.

Le score peut également être converti en une valeur d'utilité comprise entre 0 (mort) et 1 (parfait état de santé). Cette valeur simplifie l'interprétation et la lecture des résultats, en permettant notamment de présenter la tendance principale et les mesures de dispersion de l'échantillon étudié. La conversion s'effectue par l'intermédiaire d'un algorithme, à partir d'une valeur définie relative à la population générale.<sup>22</sup>

### **d. Comment interpréter les résultats ?**

La mesure de l'état de santé est ici quantitative.<sup>22</sup>

Le patient indique sur une échelle verticale graduée le score correspondant à sa perception de son état de santé.

Le score EVA est compris entre<sup>22</sup> :

- 0 = « pire état de santé imaginable »
- 100 = « meilleur état de santé imaginable »

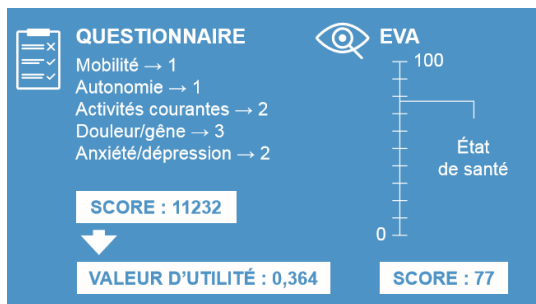
#### **Exemple :**

*Le score du Questionnaire :*

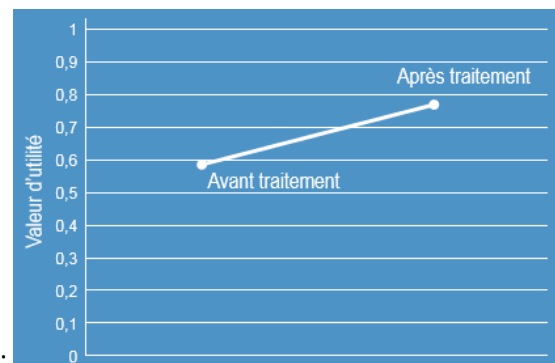
- Mobilité = 1
- Autonomie = 1
- Activités courantes = 3
- Douleur/gêne = 3
- Anxiété/dépression = 2

Le score est donc de 11232, qui donne une fois converti, en valeur d'utilité, la valeur de 0,364.

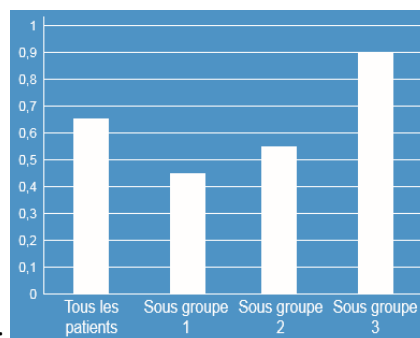
*Le score EVA sur l'échelle de 0 à 100 a été positionné à 77.*



Dans les études cliniques évaluant l'impact des traitements sur la qualité de vie, les moyennes des valeurs d'utilité obtenues dans l'échantillon peuvent être comparées<sup>22</sup> :



Entre le début et la fin du traitement :



Entre les groupes de patients :

## 2. Exemple de l'échelle de mesure de qualité de vie : EORTC QLQ-C30

L'EORTC QLQ-C30 a fait l'objet d'améliorations constantes depuis sa création en 1987 et constitue l'outil d'évaluation de la qualité de vie le plus utilisé chez les patients atteints de cancer.<sup>23</sup>

### a. Quel outil ?

L'outil utilisé est un questionnaire complété par le patient.<sup>23</sup>

### b. Qu'évalue-t-il ?

Cet outil permet d'évaluer trois dimensions sur quinze scores et trente items<sup>23</sup> :

- Aptitudes fonctionnelles : 5 scores (15 items)
- Qualité de vie globale / Etat de santé global : 1 score (2 items)
- Symptômes : 8 scores (12 items) + 1 score de difficultés financières (1 item)

**c. Comment évalue-t-il les résultats ?**

L'évaluation de ces dimensions se fait sur 4 ou 7 niveaux.<sup>23</sup>

Les aptitudes fonctionnelles et symptômes :

- Niveau 1 : « pas du tout »
- Niveau 2 : « un peu »
- Niveau 3 : « assez »
- Niveau 4 : « beaucoup »

La qualité de vie ou état de santé global : niveau compris entre 1 (très mauvais) et 7 (excellent).

Les scores, une fois convertis, sont compris entre 0 et 100 :

Aptitudes fonctionnelles :

- 0 = plus bas niveau de fonction
- 100 = plus haut niveau de fonction

Qualité de vie / Etat de santé global :

- 0 = plus mauvaise qualité de vie
- 100 = meilleure qualité de vie

Symptômes :

- 0 = plus basse intensité des symptômes
- 100 = plus haute intensité des symptômes

**d. Module complémentaire spécifique du cancer bronchique : l'échelle EORTC QLQ-LC13**

L'EORTC QLQ-LC13 est un module complémentaire du QLQ-C30. Il a été spécifiquement développé pour l'évaluation de la qualité de vie chez les patients atteints de cancers bronchiques.<sup>23</sup>

L'outil utilisé est un questionnaire complété par le patient.

Cet outil permet d'évaluer dix symptômes spécifiques (sur 13 items) : dyspnée (3 items), toux, hémoptysie, sécheresse buccale, dysphagie, neuropathie périphérique, alopecie, douleur thoracique, douleur au bras ou à l'épaule, autres douleurs.<sup>23</sup>

L'évaluation des symptômes se fait sur 4 niveaux<sup>23</sup> :

Aptitudes fonctionnelles et symptômes :

- Niveau 1 = « pas du tout »
- Niveau 2 = « un peu »
- Niveau 3 = « assez »
- Niveau 4 = « beaucoup »

Le calcul du score est similaire à celui du score de symptômes pour le QLQ-C30. Ainsi, le score est compris entre<sup>23</sup> :

- 0 = plus basse intensité des symptômes
- 100 = plus haute intensité des symptômes

**ANNEXE 1** : Exemple d'un questionnaire générique : l'EORTC-QLQ-C30<sup>24</sup>

### **3. Exemple de l'échelle de mesure de qualité de vie : LCSS (Lung Cancer Symptom Scale), spécifique du cancer bronchique**

Avec près de 3 patients sur 4 concernés, le cancer bronchique constitue le cancer avec le plus grand nombre de personnes dont la qualité de vie physique est altérée.

Les conséquences sociales, professionnelles, financières et les séquelles de la maladie sont autant de facteurs susceptibles de contribuer à cette dégradation.

La qualité de vie est importante dans la survie des patients et dans leur prise en charge. Aujourd'hui, elle doit faire l'objet d'un souci de préservation permanent pendant toute la durée de leur cancer et s'inscrire dans les choix thérapeutiques.<sup>25</sup>

Le cancer bronchique affecte considérablement la qualité de vie des patients.

La persistance et la sévérité des symptômes (toux chronique, dyspnée, douleurs thoraciques...) ont un impact sur le fonctionnement physique. Le diagnostic et la complexité du traitement ont un impact sur le fonctionnement psychologique.<sup>19</sup>

La Haute Autorité de Santé (HAS) indique que le maintien de la qualité de vie constitue un des objectifs du suivi du patient atteint de cancer bronchique. Cet objectif doit être permanent pendant toute la durée de la maladie et influencer les choix thérapeutiques.

La préservation de la qualité de vie passe notamment par : la stratégie thérapeutique, l'éducation thérapeutique, le sevrage tabagique, les soins d'accompagnement, les soins de support.<sup>25</sup>

L'échelle LCSS a été spécifiquement développée pour l'évaluation de la qualité de vie dans le cancer bronchique. Elle permet notamment d'obtenir des données complétées à la fois par le patient et par les investigateurs<sup>26</sup>.

#### **a. Quels outils ?**

Les deux outils utilisés sont un questionnaire (catégorique) complété par l'investigateur et une EVA complétée par le patient.<sup>26</sup>

#### **b. Qu'évaluent ces outils ?**

Ces outils permettent d'évaluer six symptômes majeurs spécifiques : perte d'appétit, fatigue, toux, dyspnée, hémoptysie, douleur.

Ils permettent également d'évaluer trois items globaux : détresse liée aux symptômes, interférence avec le niveau d'activité, qualité de vie associée à la santé.<sup>26</sup>

#### **c. Comment les évaluent-ils ?**

Le score investigateur du questionnaire, donne une évaluation sur cinq niveaux :

- Niveau 1 = 100 points : « pas de symptôme »
- Niveau 2 = 75 points : « symptôme léger »
- Niveau 3 = 50 points « symptôme modéré »
- Niveau 4 = 25 points « symptôme prononcé »
- Niveau 5 = 0 point « symptôme sévère »

Le score investigateur ne concerne que les six symptômes majeurs : on parle alors de score « ASBI ».

Il représente la moyenne des points obtenus pour chacun des six symptômes, comprise entre 0 (plus mauvais score) et 100 (meilleur score).<sup>26</sup>

#### d. Comment interpréter les résultats ?

Le score patient est évalué à partir des résultats obtenus de plusieurs EVA.

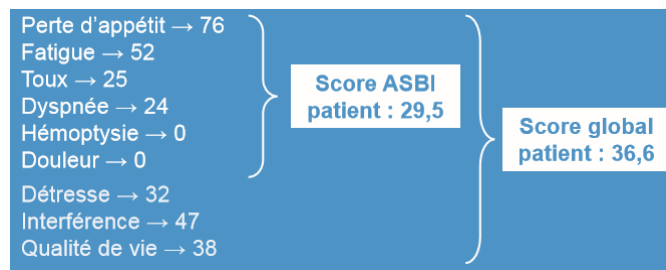
Les valeurs correspondant aux 6 symptômes et aux 3 items, sont indiquées par le patient sur des échelles graduées de 100 millimètres (1 mm = 1 point).

En fonction des études, le score patient peut être calculé et exprimé de différentes manières<sup>26</sup> :

- Score global : moyenne des valeurs indiquées pour les 9 EVA, comprise entre 0 (meilleur score) et 100 (plus mauvais score).
- Score ASBI : moyenne des valeurs indiquées pour les 6 symptômes majeurs, comprise entre 0 (meilleur score) et 100 (plus mauvais score).

#### **Exemple d'interprétation :**

##### Score Patient :



Plus le score patient est bas, plus la qualité de vie est bonne.

##### Score Investigateur :



Plus le score investigateur est bas, plus la qualité de vie est mauvaise.<sup>26</sup>

#### **4. Exemple du cancer du rein métastatique : quels sont les questionnaires utilisés pour évaluer les PROs et la qualité de vie liée à la santé ?**

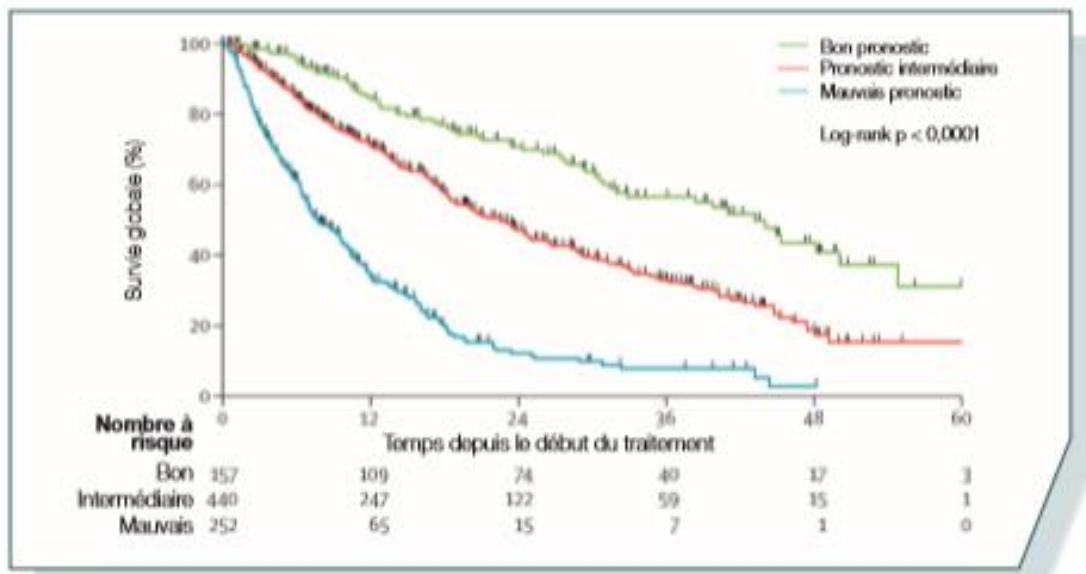
##### **a. Rappels sur l'épidémiologie et la prise en charge du cancer du rein métastatique**

En 2015, en France, un diagnostic de cancer du rein a été posé chez 13 282 personnes (8 885 hommes et 4 397 femmes) ; 4 493 patients sont décédés des suites de cette maladie.<sup>27</sup>

Pour les patients avec un cancer du rein métastatique, la médiane de survie varie selon différents facteurs, ce qui permet de définir 3 groupes pronostiques. Selon la classification IMDC\*, la survie médiane est de 7,8 mois dans le groupe de mauvais pronostic, 22,5 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de 43,2 mois dans le groupe de bon pronostic.



**Figure 19** : Cancer du rein métastatique : survie globale selon le groupe pronostic



Source : The Lancet Oncology, Volume 16, Issue 3, Mars 2015<sup>51</sup>

La prise en charge thérapeutique du cancer du rein métastatique est séquentielle.

Choisir le traitement optimal pour chaque patient donné et savoir prendre en charge les effets indésirables sont deux défis importants pour le praticien.

\**International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium* : 6 facteurs de risques :

- Indice de Karnofsky < 80 %,
- Intervalle de temps séparant le diagnostic du traitement < 1 an,
- Hémoglobine < à la normale,
- Calcémie corrigée > la normale,
- Neutrophilie > à la normale,
- Thrombocytémie > à la normale.

*Bon pronostic* : 0 facteurs de risque ; *pronostic intermédiaire* : 1-2 facteurs de risque ; *mauvais pronostic* : au moins 3 facteurs de risque.

**b. Questionnaires utilisés pour évaluer les PROs et la qualité de vie liée à la santé (QdV-LS) dans le cancer du rein métastatique**

Avec plus d'options thérapeutiques pour les patients ayant un cancer du rein métastatique désormais disponibles en deuxième et troisième lignes de traitement, la QdV-LS entre en jeu dans le choix du traitement.<sup>27</sup>

Les questionnaires relatifs à la QdV-LS spécifiques du cancer du rein sont le FKSI (FACT-Kidney Cancer Symptom Index) et le RCC (Renal Cell Carcinoma) symptom Index.

Le questionnaire FKSI comprend plusieurs sous-types dont le FKSI-DRS (Disease-Related Symptoms) qui permet d'évaluer l'impact des symptômes liés au cancer du rein métastatique.<sup>27</sup>

## **V. Les enjeux**

### **A. Exemple du cancer de la tête et du cou**

#### **1. Une altération de la fonction et de l'image corporelles**

Les deux problématiques majeures rencontrées par les patients atteints d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) concernent le dysfonctionnement et la défiguration.<sup>28</sup>

Ces cancers, ainsi que leurs traitements, altèrent les fonctions physiologiques des patients. C'est notamment le cas de la respiration (encombrements trachéo-bronchiques) et de la phonation (modifications des muqueuses et/ou amputations des structures laryngées...).

L'alimentation, ainsi que le plaisir de manger, peuvent également être détériorés par des troubles de la déglutition ou du goût.

Ces modifications du fonctionnement corporel, associées aux mutations et défigurations rencontrées par les malades, possèdent un impact non négligeable sur l'image et la perception de leur corps.

En effet, elles peuvent affecter la face en tant que représentation de l'identité ainsi que le mode de communication propre à l'être humain. Les cancers des VADS atteignent et modifient ainsi profondément l'assise identitaire des patients.<sup>28</sup>

#### **2. Une qualité de vie dégradée**

Ces troubles véhiculent chez les patients<sup>28</sup> :

- Une angoisse majeure
- Une crainte de l'interaction avec les autres (conduites d'évitement et perte de sociabilité parfois renforcées par les attitudes sociétales d'hostilité, de peur, de dégoût ou de fascination morbide)
- Une disparition du sentiment de séduction et d'attirance physique
- Un sentiment de perte de contrôle et de maîtrise
- Une fragilisation de l'estime de soi
- Une détresse psychologique, parfois renforcée par une culpabilité en lien avec les antécédents d'intoxication responsables du cancer.

#### **3. Un objectif thérapeutique majeur**

La HAS indique que le maintien de la qualité de vie constitue un des objectifs de la prise en charge thérapeutique du patient atteint de cancer des VADS.

Le maintien de cette qualité de vie passe notamment par<sup>29</sup> :

- Les soins palliatifs : ils se justifient quel que soit le stade d'évolution de la maladie, y compris en dehors des situations de fin de vie.
- Les soins de support : ils visent à assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients sur les plans physique, psychologique et social, en prenant en compte la diversité de leurs besoins et ceux de leurs proches.
- L'éducation thérapeutique : elle contribue au développement de compétences permettant au patient de mieux comprendre sa maladie et son traitement, d'identifier et de soulager ses symptômes, d'adapter son mode de vie ou encore de faire face aux problèmes engendrés par son cancer, notamment dans le cadre de leur activité professionnelle.

Dans une enquête réalisée chez plus de 500 spécialistes Oto-rhino-laryngologistes, 75 % des médecins interrogés justifiaient une possible réduction de la probabilité de survie si celle-ci était obtenue au prix d'une altération majeure de la qualité de vie.<sup>20</sup>

## **B. Quelle est l'importance de la qualité de vie et des PROs en cancérologie ?**

En cancérologie, au cours des dernières décennies, la prise en charge des patients a évolué pour se centrer sur le patient et non plus seulement sur la tumeur, dans le cadre d'une approche intégrative.

Ce changement provient des progrès thérapeutiques réalisés. Ainsi, de plus en plus de patients vivent longtemps avec un cancer (avec parfois des effets indésirables qui peuvent perdurer), et l'augmentation de la survie n'est plus un critère unique pour l'évaluation des traitements.

La prise en compte des différentes dimensions de la santé (mentale, sociale, physique, etc.) ainsi que les symptômes et les toxicités liées aux traitements ressentis par les patients sont devenus des éléments clés pour le patient et le système de santé. Ainsi, la qualité de vie - ou plutôt la qualité de vie relative à la santé - constitue un des critères de jugement de l'efficacité des prises en charge en oncologie.

Il s'agit d'un critère centré sur le patient qui permet de montrer un bénéfice clinique, complétant ainsi les critères centrés sur la tumeur.<sup>30</sup>

Les raisons qui expliquent la place de la qualité de vie en tant que critère de jugement sont nombreuses<sup>16</sup> :

- Un bénéfice tumoral sans gain de survie et/ou de QdV-LS (en améliorant les différentes dimensions de QdV-LS et en améliorant les symptômes) n'est pas suffisant car le sens clinique est incertain ;
- Les critères cliniques standards ne tiennent pas compte des aspects physiques, psychologiques, sociaux et environnementaux dans l'évaluation d'un traitement ;
- La qualité de vie est utilisée dans le cadre des analyses médico-économiques de type coût/utilité.

Aujourd'hui, l'objectif des études cliniques doit être, chaque fois que cela est possible, l'évaluation d'un traitement sur la survie globale sans détérioration de la qualité de vie.

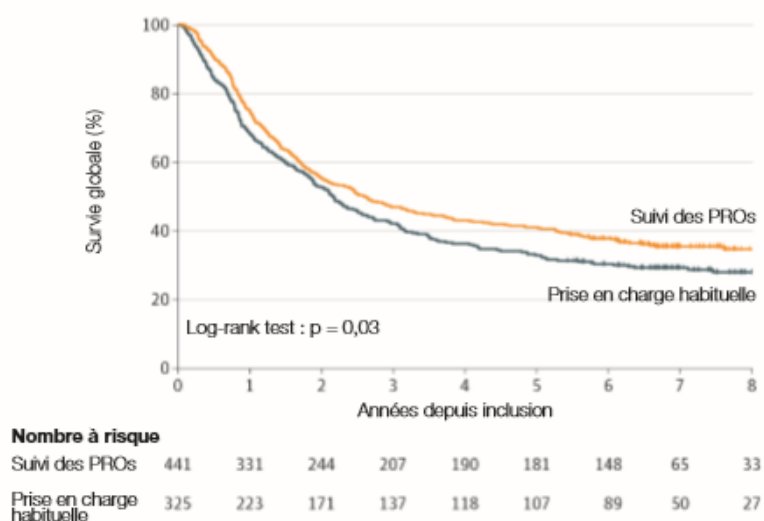
## **C. En pratique courante, que peuvent apporter les PROs ?**

Une étude nord-américaine a montré que le suivi des PROs renseignant les effets secondaires rapportés par le patient en routine améliorerait la qualité de vie, voire la survie globale des patients.<sup>31</sup>

L'étude randomisée a inclus 766 patients atteints d'un cancer avancé traité par chimiothérapie ou thérapies ciblées, répartis en deux groupes : un groupe « PRO » suivi par l'intermédiaire d'une plateforme internet et d'e-mails avec des alertes pour l'équipe de soins en cas de symptômes importants, (n = 441) et un groupe bénéficiant d'une prise en charge habituelle (n = 325).

A 7 ans de suivi médian, la médiane de survie était améliorée de plus de 5 mois pour le groupe de patients qui avaient un suivi des PROs (31,2 mois versus 26 mois avec un suivi classique). Bien que les résultats de cette étude nécessitent d'être confirmés, ils mettent l'accent sur l'intérêt du suivi des PROs en routine pour la meilleure gestion des prises en charge des patients au quotidien.<sup>31</sup>

**Figure 20 :** Survie globale selon la prise en charge des PROs



Source : JAMA, Basch E et al., 2017<sup>31</sup>

#### D. Quel est l'impact des Patient-Reported-Outcomes (PROs) ?

Dans un article publié dans le « Bulletin du Cancer », Marino P. et al. montrent l'importance de plus en plus grande d'intégrer les PROs en routine clinique.

##### 1. Sur le patient

L'étude de Basch et al. a mis en avant une amélioration de la survie globale (objectif secondaire) chez les patients atteints de cancers avancés, suivis par PRO en comparaison aux patients suivis de manière habituelle. A également été notée une évolution de la qualité de vie à 6 mois (objectif principal) dont le résultat a été obtenu par la questionnaire EuroQol EQ-5D. D'après cette étude, la conclusion était que la qualité de vie progressait plus dans le groupe de patients avec PRO (34 % VS 18 %) et devenait pire chez moins de ces patients (38 % VS 53 %).<sup>31</sup>

Une autre étude, celle de Denis et al., en 2017, sur des patients atteints de cancers du poumon non progressifs, a également démontré un bénéfice en survie globale. Cela est possiblement la conséquence d'une meilleure gestion des effets secondaires provoqués par les traitements, ainsi qu'un dépistage plus alerte des récives ou progressions.<sup>31</sup>

##### 2. Sur le soignant

L'impact de l'intégration des PROs dans les études cliniques en routine sur les oncologues n'est pas encore étudié.<sup>32</sup>

Cependant, en 2012, aux Etats-Unis, Partners Healthcare (un groupement hospitalier de Boston), a débuté un projet de mesure des PROs en routine clinique, à l'aide d'un ensemble de tablettes dans 21 spécialités. Ils ont étudié de manière qualitative ce projet auprès de 25 médecins.<sup>32</sup>

Les entretiens auprès des médecins suite à l'intégration des PROs en routine, ont dévoilé des médecins plus satisfaits du suivi de leurs essais cliniques. En effet, les médecins qui ont répondu à l'entretien, disaient avoir des meilleures relations avec leurs patients, des décisions partagées plus faciles à mettre en place, des sujets sensibles plus facilement abordés tels que les problèmes sexuels

(dysfonctionnement), l'incontinence urinaire. De façon plus générale, une prise en charge des patients améliorée et mieux organisée.<sup>32</sup>

### **3. Les limites sur le recul des PROs**

La première limite à noter sur l'évaluation des PROs par des objets électroniques, est d'ordre logistique et informatique. Même si, de nos jours de plus en plus d'outils voient le jour et qui vont pouvoir aider la mesure des PROs en routine clinique.<sup>33</sup>

La deuxième limite mise en avant, est la rigueur des patients à bien répondre aux questionnaires de manière régulière (comme par exemple dans l'étude de Baschet al. et Denis et al., dans laquelle il est demandé un remplissage hebdomadaire des questionnaires). Cette rigueur est d'autant plus difficile à obtenir lorsque les patients n'ont pas l'habitude d'utiliser d'objets électroniques, ou encore de vérifier leurs e-mails. L'intégration de ces méthodes demande donc que les patients soient éduqués de manière approfondie. Lors de l'étude de Basch et al., population américaine, 73 % des patients environ, ont répondu aux questionnaires.<sup>33</sup>

Enfin, la troisième limite que l'on peut relever dans l'organisation et l'intégration de ces méthodes est la masse de travail ajoutée engendrée pour les oncologues. Il est donc important de hiérarchiser et diviser les actions à l'aide d'un filtre effectué par des algorithmes informatiques (comme par exemple, prévenir qu'à partir d'un certain degré de toxicité) ainsi que les infirmiers avant que les résultats arrivent directement aux spécialistes en charge du patient. L'étude qualitative de Partners Healthcare, met en effet en avant dans un premier temps cette difficulté, mais montre par la suite qu'avec le temps et une bonne utilisation du système, une limpidité dans le circuit du patient. Les prochaines études qui mettront au centre le patient atteint de cancer, devra également prendre en compte de manière plus sérieuse cette ajout de travail pour l'oncologue ainsi que sa perception.<sup>33</sup>

Il est important également de souligner que les prochaines études devront aussi prendre en compte l'aspect économique dont l'impact n'a pas encore été évalué.<sup>33</sup>

### **4. Etude montrant l'impact des PROs**

Les effets indésirables sont fréquents chez les patients recevant un traitement pour un cancer avancé mais les cliniciens ne les détectent pas la moitié du temps.

L'intérêt de l'intégration des résultats électroniques déclarés par les patients (ou PROs), dans la pratique courante en oncologie, est l'amélioration de la surveillance des effets indésirables, mais les preuves démontrant les avantages cliniques sont encore limitées.<sup>33</sup>

L'étude de Basch E. et al, a évalué la survie globale associée à la surveillance électronique des symptômes rapportés par le patient par rapport à la survie globale chez des patients recevant des soins habituels, au cours du suivi d'un essai clinique randomisé.

L'étude a été approuvée par le comité d'examen institutionnel « Memorial Sloan Kettering » et un consentement éclairé écrit a été obtenu des participants.

Des patients ayant débuté une chimiothérapie de routine pour tumeurs solides métastatiques au Centre Memorial Sloan Kettering Cancer à New York entre septembre 2007 et janvier 2011 ont été invités à participer à un essai clinique randomisé.<sup>33</sup>

Les patients ont été assignés au hasard. Un groupe appelé « PRO », c'est-à-dire que dans ce groupe les patients fournissaient l'auto déclaration de 12 effets indésirables fréquents, figurant dans le National

Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, pendant ainsi qu'entre les visites via une plateforme de questionnaires PRO en ligne.

L'autre groupe de patients recevait les soins habituels.

La participation était continue jusqu'à la fin du traitement contre le cancer, le retrait volontaire de l'essai, la transition vers les soins palliatifs ou la mort.<sup>33</sup>

Lorsque les patients du groupe PRO signalaient un effet indésirable grave ou un effet indésirable qui s'aggravait, une alerte par courrier électronique était envoyée à l'infirmière clinicienne responsable des soins du patient.

Un rapport présentant l'historique de la charge d'effets indésirables de chaque participant était généré lors de chaque visite à la clinique pour le meilleur suivi de l'oncologue traitant.

Le groupe recevant les soins habituels recevait la procédure standard de surveillance des effets indésirables dans la pratique en oncologie : les différents effets indésirables relevés étaient alors discutés lors des rencontres cliniques. Les patients pouvaient, cependant, contacter le bureau entre les visites pour connaître les effets indésirables.<sup>33</sup>

Le résultat principal étudié par le protocole était le changement de la qualité de vie liée à la santé à 6 mois.

Des bénéfices significatifs sur la qualité de vie ainsi que sur les critères secondaires comme la survie ajustée en fonction de la qualité sur 1 an (environ 8,7 mois dans le groupe PRO VS 8 mois dans le groupe des soins habituels), la durée de la chimiothérapie, intervention d'urgence, ont été découverts et signalés précocement.

Une décision post hoc d'analyse de la survie globale a été prise avant l'analyse des données. La mortalité a été vérifiée à partir de l'indice national de décès.

La survie globale a été estimée à l'aide de la méthode Kaplan Meier et comparée entre les groupes à l'aide d'un test du log rank et de la régression des hasards proportionnels de Cox, en ajustant l'âge, le sexe, la race, le niveau d'éducation, le niveau d'utilisation antérieure et le type de cancer primaire. Les tests ont été effectués avec des valeurs de  $p < 0,05$  considérées comme significatives.

Sur 766 patients randomisés entre 26 ans et 91 ans, avec un âge médian à 61 ans, 86 % étaient blancs, 58 % étaient des femmes, 22 % avaient terminé des études secondaires et 30 % étaient inexpérimentés en informatique.

La survie globale a été évaluée en juin 2016 après le décès de 517 des 766 participants (67 %). La survie globale médiane était de 31,2 mois dans le groupe PRO et de 26 mois dans le groupe recevant les soins habituels.

L'intégration des PROs dans les soins de routine des patients atteints d'un cancer métastatique était associée à une survie accrue par rapport aux soins habituels.<sup>33</sup>

Le point positif à retenir de l'intégration des PROs, est la réactivité précoce aux symptômes du patient, prévenant ainsi les conséquences néfastes en aval.

Les infirmières ont répondu aux alertes des effets indésirables avec des interventions cliniques discrètes dans 77 % du temps, incluant les appels sur la gestion des symptômes, les médicaments de soutien, les modifications des doses de chimiothérapie.<sup>33</sup>

Une autre conséquence positive de l'intégration des PROs, est que les patients du groupe « PRO » ont été en mesure de tolérer la poursuite de la chimiothérapie plus longtemps que d'habitude (8,2 mois dans le groupe « PRO » VS 6,3 mois dans l'autre groupe).

Les limites de cette étude incluent la conduite dans un seul centre de cancérologie de soins tertiaires.

La conclusion apportée est que la surveillance électronique des effets indésirables déclarés par les patients pourrait être envisagée pour une mise en œuvre dans le cadre de soins de haute qualité.<sup>33</sup>

## **VI. Qualité de vie et planification des études cliniques**

### **A. Challenge : montrer un bénéfice clinique**

L'ASCO (Société américaine en oncologie clinique) et la FDA reconnaissent la qualité de vie relative à la santé comme second critère de jugement principal dans un essai clinique en cancérologie. Cela est soutenu s'il n'y a pas d'évaluation de la survie globale.<sup>34</sup>

La mesure de la qualité de vie apporte un bénéfice au patient et permet d'appréhender le meilleur choix de traitement, en pratique clinique.

Dans les essais cliniques, principalement dans le domaine de l'oncologie, plusieurs articles ont montré que l'utilisation de la qualité de vie comme critère de jugement est à valoriser.<sup>34</sup>

Ce choix de la qualité de vie comme critère de jugement se comprend grâce à plusieurs explications<sup>34</sup> :

- L'absence de gain en survie globale et/ou qualité de vie ne permettra pas de démontrer un bénéfice tumoral. Le sens clinique n'est pas fiable à 100%.
- Les dimensions physiques, psychologiques, sociales, environnementales ne sont pas évaluées pour un traitement lorsqu'on a utilisé les critères cliniques standards
- Les nouvelles molécules arrivant sur le marché n'entraînent pas forcément de gain en survie globale mais ont la possibilité d'apporter un gain en qualité de vie.
- L'utilisation de la qualité de vie comme critère ou co-critère de jugement, en oncologie, prend son sens dans le contexte actuel économique global où l'obtention du remboursement est très contrôlée. En effet des études médico-économiques de type coût/utilité se servent de la qualité de vie.

### **B. Limite : interprétation complexe des résultats**

Plusieurs points sont à soulever quant aux limites de l'utilisation et de l'évaluation de la qualité de vie dans les études cliniques<sup>34</sup> :

- Le choix des questionnaires :
  - o Beaucoup sont complémentaires comme les questionnaires génériques et les plus spécifiques mais ils peuvent être redondants
  - o Il faut également penser au fait que les questionnaires sont généralement nombreux et donc cela demande un temps de tous les remplir
- La mesure de la qualité de vie se fait généralement en ouvert : exemple des études cliniques avec thérapies d'immuno-oncologie versus thérapies ciblées (voie injectable versus voie orale) et cela peut donc entraîner un risque de biais
- La collecte des données peut parfois être partielle (données manquantes)

### **C. Que retenir de cette façon d'aborder la prise en charge d'un patient atteint de cancer ?**

Avec plus d'options thérapeutiques, pour les patients ayant un cancer, désormais disponibles, la QdV-LS entre en jeu dans le choix du traitement.<sup>35</sup>

Aujourd'hui, chez les patients atteints de cancer, il est important de ne pas mettre de côté l'évaluation de la qualité de vie. En effet, cela est perçu à la fois du point de vue de la recherche avec l'intégration dans le développement des essais cliniques mais également d'un point de vue d'optimisation de la prise en charge du patient afin d'amener à une personnalisation du choix du traitement.

Or, actuellement, en France, les praticiens nécessitent d'avoir en leur possession des outils de mesure fiables et validés, faciles d'utilisation et d'interprétation.<sup>35</sup>

Les instances reconnaissent désormais la qualité de vie comme un critère de jugement pour l'autorisation de mise sur le marché des molécules en cancérologie. La qualité de vie pourrait cependant se voir associée à d'autres critères de jugement tels que la survie sans progression comme des co-critères de jugement principaux. L'utilisation de ces co-critères est encore nouvelle dans les essais cliniques et requiert des recherches méthodologiques pour lancer ces modèles d'études.

En cancérologie, un grand nombre d'études a montré la valeur pronostique des résultats issus d'analyses de la qualité de vie, majoritairement aux stades métastatiques.<sup>35</sup>



## Partie 3 – La qualité de vie intégrée aux essais cliniques en oncologie

L'évolution de la prise en charge du cancer a fait suivre des changements importants d'un point de vue médical, économique et sociétal : thérapies plus efficaces, survie globale augmentée, amélioration de prise en compte de la qualité de vie, intégration du suivi des patients.

Les plans cancers depuis 2003 ont permis ces évolutions.

Plus de 200 molécules sont attendues entre 2016 et 2020 selon IMS Health. Le challenge principal à venir, de nos pratiques médicales, sera l'adaptation à ces changements afin d'appréhender au mieux ces nouvelles innovations.

### I. Cancer & Qualité de vie

Chez les patients atteints de cancer, la qualité de vie intègre 3 dimensions principales : physique (douleur et handicap), psychologique (dépression, anxiété) et sociale.<sup>27</sup>

#### A. Etat des lieux en France

Les résultats de l'étude française VICAN 2\* (2012), étudiant la qualité de vie des patients atteints de cancer 2 ans post-diagnostic, ont démontré une dégradation de la qualité de vie physique et psychologique quelle que soit la localisation du cancer avec des dégradations plus marquées pour certaines localisations comme le poumon, les cancers des voies aéro-digestives, cancer du col de l'utérus ou encore de la thyroïde.<sup>36</sup>

L'étude VICAN 5\*\* (2015) étudiant la qualité de vie de ces mêmes patients 5 ans post-diagnostic a confirmé ces résultats mais a aussi démontré un impact majeur du cancer sur la dimension sociale et les habitudes de vie à savoir<sup>37</sup> :

- L'alimentation : environ 1 patient sur 2 a modifié son alimentation depuis le diagnostic
- L'activité physique : plus de 1 patients sur 2 déclarent faire moins ou avoir cessé complètement toute activité physique
- Le travail : 1 patient sur 5 a perdu son emploi
- Fatigue : 1 patient sur 2 souffre d'une fatigue cliniquement significative
- Vie intime : plus de 1 patients sur 3 se sentent moins attirants ou ont une perte d'estime de soi à cause de leur cancer ou des traitements

#### B. Un enjeu devenu majeur

Grâce à des diagnostics plus précoces mais aussi avec l'avènement de nouveaux traitements, la prise en charge des patients atteints de cancer connaît un changement de paradigme qui se traduit par :

- Une diminution du taux de mortalité des cancers : en France entre 2005 et 2012 (baisse estimée entre 1,4 et 2,9 % par an\*)
- Une augmentation de la survie à 5 ans : en France entre 1989 et 2010
- Une diminution des effets indésirables

Le but étant d'obtenir de nouvelles perspectives pour vos patients.<sup>2</sup>

Le souci de la préservation d'une qualité de vie pour le patient et sa famille doit être permanent pendant toute la durée de la maladie et influencer les choix thérapeutiques.

La qualité de vie du patient atteint de cancer comporte plusieurs dimensions largement impactées par la maladie. Mais cette qualité de vie met également en jeu la personnalité et la motivation du patient.

A ce titre, une bonne qualité de vie, cela passe aussi par les aspirations motivationnelles de vos patients, rudement mises à l'épreuve durant la maladie.<sup>15,19</sup>

\* Étude française ayant pour objectif de déterminer la nature, la prévalence et la temporalité des facteurs physiques, psychologiques et sociaux susceptibles d'altérer les conditions de vie, la réintégration sociale et la (ré)insertion professionnelle des personnes atteintes d'un cancer deux ans après le diagnostic. Au total 4 349 ont été inclus (entre 20 et 85 ans) stratifiés par âge et localisation du cancer. Les patients étaient inéligibles si l'identification de la localisation était erronée, la tumeur établie était considérée comme bénigne ou l'atteinte cancéreuse avait une origine métastatique. L'échelle SF-12 a été utilisée pour mesurer les qualités de vie physique (3 dimensions : fonctionnement, limitation et douleurs physiques) et mentale (5 dimensions : limitation émotionnelle, santé mentale, vitalité, fonctionnement social et perception). Une qualité de vie dégradée correspond donc à la proportion de personnes ayant un score inférieur à celui des trois quarts de la population générale de même âge et de même sexe.<sup>36,38</sup>

\* \*La population ciblée par VICAN 5 est identique à celle de 2012 (VICAN2) avec un recul porté de 2 à 5 ans chez 4 174 patients.<sup>37</sup>

### **C. Rappels sur la méthodologie d'un essai clinique**

Le 20 mai 1747 a lieu le premier essai clinique documenté : expérimentation dans un navire britannique sur des marins atteints de scorbut. Un médecin a réalisé 6 préparations qu'il a distribuées à 12 marins malades. Et au bout de trois semaines, deux étaient guéris. C'est le premier essai que l'on trouve dans la littérature.

#### **1. Définition**

Un essai clinique peut être défini comme tout essai mené selon une méthodologie scientifique en vue de l'évaluation d'une substance médicamenteuse chez l'homme :

- Une substance médicamenteuse nouvelle doit être plus efficace ou au moins aussi efficace qu'une autre : on conduit des essais cliniques en terme de supériorité d'efficacité ou d'équivalence d'efficacité.
- Une substance médicamenteuse nouvelle doit être plus ou moins bien tolérée. Généralement, on cherche une meilleure tolérance à moyen et long terme du médicament. Parfois, l'efficacité peut être identique mais la tolérance meilleure.
- Une substance médicamenteuse nouvelle doit être plus ou moins confortable pour le patient. Par exemple, un médicament existe déjà sur le marché, il est sous une forme galénique médiocre, le goût est mauvais, le produit est difficile à prendre, l'industriel va alors développer un nouveau produit qui va permettre l'amélioration de ces paramètres.

La preuve de l'activité et de l'efficacité sont exigées réglementairement.

#### **2. Organisation générale**

Les essais cliniques ont lieu après les études pré cliniques sur l'animal.

Les objectifs sont :

- Validation des indications thérapeutiques
- Précision sur la sécurité d'emploi chez les patients

- Etablissement du rapport bénéfice risque

La méthodologie doit suivre les Bonnes pratiques cliniques (BPC).

Un essai clinique se compose de trois phases qui se situent avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et la reconnaissance de l'indication, d'une phase post-AMM qui est la phase de surveillance en grandeur nature (domaine de la pharmacovigilance).

### 3. Les différentes phases d'un essai clinique

#### a. Phase I

Les objectifs de la phase I sont : la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacologie.

**La Tolérance** : on peut subdiviser en trois domaines différents :

- Dose maximale tolérée : dose qui provoque une manifestation chez un sujet
- Dose sub toxique : observation d'un paramètre biologique perturbé chez l'ensemble des patients
- Dose minimale toxique : manifestation chez un patient (ex. : l'effet toxique peut être bénin comme une démangeaison)

Tout est analysé et observé.

**La Pharmacocinétique** : on calcule les paramètres pharmacocinétiques classiques (la biodisponibilité, le volume de distribution, la clairance...). En plus des paramètres, on fait une description du profil pharmacocinétique du principe actif.

**La Pharmacologie** : on s'assure qu'on retrouve bien chez l'homme une activité pharmacologique qu'on avait déjà supputée chez l'animal. On met donc en évidence des effets pharmacologiques (différent d'une efficacité : différence entre pharmacologie et thérapeutique, la thérapeutique est évaluée à partir d'essais cliniques alors que la pharmacologie à partir d'un effet pharmacologique. Ex. : augmentation pression artérielle).

#### Méthodologie de cette phase :

Les doses ne sont pas comparatives, il y a des doses à administrer à différents groupes de patients, on ne fait pas de témoin.

Cette phase se passe sur les volontaires sains, ils doivent être enregistrés dans un dossier national des volontaires sains. Le nombre nécessaire de volontaires sains est limité : 30 à 50 patients. Quand la pathologie est très commune, il y a plus de volontaires sains demandés (environ 100 volontaires), et quant au contraire, elle est restreinte, le nombre est plus faible (20 à 30 volontaires).

Cette phase se passe à l'hôpital ou dans des structures dans lesquelles il y a tous les systèmes de surveillance pour que le volontaire soit pris en charge.

Les pharmaciens ne peuvent pas être investigateurs. Les investigateurs sont soit des médecins cliniciens, soit des pharmacologues médecins.

Au bout de cette phase, on connaît la tolérance du médicament dans l'aspect quantitatif et qualitatif. On peut donc définir les manifestations et on peut les compter. On peut donc faire une proportion des volontaires qui ont eu cette manifestation et ceux qui ne l'ont pas eue. La pharmacocinétique va nous servir pour choisir les doses et les intervalles de doses.

## **b. Phase II**

Les objectifs de la phase II sont l'efficacité, la sécurité d'utilisation, la pharmacocinétique clinique.

L'Efficacité : on recherche des doses provoquant un effet pharmacologique. On met en évidence des propriétés thérapeutiques (effets cliniques). On met en avant une relation dose/effet. On met en avant une relation concentration plasmatique/effet observé (notion d'intervalle thérapeutique).

La Sécurité d'utilisation : mise en évidence de tous les effets indésirables.

La Pharmacocinétique clinique : on refait la pharmacocinétique mais chez le sujet malade, cette fois-ci. On modifie les paramètres pharmacocinétiques déterminés en phase I, en fonction de la pathologie cible du médicament :

- Conditions d'administration optimale
- Recherche et dosage des métabolites
- Recherche des interactions
- Profils pharmacocinétiques sur des populations cibles et à risque

Cette phase II se passe dans des établissements de santé (public ou privé). Elle est menée par des docteurs en médecine inscrits à l'Ordre des médecins (alors que pour la phase I, cela n'est pas nécessaire).

On sélectionne les patients atteints de la pathologie cible, homogènes (en groupe, selon les critères d'inclusion et d'exclusion). Le nombre de patients à inclure dépend de la fréquence de la pathologie. Par exemple, pour la sclérose en plaque, c'est une maladie peu répandue, donc on n'a pas besoin de beaucoup de patients. Il faut aussi composer avec le niveau de performance qu'on a déjà défini pour l'étude clinique : si on veut être supérieur à ce qu'on a décidé d'être par rapport à l'existant, il faudra beaucoup de patients pour montrer une différence. Si on veut simplement montrer une « équivalence », il faudra moins de patients. Le nombre de patients à inclure est calculé.

On administre plusieurs doses et de façon répétée. On n'est pas encore dans un schéma d'efficacité et de thérapeutique dans cette phase, mais on y teste plusieurs doses. C'est à ce moment-là que beaucoup de choses se jouent : la détermination de la bonne dose (celui qui va produire l'effet et qui sera bien toléré). C'est cette dose qui sera transposée en phase 3 sur un plus grand nombre de personnes.

Les études sont limitées dans le temps, ainsi toutes les phases le sont. Si un groupe de patients reçoit une dose insuffisante pour provoquer un effet, on ne laisse pas ces patients sous cette dose pendant trop longtemps sous une dose insuffisante.

Pour les essais cliniques, il y a plusieurs designs :

- Le design en parallèle : un groupe reçoit une dose, un groupe qui reçoit une autre dose, dans la même temporalité, les patients vont recevoir différentes doses.
- L'essai croisé : un seul groupe de patients, auquel on donne une dose X pendant la première semaine puis une dose Y dans la deuxième semaine et on compare les effets de la tolérance. Les patients reçoivent, plus précisément, le traitement étudié et le traitement contrôle.

Il existe différents types de critères d'évaluation :

- Critères cliniques
- Critères de tolérance sur signes cliniques ou biologiques
- Effets indésirables répertoriés et évalués

A l'issue de cette phase, on obtient les doses efficaces et tolérées, le schéma d'administration est établi, les critères de surveillance sont connus.

Seulement si les résultats de la phase 2 sont bons, il est possible de passer à la phase 3.

### **c. Phase III**

Les objectifs de cette phase sont l'établissement de l'efficacité du traitement sur une population cible et quantitativement importante, la validation de la sécurité d'emploi sur une plus longue durée, l'établissement du rapport bénéfice/risque.

La phase 3 est importante pour la commercialisation des produits.

Pour entamer cette phase, il faut l'avis du Comité de Protection des Personnes. Les essais de phase 3 sont prospectifs, les groupes de patients sont suivis en même temps parallèlement. Cet essai de phase 3 est conduit par des investigateurs qui sont toujours des médecins.

L'objectif de cette phase doit être établi à l'avance, clair et précis. Généralement, l'objectif est unique sur l'efficacité mais il peut y avoir un objectif secondaire comme la tolérance.

Les sujets sont sélectionnés à l'aide de critères d'inclusion et d'exclusion. Les patients choisis doivent être représentatifs de la population atteinte de la pathologie que l'on veut traiter. Le nombre de patients est variable, il dépend de la fréquence de la pathologie et de la différence à mettre en avant entre les traitements.

Le choix du comparateur est subtil. Généralement, on utilise le meilleur médicament de la famille thérapeutique disponible sur le marché. Si le médicament est le premier d'un nouveau créneau thérapeutique, on compare alors versus un placebo.

Les critères d'évaluation sont cliniques mais il est possible d'évaluer des critères secondaires.

L'allocation des traitements se fait par tirage au sort.

### **d. Phase IV**

La phase 4 a lieu une fois que le traitement est mis sur le marché et peut donc être testé en « vraie vie ».

La pharmacovigilance étudie les effets indésirables du médicament chez l'homme, en particulier, les effets inattendus survenant dans le cadre d'une prescription correcte du traitement.

Les objectifs de cette phase sont, la détection, l'évaluation, la prévention des effets indésirables mais également, la précision de la nature des effets indésirables, leur fréquence, leur mécanisme, les facteurs favorisant leur apparition, l'amélioration du rapport bénéfice/risque des médicaments au cours du temps.

A l'issue de cette phase, il est possible de procéder à des modifications de modalités d'utilisation du traitement. Cette phase permet aussi, l'amélioration des informations sur le traitement, la prévention des effets indésirables. Les retraits de médicament du marché peuvent avoir lieu après cette phase.

## **II. Qualité de vie relative à la santé et critères de jugement en cancérologie**

Les critères de jugement en cancérologie peuvent être divisés en deux groupes<sup>38</sup> :

- Les critères de jugement centrés sur le patient comme la survie globale ou encore la qualité de vie relative à la santé

- Les critères de jugement centrés sur la tumeur comme la survie sans progression

La survie globale représente le critère de jugement de référence pour mettre en avant une évolution clinique pour le patient. Cependant, avec la croissance du nombre de traitements disponibles et efficaces en cancérologie, il faut pour que ce critère reste fiable, inclure de plus en plus de patients et faire durer le suivi plus longtemps dans le but d'apprécier suffisamment d'évènements. Cela engendre une augmentation dans le coût des essais cliniques. C'est pour cela que les critères de jugement centrés sur la tumeur sont fréquemment utilisés car les résultats obtenus arrivent plus vite. Ils ne sont par contre pas considérés comme des critères de substitution de la survie globale. Le critère de qualité de vie relative à la santé prend alors toute son importance en constituant un critère de jugement alternatif puisqu'il permet de déterminer une amélioration clinique directe au patient.<sup>38</sup>

### **A. Les critères de jugement en cancérologie**

Choisir un critère de jugement principal, dans un essai clinique, est important, pour définir le nombre de patients mais aussi pour la justesse des résultats cliniques, plus précisément, le bénéfice de la prise en charge pour le patient ou le système de santé.

Les critères de jugement dans les essais cliniques peuvent se séparer en deux groupes<sup>39</sup> :

- Les critères dits « cliniques » montrant ce que le patient ressent directement sur une fonction, ou la survie
- Les marqueurs biologiques, permettant de mesurer quantitativement la normalité des fonctions biologiques, suite à une intervention thérapeutique

La « survie globale » est retenue, dans un essai clinique en cancérologie, comme le critère de jugement référent pour expertiser un nouveau traitement. Elle correspond à l'intervalle de temps jusqu'au décès dû à toutes causes confondues. C'est en effet, un critère déterminé de manière universelle et objective.

La « qualité de vie relative à la santé », est caractérisée comme second critère de jugement principal par l'ASCO et la FDA, s'il n'y a pas de résultat sur la survie globale.

D'autres critères existent qui se placent derrière en termes de justesse clinique. Cependant, actuellement, on utilise de plus en plus dans les essais cliniques les critères de jugement secondaires, pouvant remplacer la survie globale, à savoir :

- Survie sans progression
- Survie sans maladie
- Le temps jusqu'à échec du traitement
- Temps jusqu'à échappement

Cela peut s'expliquer, par la volonté de réaliser rapidement des nouveaux essais cliniques pour permettre une avancée face aux traitements actuels.

### **B. Autres critères de jugement**

Les cliniciens, gardant en tête les différentes interrogations sur le sujet de la qualité de vie relative à la santé, ils restent plus confiants dans l'utilisation d'autres critères tels que la « survie sans progression » (intervalle de temps entre la date d'entrée dans l'essai clinique et la date de première progression ou de décès toutes causes). Il est possible d'avoir des résultats de ce critère plus tôt dans l'essai, ce qui permet une réduction de la durée de l'étude, ou du nombre de patients à inclure et donc des coûts de l'essai. La « survie sans progression » n'est pas considérée comme un critère clinique, cependant il est

important de se rendre compte de son impact sur les critères cliniques que sont la « survie globale » ou encore la « qualité de vie relative à la santé ». Effectivement, quel serait l'intérêt pour un patient d'avoir une amélioration de la survie sans progression, sans une amélioration de la survie globale et/ou de la qualité de vie ? S'il on veut utiliser la « survie sans progression » comme critère principal, il est donc primordial de montrer qu'elle peut prendre la place de la survie globale pour une situation bien précise, avec un traitement bien choisi. Les critères considérés comme pouvant remplacer la survie globale comme critère principal, sont minimales.<sup>39</sup>

Par exemple, dans le cancer colorectal métastatique traité par chimiothérapie, uniquement la survie sans progression dans a été acceptée statistiquement.<sup>39</sup>

Cependant, la survie sans progression est généralement utilisée en tant que critère de jugement principal. Ce cas est retrouvé dans les essais cliniques avancés, même si la conformité n'ait pas été mise en avant pour les classes thérapeutiques telles que les immunothérapies. Ainsi, se pose la question pour la prise en charge lorsque l'on montre seulement une évolution tumorale sans montrer un gain en survie globale ou d'une amélioration de la qualité de vie relative à la santé.<sup>39</sup>

Comme la qualité de vie relative à la santé, la progression et survie sans progression présentent des interrogations. Parmi elles, on peut citer<sup>39</sup> :

- Quelle mesure tumorale de référence sur laquelle il faut se baser pour pouvoir parler de progression ?
- Quelles progressions prendre en compte : progression sur imagerie, ou progression des marqueurs tumoraux ?
- Quels intervalles de temps sont à utiliser pour étudier la progression ?

La survie sans progression induit donc différents questionnements quant à son évaluation. La validité des résultats n'est donc pas assurée. Il faudrait alors s'assurer de la constance et de la fidélité du critère de survie sans progression.<sup>39</sup>

Il existe donc des limites au critère de qualité de vie relative à la santé comme au critère de la survie sans progression. Pour cela, différentes recherches doivent être mises en place afin d'envisager une évolution dans la lecture de leur évaluation ainsi qu'une amélioration de la fiabilité des résultats scientifiques.<sup>39</sup>

Actuellement, la qualité de vie relative à la santé représente un critère de jugement alternatif perspicace pour le patient et le système de santé. Quelques oncologues proposent de l'utiliser à la place du critère de survie globale, lorsque le stade est avancé.<sup>39</sup>

Il est reconnu que la qualité de vie relative à la santé devait être prise en compte dans les essais cliniques en cancérologie, avec le même poids que les autres survies, et pourrait ainsi devenir un critère de jugement principal. Les résultats des essais cliniques ainsi que les déductions pourraient alors être apportés par ces critères non seulement convaincants et judicieux pour le thérapeute mais aussi pour le patient.<sup>39</sup>

### **C. Qualité de vie relative à la santé comme critère de jugement**

Deux étapes ont permis la naissance de la qualité de vie relative à la santé en tant que critère de jugement.

La première est la création de l'OMS.

La deuxième est la mise en place d'une définition multi dimensionnelle de la santé.

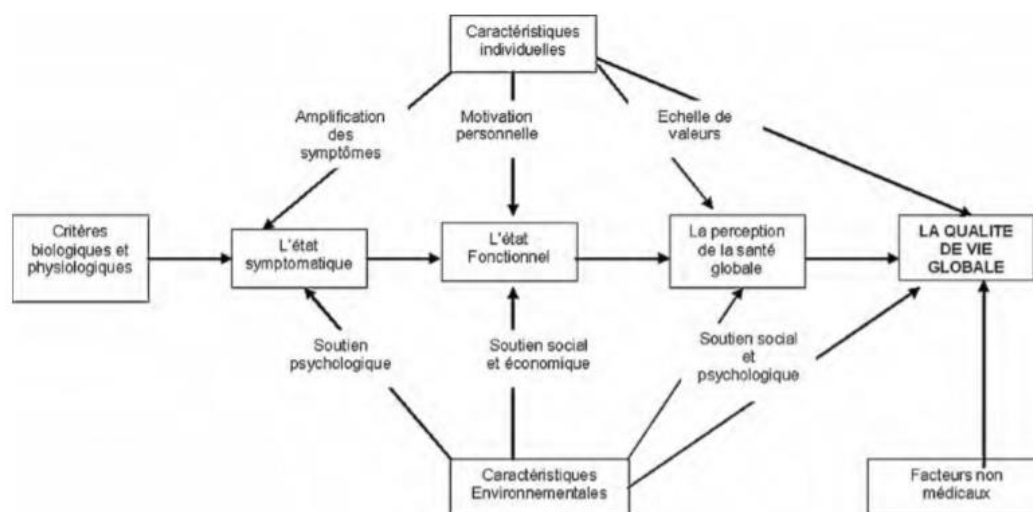
A cette définition, s'est ajoutée la considération de savoir comment la mesurer et comment l'évaluer.

La qualité de vie relative à la santé est un concept multi dimensionnel intégrant au moins les aspects physiques, psychiques et sociaux mais également les symptômes liés à la maladie et aux traitements.<sup>40</sup>

Cette définition émane de la définition de la santé faite par l'OMS.

Wilson et Cleary ont exposé un « modèle conceptuel d'interrelations linéaires entre différents critères de jugement en santé ». Ce modèle permet de positionner les différents critères médicaux classiques face à la qualité de vie relative à la santé. Sont mis en relation, cinq niveaux partant du biomédical jusqu'à la qualité de vie relative à la santé, pour lesquels les paramètres environnementaux et individuels ont joué un rôle.<sup>40</sup>

**Figure 21** : Relation dynamique entre cinq critères de jugement en santé



Source : JAMA ; Wilson IB, Cleary PD ; 1995<sup>40</sup>

Ainsi des freins conceptuels (définition, évaluation subjective par le patient) et méthodologiques (sens clinique d'un changement, nature multidimensionnelle, données incomplètes) gênent pour l'évaluation de la qualité de vie relative à la santé mais aussi au niveau la lecture des résultats pour prendre une décision.

Les cliniciens, en cancérologie, sont encore réticents pour modifier leurs façons de faire, à partir des résultats de qualité de vie relative à la santé issus de ces essais. En effet, l'analyse et les interprétations de la qualité de vie relative à la santé restent complexes.

Une étude s'est mise en place, sur le sujet de la qualité de vie relative à la santé en cancérologie, pour trouver des solutions à ces enjeux. Cette étude a pour ambition de faire en sorte que la qualité de vie relative à la santé puisse être considérée comme un critère de jugement décisionnaire en cancérologie, et ainsi de répondre aux trois points suivants<sup>41</sup> :

- Etre scientifiquement valable, et pouvoir être admis à la prise de décision de façon efficace
- Clarté concernant l'effet du traitement sur la qualité de vie liée à la santé. Corrélation avec les critères secondaires (progression, récurrences, effets indésirables, réponses) et le critère de jugement principal (survie globale)
- Lecture des résultats simple et facile à appréhender pour les thérapeutes

Une autre condition est que la qualité de vie relative à la santé puisse être avantageux au « niveau individuel », c'est-à-dire dans l'utilisation journalière de suivi oncologique.<sup>41</sup>



Il est donc indispensable de créer une recherche dont le but est de répondre à ces problématiques.

La plateforme de recherche clinique Qualité de vie et cancer labellisée depuis 2008 par la Ligue Nationale contre le cancer a conseillé trois orientations de recherche, prenant en compte soit les données des essais cliniques soit en développant des études prospectives<sup>41</sup> :

- Validation, choix, et manipulation de questionnaires de qualité de vie relative à la santé :
  - o Validation et déploiement de questionnaires spécifiques d'une localisation et/ou d'une prise en charge
  - o Impact de l'analyse de la qualité de vie relative à la santé dans une mise en œuvre quotidienne au près d'un individu ou d'une population
- Etudes longitudinales de la qualité de vie relative à la santé :
  - o Approfondissement sur les conditions d'analyses longitudinales et leur homogénéisation dans les essais cliniques
  - o Intégration des informations manquantes
  - o Compréhension de l'interprétation clinique lorsqu'une modification est présente
- Valeur pronostique de la qualité de vie relative à la santé et lien avec les critères cliniques :
  - o Valeur pronostique de la qualité de vie relative à la santé
  - o Lien entre progression, rechute, réponse, effets secondaires et qualité de vie
  - o Appréciation de la qualité de vie comme critère remplaçant le critère de survie globale

Il est indispensable de trouver des clés à ces différentes interrogations concernant la qualité de vie relative à la santé afin qu'elle soit de plus en plus utilisée et de manière plus concrète en cancérologie. Cela permettrait de faire de la qualité de vie relative à la santé un critère de jugement reconnu en cancérologie.

### **III. Perspectives futures pour les essais cliniques**

#### **A. Le médecin, entre quantité et qualité de vie, face à l'évolution des thérapies**

##### **1. Evolution de la prise en charge**

L'arrivée de l'immunothérapie sur le marché des anticancéreux a permis de prendre un grand virage dans la prise en charge du cancer. L'immunothérapie est considérée comme une innovation médicale disruptive par les institutions, les patients, professionnels de santé et autorités de santé. De nombreux points ressortent de ces nouvelles thérapies<sup>42</sup> :

- Une efficacité sur un grand nombre de tumeurs
- Une survie globale promettante chez les patients répondeurs
- Prise de traitement facile et rapide (injection)
- Les effets indésirables souvent d'origine immunologique, demandent des connaissances spécifiques, même si d'apparence rare, il faut être capable de les appréhender car particulièrement graves.
- Axer le parcours de soin du patient sur son domicile afin de rendre plus satisfaisante la qualité de vie de manière durable, dû à la chronicisation des cancers

La priorité pour la meilleure utilisation de cette classe de médicaments est la gestion des effets indésirables qui peuvent être provoqués par ces immunothérapies. En effet cela permettrait d'associer à l'augmentation de la survie globale des patients, une qualité de vie non dégradée.<sup>42</sup>

## 2. Des médecins encore réticents

Prenons pour exemple, l'enquête européenne « Vivre et pas seulement survivre » de 2016, faite chez des patients atteints de cancer de la prostate. Cette étude avait pour objectif de mettre en avant le point de vue des aidants, des patients et des professionnels de santé afin de comprendre l'impact du cancer de la prostate sur le quotidien, et la manière dont d'améliorer les moyens pour aborder les problèmes physiques, psychologiques et sociaux associés à cette maladie.<sup>43</sup>

Cet exemple est celui d'un cancer de bon pronostic (survie globale à 5 ans > 90 %) : le cancer de la prostate.<sup>43</sup>

Cette enquête a permis de montrer les résultats suivants<sup>43</sup> :

- 83 % des professionnels de santé pensent que la préoccupation majeure des patients est la survie, alors qu'en réalité elle l'est pour 36%.
- 92 % des professionnels de santé déclarent conseiller les patients de manière proactive mais seulement 14 % des patients déclarent que leur médecin les conseille sur les moyens d'améliorer leur qualité de vie.

Nous pouvons donc dire qu'il y a bien une différence d'attentes qui subsiste. Des médecins sont encore persuadés que le point sur la survie est plus important que la qualité de vie et la manière de survivre pour les patients. Les divergences persistent et tous les médecins ne sont à ce jour pas encore convaincus du critère de qualité de vie.<sup>43</sup>

Pourtant il y a bien une corrélation entre survie et qualité de vie. La qualité de vie et notamment certains aspects de la qualité de vie (perte d'appétit, fatigue, douleur) sont des prédicteurs indépendants significatifs de la survie globale. Cette corrélation a été démontrée dans plusieurs types de cancers comme le cancer bronchique non à petites cellules et à petites cellules, le mélanome, le cancer de la tête et du cou, le cancer du sein, le cancer gastrique, le cancer colorectal...<sup>43</sup>

### B. Le patient : son implication dans sa prise en charge

L'intégration de la vision du patient a toujours été au cœur de la pratique médicale mais récemment, à l'aide des instruments de qualité de vie, le point de vue du patient se voit quantifié et mesuré. Comme par exemple, avec l'émergence des PROs (décrits plus haut) qui rapportent la voix du patient directement.<sup>44</sup>

Cette évolution de la place du patient dans sa prise en charge a permis une évolution dans la relation Patient/Médecin. Les patients sont actuellement de réels acteurs de leur santé et sont parfois les seuls à avoir certains renseignements. La prise en compte du point de vue du patient n'est pas à négliger et peut permettre d'ouvrir de nouveaux horizons quant aux décisions prises en santé ou permettre d'axer différemment la recherche.<sup>44</sup>

Ces dernières années, le rôle des patients en cancérologie prend de plus en plus d'importance. Certains patients arrivent même à donner des formations à des étudiants en médecine (exemple de la faculté de Pierre et Marie Curie à Paris).<sup>44</sup>

Le parcours de soin d'un patient atteint de cancer se voit en pleine évolution suite à l'évolution de la prise en charge du cancer pour lequel le nombre de guérisons est en hausse et pour lequel les formes chroniques apparaissent de plus en plus nombreuses.<sup>44</sup>

Les patients seront de plus en plus formés et cela entre dans une logique de transformation du parcours de soins. En effet, cette évolution rentre dans une réelle logique de démocratie sanitaire qui aura son poids face à des décisions médico-économiques.<sup>44</sup>

Il est donc normal que les patients aient accès à un certain nombre de connaissances leur permettant d'avoir un avis sur leur prise en charge. Les professionnels de santé vont également devoir évoluer en acceptant ces points de vue et en apprenant à travailler avec.<sup>44</sup>

A noter que des universités de patients se mettent en place avec à la clé des diplômes universitaires et le titre de « patient expert », ce qui leur permettra d'avoir un rôle d'acteur dans la prise en charge de patients atteints de cancer.<sup>44</sup>

### **C. Les autorités de santé : impact économique**

L'OMS a placé comme priorité la qualité de vie des patients atteints de maladie chronique, dont le cancer fait partie. En effet, en France, la loi de santé publique du 9 août 2004 prend en compte cette priorité, qui figure aussi dans le plan cancer 2007-2011.

Des recommandations spécifiques concernant les PROs ont été émises tant par la FDA que par l'EMA.<sup>17,18</sup>

Les agences demandent que soit intégrée dans les essais cliniques, la prise en charge des PROs.<sup>17,18</sup>

Ces recommandations, de la FDA et de l'EMA sont disponibles en ligne.

De nouveaux outils ont été validés :

- Les PROs-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) pour renseigner les effets indésirables. Les patients reportent eux-mêmes les effets indésirables qu'ils ressentent.
- L'ajout à la grille CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) de cinq nouveaux items propres aux PROs. La grille CONSORT est un outil destiné à évaluer la qualité de la rédaction d'un essai clinique contrôlé randomisé.

En cancérologie, la qualité de vie relative à la santé est reconnue comme second critère de jugement principal par l'ASCO et la FDA en l'absence d'effet d'une action ou d'un traitement sur la survie globale.<sup>45</sup>

*La FDA insiste sur la haute valeur ajoutée de l'évaluation de la QdV dans les essais cliniques des cancers bronchiques non à petites cellules : "Patient-reported outcome (PRO) measures of tumor-related symptoms and functioning can provide direct evidence of treatment benefit if demonstrated to be well defined and reliable assessments of a clinically meaningful concept or set of concepts, and if evaluated in well-conducted, placebo-controlled or double-blinded, randomized trials".<sup>45</sup>*

## **IV. Cas d'études cliniques intégrant la qualité de vie et résultats**

### **A. Exemple d'un essai clinique intégrant le cancer du rein, Nivolumab et la qualité de vie : la CheckMate-214**

Dans le cancer du rein, les traitements disponibles en première ligne de traitement sont aujourd'hui composés de thérapies ciblées telles que le sunitinib, pazopanib. Aujourd'hui, ces thérapies ont montré une amélioration de l'efficacité et une diminution d'effets indésirables en comparaison

aux anciennes thérapies, mais n'ont montré aucune ou une modeste amélioration de la qualité de vie des patients.<sup>46</sup>

Dans la phase III de l'étude CheckMate 214, la combinaison d'immunothérapies (nivolumab +ipilimumab) a montré un taux de réponse objectif supérieur (ORR;42%vs27%;P<0,001) ainsi qu'une amélioration de la survie globale face au standard de traitement, le sunitinib d'après l'IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), pour les patients de pronostic intermédiaire ou pauvre n'ayant reçu aucun traitement préalable (hazard ratio HR 0,63; 99,8%, intervalle de confiance IC : 0,44-0,89 ; P < 0,001).<sup>46</sup>

Nous allons présenter les résultats complets de l'analyse de la qualité de vie issue de l'étude CheckMate 214, incluant les données des trois instruments de qualité de vie utilisés dans l'étude.

#### Méthodes :

Comme décrit précédemment, les patients inclus dans l'essai ouvert, contrôlé, randomisé et de phase III de l'étude CheckMate214 ont été randomisés de 1:1 à :

- Nivolumab + Ipilimumab en 3 mg/kg de nivolumab par voie intraveineuse (IV) + 1 mg/kg d'ipilimumab par voie IV, toutes les trois semaines pour quatre doses, puis ensuite 3 mk/kg de nivolumab toutes les deux semaines
- Sunitinib en 50 mg par voie orale, une fois par jour pendant quatre semaines (cycle de 6 semaines)

L'exploration de la qualité de vie a été faite à l'aide du FKSI-19, FACT-G (General) et l'EuroQol EQ-5D-3L (cf tableau ci-dessous).

Les patients ont complété tous les questionnaires de qualité de vie avant toute autre procédure de l'étude à la semaine 1, jour 1 et semaine 4, jour 1 des deux premiers cycles, semaine 1, jour 1 et semaine 5, jour 1 pour les cycles suivants et aux deux premières visites de suivi.

**Tableau 5 :** Les instruments de qualité de vie utilisés dans l'étude

Instruments and domains	Items and score ranges	Description
<b>FKSI-19 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total Score</li> <li>- DRS-P</li> <li>- DRS-E</li> <li>- TSE</li> <li>- FKSI-FWB</li> </ul>	19 items : 0-76 12 items : 0-48 1 item : 0-4 3 items : 0-12 3 items : 0-12	Measures disease-related symptoms of kidney cancer
<b>FACT-G :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total Score</li> <li>- PWB</li> <li>- FWB</li> <li>- EWB</li> <li>- SWB</li> </ul>	27 items : 0-108 7 items : 0-28 7 items : 0-28 6 items : 0-24 7 items : 0-28	Measures general cancer HRQoL
<b>EQ-5D-3L :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utility index</li> <li>- VAS</li> </ul>	5 items : 0-1 1 item : 0-100	Measures health status in five dimensions : mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression, as well as the respondent's self-rated health on a VAS

Source : ASCO ; Chicago, USA ; annual meeting – Juin 2018<sup>46</sup>

*DRS-E : disease related symptoms emotional / DRS-P : disease related symptoms physical*

*EWB : emotional well-being / FWB : functional well-being / PWB : physical well-being / SWB : social well-being*

*TSE : effets indésirables dûs au traitement*

*VAS : échelle visuelle analogique*

Plus le score est haut, meilleur est l'état de santé.

#### Analyses statistiques<sup>46</sup> :

Les analyses de qualité de vie ont été effectuées dans les groupes de patients à risque pronostic intermédiaire ou faible.

Les taux d'achèvement ont été définis comme le nombre de patients avec des formulaires remplis et évaluables divisé par le nombre de patients disponibles pour être évalués<sup>46</sup> :

- Pour le questionnaire FACT-G et FKSI-19, le formulaire était considéré comme « évaluable » si au moins 80% des items étaient complétés
- Pour le questionnaire EQ-5D-3L, le formulaire était considéré comme « évaluable » si tous les items étaient complétés.

L'analyse statistique utilisée incluait<sup>46</sup> :

- Statistiques descriptives à chaque moment de l'étude et les changements de score par rapport à la référence initiale (avec des fenêtres pour les visites basées sur le timing des évaluations de qualité de vie)
- Evaluation du temps de détérioration (TTD), définie comme la première baisse d'au moins 1 point dans le score des questionnaires FKSI-19 DRS-E, TSE ou FWB ; une diminution d'au moins 3 points dans le score total du questionnaire FKSI-19, une diminution d'au moins 4 points dans le score du questionnaire FKSI-19 DRS-P, ou encore s'il y a une diminution d'au moins 7 points dans les scores des questionnaires FACT-G (total) ou EQ-5D VAS
- t-test ou des tests de log-rank non stratifiés pour les différences dans les statistiques descriptives
- Une analyse basée sur un modèle plus strict à effets-mixtes, pour évaluer les changements de score de qualité de vie par rapport aux valeurs de références, à 6 mois (semaine 25), utilisant uniquement les évaluations avec un traitement, pour confirmer les différences entre les deux bras de traitement

#### Les résultats<sup>46</sup> :

Les caractéristiques initiales étaient généralement bien équilibrées entre les patients à risque intermédiaire / faible entre les deux bras :

- Nivolumab + Ipilimumab (N+I) : n = 425
- Sunitinib (S) : n = 422

L'âge médian était de 62 ans dans le bras N+I et de 61 ans dans le bras S.

La majorité des patients dans les deux bras étaient des hommes (76% pour N+I et 71% pour S).

Dans le bras N+1, un léger plus petit pourcentage de patients exprimait PD-L1 (programmed death-1 ligand) > ou = à 1% (26%) que dans le bras S (29%).

Les métastases du poumon, du ganglion lymphatique, osseuses, hépatiques étaient présentes dans le bras N+1 à 69%, 45%, 22% et 21% des patients, respectivement, et à 70%, 51%, 23%, 21% des patients, respectivement, dans le bras S.

Le taux d'achèvement de tous les questionnaires de qualité de vie était supérieur à 80% dans les deux bras, excepté à la semaine 121, où le taux était de 75% dans le bras S.

Les scores de qualité de vie de référence étaient comparables entre les deux bras (cf tableau 2).

**Tableau 6** : Les scores de référence de qualité de vie

Instruments and domains	N+1 (N = 425)	S (N = 422)
<b>FKSI-19 :</b>		
- Total Score	60,07 (9,81)	59,05 (10,43)
- DRS-P	38,97 (6,29)	38,30 (6,91)
- DRS-E	2,17 (1,26)	2,05 (1,34)
- TSE	11,22 (1,34)	11,21 (1,34)
- FKSI-FWB	7,75 (3,36)	7,49 (3,43)
<b>FACT-G :</b>		
- Total Score	82,58 (15,04)	80,46 (15,79)
- PWB	23,48 (4,71)	23,35 (4,87)
- FWB	18,75 (6,44)	18,14 (6,66)
- EWB	17,56 (4,37)	16,72 (4,71)
- SWB	22,78 (5,27)	22,29 (5,28)
<b>EQ-5D-3L :</b>		
- Utility Index	0,77 (0,25)	0,78 (0,25)
- VAS	70,45 (25,15)	

Source : ASCO ; Chicago, USA ; Annual meeting – Juin 2018<sup>46</sup>

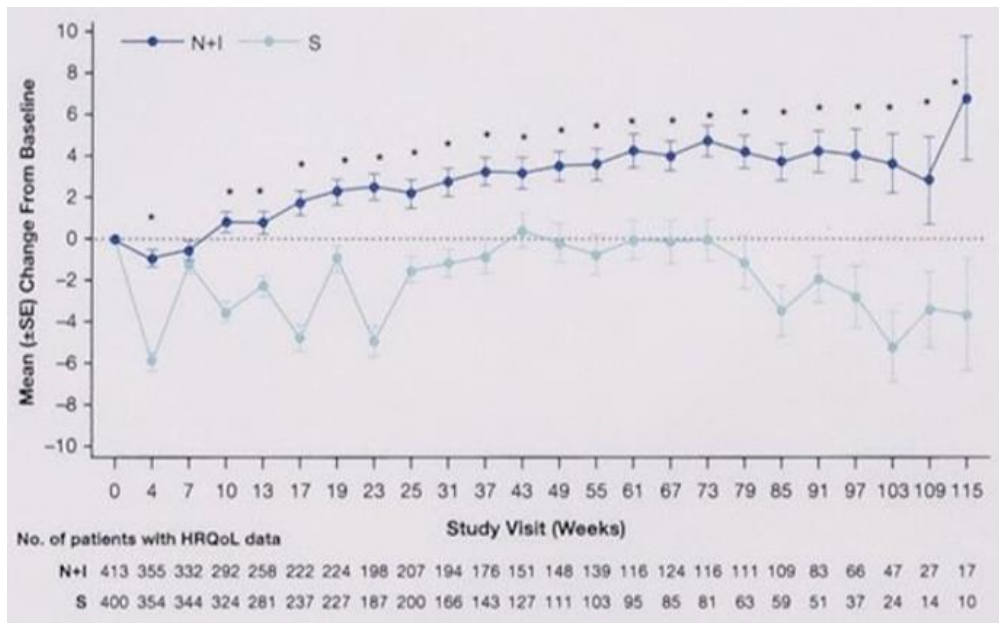
#### Les analyses descriptives<sup>46</sup> :

Le score de qualité de vie du questionnaire FKSI-19 a été significativement amélioré dans le bras N+1 par rapport au bras S, à la plupart des temps d'évaluation (figure 2).

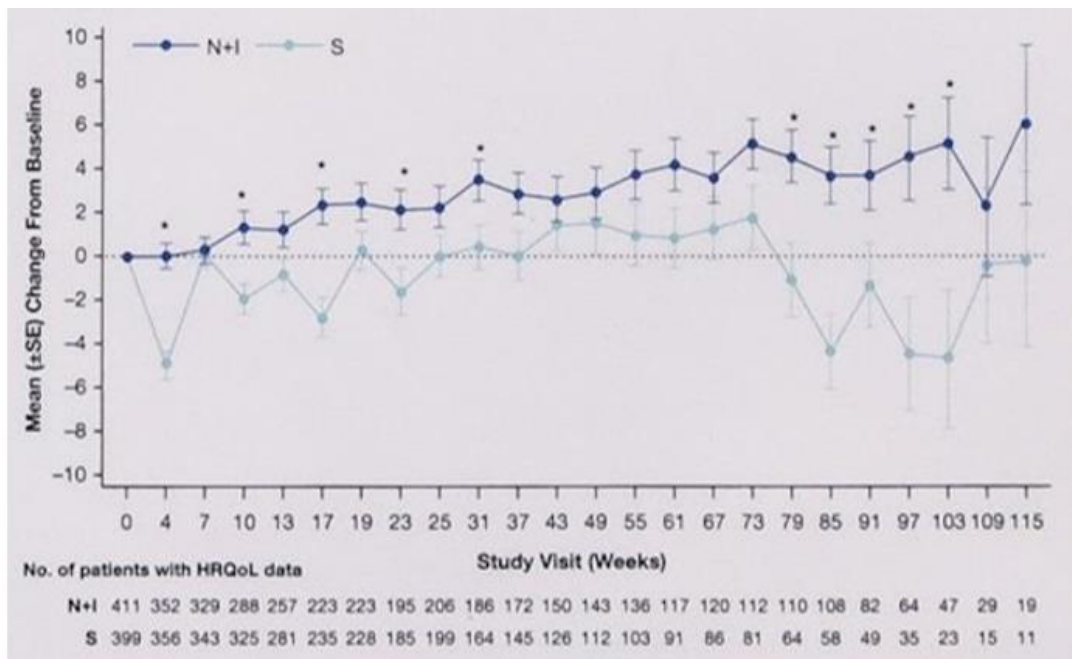
Le score de qualité de vie suite aux résultats du questionnaire FACT-G a montré une amélioration significative dans le bras N+1 par rapport au bras S, entre chaque moment d'évaluation (figure 3). A noter, qu'aucune différence n'a été montrée dans les modules FACT-G SWB et EWB, FKSI DRS-E.

**Figure 22** : Changement par rapport aux scores de référence au cours du temps chez les patients à intermédiaire et faible risque pronostic

FKSI Total



FACT-G Total

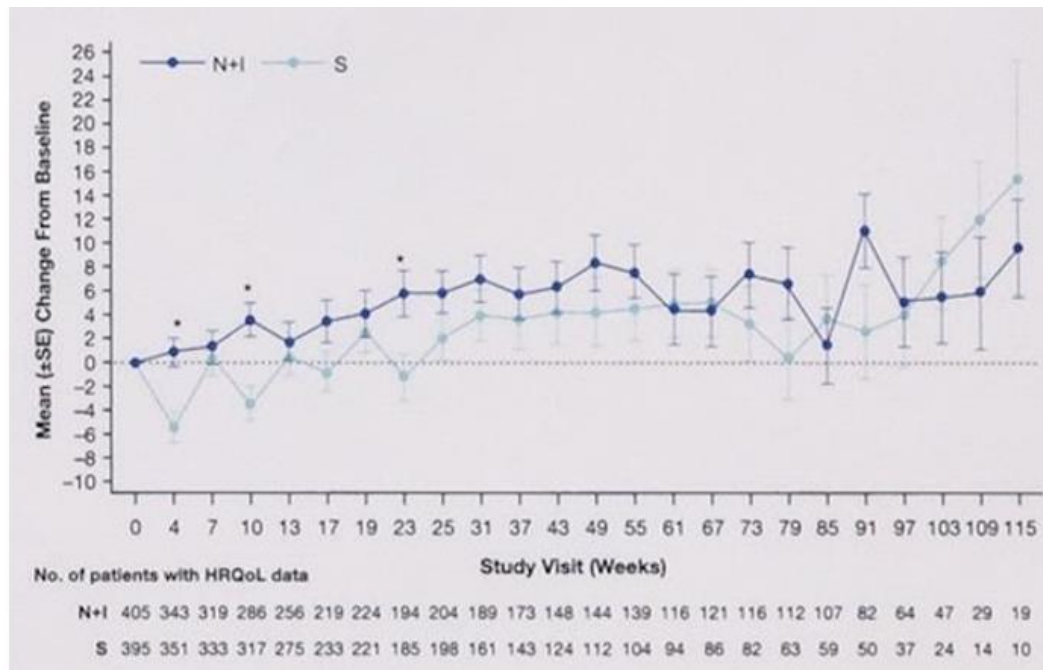


Source : ASCO ; Chicago, USA ; Annual meeting – Juin 2018<sup>46</sup>

SE = standard error (P<0,05)

Pour le questionnaire EQ-5D VAS, les scores ont été améliorés avec les deux traitements. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement (figure 4).

**Figure 23** : Changement par rapport aux scores de référence au cours du temps chez les patients à intermédiaire et faible risque pronostic : EQ-5D VAS



Source : ASCO ; Chicago, USA ; Annual meeting – Juin 2018<sup>46</sup>

Pour les figures 22 et 23 : Ne sont inclus que les patients avec une qualité de vie évaluable. Les points noirs montrent le changement significatif par rapport au départ entre les groupes de traitement ( $P < 0,05$ ).

MMRM : Model for repeated measure :

Les résultats des analyses MMRM soutiennent le changement descriptif de l'analyse de base (figure 5):

- Les différences entre les deux bras favorisent N+I par rapport à S de manière significative à la semaine 25 pour l'outil FKSI-19 (score total), DRS-P, TSE et FWB (sous-échelles), le FACT-G (score total), PWB, FWB et EWB (sous-échelles)
- Les différences étaient aussi significatives en faveur de N+I pour l'outil EQ-5D (index d'utilité et échelle VAS).



**Tableau 7** : Changements par rapport aux scores de référence à la semaine 25 (MMRM)Source : ASCO ; Chicago, USA ; Annual meeting – Juin 2018<sup>46</sup>

Instruments and domains	N+I LSM (SE)	S LSM (SE)	Mean difference (SE)	P-value
<b>FKSI-19 :</b>				
- Total	1,65 (0,56)	-1,9 (0,57)	3,55 (0,74)	<0,0001
- DRS-P	1,00 (0,35)	-0,48 (0,35)	1,47 (0,46)	0,0013
- DRS-E	0,66 (0,07)	0,51 (0,07)	0,15 (0,09)	0,0802
- TSE	-0,37 (0,11)	-1,64 (0,12)	1,26 (0,15)	<0,0001
- FWB	0,20 (0,18)	-0,48 (0,19)	0,68 (0,24)	0,0058
<b>FACT-G :</b>				
- Total	1,52 (0,83)	-2,19 (0,85)	3,71 (1,12)	0,0009
- PWB	-0,31 (0,27)	-1,94 (0,27)	1,63 (0,35)	<0,0001
- FWB	0,35 (0,35)	-0,82 (0,36)	1,16 (0,47)	0,0138
- EWB	1,79 (0,23)	1,18 (0,23)	0,61 (0,31)	0,0460
- SWB	-0,03 (0,28)	-0,42 (0,28)	0,39 (0,37)	0,2930
<b>EQ-5D-3L :</b>				
- Utility Index	0,02 (0,01)	-0,02 (0,01)	0,04 (0,02)	0,0234
- VAS	5,51 (1,35)	1,27 (1,39)	4,24 (1,80)	0,0190

Seulement les patients avec traitements sont inclus. Les différences significatives sont surlignées en gris foncé ( $P < 0,05$ )

**Conclusions :**

- Dans l'étude CheckMate 214, le traitement avec la combinaison d'immunothérapies (N+I), ne fait pas que prolonger la survie par rapport à Sunitinib dans les groupes de patients à intermédiaire et faible risque avec un cancer du rein encore non traité précédemment, il mène aussi à une amélioration de la qualité de vie.
- Le bénéfice en qualité de vie de N+I par rapport à S, a été observé tôt dans les injections de N+I et a été généralement maintenu pendant toute la période de traitement incluant la période de N en monothérapie.
- Les bénéfices en qualité de vie de N+I par rapport à S étaient apparents dans l'ensemble des domaines de symptômes liés à la maladie du cancer du rein (FKSI-19), sur le cancer en général (FACT-G), et sur l'état de santé du patient (EQ-5D-3L).
- Des analyses additionnelles sont nécessaires pour élucider l'importance clinique de la qualité de vie comme un facteur potentiel influençant la survie.

**B. Revue critique de la littérature****1. Cadre de l'analyse****a. Introduction**

Cette revue critique de la littérature va se limiter à l'étude d'articles basés sur des essais cliniques évaluant la molécule Nivolumab dans le traitement du carcinome rénal et incluant la notion de qualité de vie. Le sujet de la cancérologie a été traité de manière large dans ce travail, ici nous nous limiterons au cancer du rein puisqu'il fait partie des cancers utilisés pour illustrer ce devoir. Le choix du nivolumab (immunothérapie) s'explique car c'est une molécule qui a démontré une réelle progression dans la prise en charge du cancer du rein. Ces nouveaux traitements dont fait partie le nivolumab mettent de

plus en plus en avant la notion de la qualité de vie, c'est pourquoi il est intéressant de relier ces nouvelles thérapies à la prise en compte de la qualité de vie dans les essais cliniques.

L'objectif de cette revue critique de la littérature est de comprendre, à l'aide d'articles publiés, la place que tient actuellement la qualité de vie dans les essais cliniques testant le traitement Nivolumab dans le carcinome rénal.

## **b. Méthode utilisée**

La réalisation de cette analyse a été faite à l'aide du moteur de recherche PubMed.

PubMed est une base de données bibliographiques de l'ensemble des domaines regroupant les sciences biologiques et médicales. Elle permet d'accéder de manière gratuite et libre à un grand nombre d'articles.

Ce moteur de recherche permet de cibler les articles à sélectionner en utilisant des mots clés.

Les mots clés utilisés pour cette analyse, tous combinés par la liaison AND (lien additionnel), sont les suivants :

- Quality of life
- Renal Carcinoma
- Nivolumab

A l'aide de ces mots clés, le cadre de l'analyse est bien mis en avant afin de mettre des limites de la recherche.

En effet, les articles devront parler de la qualité de vie dans le cadre d'un carcinome rénal traité par Nivolumab.

Le choix de ces mots clés a mené, sur PubMed, à la sélection de 42 articles.

Plusieurs critères d'inclusion et d'exclusion ont alors été mis en avant afin d'affiner plus encore cette sélection des 42 articles.

Les critères d'inclusion : présence des trois mots clés dans le titre ou l'abstract de l'article, utilisés pour la recherche PubMed d'articles.

Le critère d'exclusion était donc, par conséquent, l'absence d'au moins l'un des trois mots clés dans le titre ou l'abstract de l'article, utilisés pour la recherche PubMed d'articles.

La mise en place de ces critères d'inclusion ont mené le passage des 42 articles à 30 articles à étudier pour réaliser la revue critique de littérature.<sup>47,[...],76</sup>

Avant d'aller plus loin, il est important de définir plusieurs termes qui seront utilisés à plusieurs reprises dans le déroulement de cette analyse.

Les études CheckMate, sont des essais cliniques qui ont permis de montrer la supériorité d'efficacité de Nivolumab face à ses comparateurs.

L'étude CheckMate 025 étudie Nivolumab seul en deuxième ligne de traitement dans le carcinome rénal. D'après le guide de la HAS, Nivolumab a montré un intérêt clinique important dans le traitement du cancer du rein à cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-

VEGF (thérapie ciblée) et progrès thérapeutique modéré par rapport à l'évérolimus (thérapie ciblée utilisée comme comparateur dans l'étude).<sup>77</sup>

L'étude CheckMate 214 étudie Nivolumab en association à Ipilimumab en première ligne de traitement dans le carcinome rénal. D'après le guide de la HAS, Nivolumab a montré un intérêt clinique important dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires de pronostic intermédiaire ou défavorable et progrès thérapeutique modéré par rapport à SUTENT (thérapie ciblée utilisée comme comparateur dans l'étude).<sup>78</sup>

Pour revenir sur les différents noms d'échelle utilisés :

- EQ-5D : il s'agit, comme évoqué dans la partie 2 précédemment, d'un instrument d'évaluation de l'état de santé reconnu et largement utilisé. Il est utilisé pour mesurer, comparer et apprécier l'état de santé des patients dans l'ensemble des domaines pathologiques. C'est un instrument de description générique dont les qualités psychométriques (validité, fiabilité, cohérence) ont été démontrées et publiées, et dont les scores sont validés en France.
- FACT-G : il s'agit d'une échelle utilisée pour évaluer l'état de santé en oncologie, spécifique du domaine de la cancérologie
- FKSI : il s'agit d'une échelle pour évaluer l'état de santé chez les patients atteints de cancer du rein

Revenons sur la notion d'évaluation médico-économique dans le sens de la HAS, il s'agit de savoir si une analyse coût-utilité ou une analyse coût-efficacité a été réalisée de manière conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS. L'évaluation économique porte sur les coûts et résultats des interventions de santé en fonction des conséquences attendues sur la santé. Si l'analyse de référence est de type coût-utilité, le critère de résultat à privilégier est la durée de vie ajustée sur la qualité de vie associée à la santé. L'unité de mesure dans les analyse coût-utilité est le QALY qui permet de pondérer la durée de vie par un score de préférence. Si l'analyse de référence est de type coût-efficacité, le critère de résultat à privilégier est la durée de vie.

La modélisation est une technique privilégiée pour répondre à la problématique de l'évaluation économique en santé. Le modèle de Markov est un des modèles les plus fréquemment utilisé en santé.<sup>79</sup>

Le modèle de Markov est un modèle à transition entre les états de santé. La modélisation de Markov permet la comparaison de stratégies de prévention, de diagnostic ou de dépistages en termes d'efficacité (morbidité, mortalité), de qualité de vie ou de coûts. À partir d'une situation clinique, il s'agit, pour une stratégie donnée, de définir d'une part tous les états de santé dans lesquels peut se trouver un patient à un moment donné, d'autre part la durée (également appelée « cycle ») pendant laquelle les patients restent dans cet état de santé et enfin les transitions possibles d'un état de santé à un autre à la fin de chaque cycle.<sup>79</sup>

## **2. Mise en relation et analyse des données**

Pour décrire les différents articles, une utilisation de la grille de lecture ci-dessous sera requise. Celle-ci mènera à un certain nombre de résultats et permettra d'ouvrir sur une discussion.

La grille de lecture (cf les tableaux en annexe 2) :

- Lieu de déroulement de l'étude (continents)
- Quelle est la maladie étudiée ?

- Médicament étudié : s'il s'agit de nivolumab, dans quel schéma thérapeutique s'inscrit-il ? Versus quel comparateur est-il étudié ?
- Sur quelles études s'appuient les articles sélectionnés ?
- L'article prend-il en compte la qualité de vie ? Si oui, la qualité de vie est-elle utilisée comme critère de jugement ? Si oui, apparaît-elle comme un critère principal ou un critère secondaire ?
- L'article traite-t-il d'une évaluation médico-économique au sens de la HAS ? Si oui, sous quelle forme apparaît-elle ? (analyse de coût-utilité, analyse de coût-efficacité)
- L'apparition de la qualité de vie sous la forme de PROs est-elle présente ?
- Quelles échelles ou quels modèles de qualité de vie sont-ils décrits ?
- Les articles montrent-ils des liens entre survie globale / efficacité du traitement et qualité de vie ?
- Les articles montrent-ils un lien entre choix du traitement et qualité de vie ?

#### a. Analyse descriptive des articles

Majoritairement, les articles sont européens si on considère que l'Angleterre est toujours considérée comme européenne (Allemagne, Angleterre, France, Italie, Finlande, Espagne). Il y a également des articles américains (Etats-Unis, Canada) et asiatiques (Chine, Japon). A noter que certains articles sont faits en collaboration entre les Etats-Unis et l'Israël, ou encore entre les Etats-Unis et l'Europe.

**Tableau 8** : Localisation des articles sélectionnés

Articles	Dans quel lieu se déroule l'étude ?	Articles	Dans quel lieu se déroule l'étude ?	Articles	Dans quel lieu se déroule l'étude ?
Article 1 <sup>47</sup>	UK, USA, Canada	Article 11 <sup>57</sup>	Allemagne	Article 21 <sup>67</sup>	France
Article 2 <sup>48</sup>	UK	Article 12 <sup>58</sup>	Allemagne + Allemagne	Article 22 <sup>68</sup>	France + Finlande + Espagne + Angleterre
Article 3 <sup>49</sup>	Allemagne	Article 13 <sup>59</sup>	Italie	Article 23 <sup>69</sup>	Chine
Article 4 <sup>50</sup>	Japon	Article 14 <sup>60</sup>	Allemagne + Angleterre + USA	Article 24 <sup>70</sup>	Allemagne + France
Article 5 <sup>51</sup>	Japon	Article 15 <sup>61</sup>	Allemagne	Article 25 <sup>71</sup>	Angleterre
Article 6 <sup>52</sup>	Angleterre	Article 16 <sup>62</sup>	Allemagne	Article 26 <sup>72</sup>	Angleterre
Article 7 <sup>53</sup>	Allemagne + Angleterre + France + USA	Article 17 <sup>63</sup>	Allemagne	Article 27 <sup>73</sup>	Angleterre
Article 8 <sup>54</sup>	Allemagne + Angleterre + USA	Article 18 <sup>64</sup>	USA	Article 28 <sup>74</sup>	Israël + USA
Article 9 <sup>55</sup>	Canada	Article 19 <sup>65</sup>	Chine	Article 29 <sup>75</sup>	Chine
Article 10 <sup>56</sup>	Allemagne	Article 20 <sup>66</sup>	Israël + USA	Article 30 <sup>76</sup>	Italie

La maladie étudiée dans ces articles est le carcinome rénal, présent dans les 30 articles sélectionnés.

Le médicament étudié est le nivolumab, présent dans les 30 articles sélectionnés.

Pour soutenir ces articles, ce sont les études CheckMate qui sont majoritairement utilisées.

Tous les articles prennent en compte la notion de qualité de vie.

Les deux tiers des articles sélectionnés traitent d'une évaluation médico-économique dans le sens de la HAS, dans certains articles, elle prend la forme d'une analyse coût-efficacité, dans d'autres la forme d'une analyse coût-utilité.

Différents outils de mesure de la qualité de vie apparaissent dans ces articles.

## **b. Résultats**

Les résultats commentés ci-dessous se trouvent listés en annexe 2.

Il y a trois articles mentionnant un autre cancer que le cancer du rein, à savoir le mélanome, le cancer du poumon et le cancer de la tête et du cou.

**Tableau 9** : Articles évoquant d'autres cancers que le cancer du rein

<b>Articles</b>	<b>Quelle maladie est-elle étudiée ?</b>
<b>Article 2</b> <sup>48</sup>	Carcinome rénal + volonté d'étudier dans d'autres cancers
<b>Article 7</b> <sup>53</sup>	Carcinome rénal + mélanome, cancer du poumon, cancer tête et cou
<b>Article 30</b> <sup>76</sup>	Carcinome rénal + mélanome + cancer du poumon

Le nivolumab, étudié dans tous les articles, est cependant étudié de deux manières différentes. Il est retrouvé dans 20 articles, seul. Il est retrouvé dans 13 articles, en association à Ipilimumab. Enfin, 3 articles étudient Nivolumab, à la fois seul et en association à Ipilimumab. Également, il est à noter, que Nivolumab est comparé à d'autres molécules. Dans 8 articles, il est comparé à Sunitinib, il s'agit alors de Nivolumab en association à Ipilimumab. Dans 8 autres articles, il est comparé, seul, à Everolimus. Dans seulement 4 autres articles, on évoque d'autres comparateurs tels que cabometyx ou encore l'interféron alpha.

**Tableau 10** : Informations sur le médicament étudié dans les articles sélectionnés

Articles	Quel médicament est étudié ? Si nivolumab (N), seul ou en association à Ipilimumab (I) ? Quel est le comparateur ?	Articles	Quel médicament est étudié ? Si nivolumab (N), seul ou en association à Ipilimumab (I) ? Quel est le comparateur ?
Article 1 <sup>47</sup>	N	Article 16 <sup>62</sup>	X N et N+I Everolimus Sunitinib
Article 2 <sup>48</sup>	N et N+I	Article 17 <sup>63</sup>	X N+I Sunitinib
Article 3 <sup>49</sup>	N et N+I	Article 18 <sup>64</sup>	X N+I TKI
Article 4 <sup>50</sup>	N	Article 19 <sup>65</sup>	X N+I Sunitinib
Article 5 <sup>51</sup>	N Everolimus	Article 20 <sup>66</sup>	N+I Sunitinib
Article 6 <sup>52</sup>	N	Article 21 <sup>67</sup>	N
Article 7 <sup>53</sup>	N + I Sunitinib	Article 22 <sup>68</sup>	N+I
Article 8 <sup>54</sup>	N	Article 23 <sup>69</sup>	N+I Sunitinib
Article 9 <sup>55</sup>	N Everolimus	Article 24 <sup>70</sup>	N Cabometix
Article 10 <sup>56</sup>	X N et N+I Sunitinib	Article 25 <sup>71</sup>	N+I Sunitinib
Article 11 <sup>57</sup>	N	Article 26 <sup>72</sup>	N
Article 12 <sup>58</sup>	X N et N+I Interferon alpha	Article 27 <sup>73</sup>	N Cabometix
Article 13 <sup>59</sup>	X N Everolimus	Article 28 <sup>74</sup>	N Everolimus
Article 14 <sup>60</sup>	X N Everolimus	Article 29 <sup>75</sup>	N
Article 15 <sup>61</sup>	X N Everolimus	Article 30 <sup>76</sup>	N

L'étude CheckMate 025 est utilisée dans 9 articles, l'étude CheckMate 214 est utilisée dans 3 études et un article utilise les deux études.

**Tableau 11** : Information sur les études prises en compte dans les articles sélectionnés

Articles	Sur quelles études s'appuient les articles ?	Articles	Sur quelles études s'appuient les articles ?
Article 1 <sup>47</sup>	CM-025	Article 15 <sup>61</sup>	CM-025 et CM-214
Article 5 <sup>51</sup>	CM-025	Article 16 <sup>62</sup>	CM-214
Article 6 <sup>52</sup>	CM-025	Article 17 <sup>63</sup>	CM-214
Article 7 <sup>53</sup>	CM-214	Article 20 <sup>66</sup>	CM-025
Article 11 <sup>57</sup>	CM-025	Article 23 <sup>69</sup>	CM-025
Article 13 <sup>59</sup>	CM-025	Article 26 <sup>72</sup>	CM-025
Article 14 <sup>60</sup>	CM-025	Article 28 <sup>74</sup>	CM-025

La qualité de vie, évoquée dans tous les articles, est cependant prise en compte en tant que critère de jugement dans seulement 5 articles. Elle apparaît en tant que critère principal une fois et en tant que critère secondaire cinq fois.

**Tableau 12 :** Articles prenant en compte la qualité de vie comme critère principal (primaire ou secondaire)

Articles	Dans l'article, la qualité de vie est-elle considérée comme un critère principal ? Si oui, plutôt un critère primaire (Ir) ou un critère secondaire (Iir) ?
Article 2 <sup>48</sup>	Iir
Article 3 <sup>49</sup>	Ir
Article 5 <sup>51</sup>	Iir
Article 6 <sup>52</sup>	Iir
Article 7 <sup>53</sup>	Iir
Article 27 <sup>73</sup>	Iir

Concernant l'évaluation médico-économique dans le sens de la HAS, dont traitent les articles, 11 articles mettent en avant une analyse coût-efficacité, et 8 articles mettent en avant une analyse coût-utilité.

**Tableau 13 :** Articles traitant d'une évaluation médico-économique dans le sens de la HAS (coût-utilité ou coût-efficacité)

Articles	L'article traite-t-il d'une évaluation médico-économique au sens de la HAS ? (Coût-utilité, Coût-efficacité)
Article 1 <sup>47</sup>	Coût-efficacité
Article 9 <sup>55</sup>	Coût-utilité
Article 18 <sup>64</sup>	Coût-efficacité + Coût-utilité
Article 19 <sup>65</sup>	Coût-efficacité + Coût-utilité
Article 20 <sup>66</sup>	Coût-efficacité + Coût-utilité
Article 23 <sup>69</sup>	Coût-efficacité + Coût-utilité
Article 24 <sup>70</sup>	Coût-efficacité
Article 26 <sup>72</sup>	Coût-efficacité
Article 27 <sup>73</sup>	Coût-efficacité
Article 28 <sup>74</sup>	Coût-efficacité + Coût-utilité
Article 29 <sup>75</sup>	Coût-efficacité + Coût-utilité
Article 30 <sup>76</sup>	Coût-efficacité + Coût-utilité

Les PROs sont apparus dans trois articles pour étudier la qualité de vie.

**Tableau 14 :** Articles évoquant la qualité de vie sous la forme de PRO

Articles	L'apparition de la qualité de vie sous la forme de PROs est-elle présente ?
Article 7 <sup>53</sup>	Oui
Article 8 <sup>54</sup>	Oui
Article 16 <sup>62</sup>	Oui

Parmi les outils de mesure de la qualité de vie utilisés dans ces articles, 4 articles utilisent l'échelle de qualité de vie FCSI-DRS, 3 articles utilisent l'échelle de qualité de vie FACT-G, 3 articles utilisent l'échelle de qualité de vie EQ5D, 3 articles utilisent le modèle de markov.

**Tableau 15 :** Echelles de qualité de vie ou modèles utilisés dans les articles sélectionnés

Articles	Quelles échelles ou quels modèles de qualité de vie sont-ils décrits ?
Article 5 <sup>51</sup>	FKSIDRS
Article 7 <sup>53</sup>	FKSI19, FACT-G, EQ-5D-3L
Article 8 <sup>54</sup>	génériques, spécifiques du cancer, spécifiques de la tumeur
Article 12 <sup>58</sup>	FACT-G
Article 14 <sup>60</sup>	FKSI-DRS
Article 19 <sup>65</sup>	modèle de Markov
Article 20 <sup>66</sup>	modèle de Markov
Article 24 <sup>70</sup>	EQ-5D-3L
Article 28 <sup>74</sup>	Modèle de Markov

Enfin la mise en relation de ces différents articles a permis d'établir des liens entre efficacité du traitement et qualité de vie. Cette corrélation est effectivement souvent évoquée dans les articles. Certaines citations (cf tableau 16) appuient ces propos.

Cependant, pour mettre ces liens en avant, les articles n'utilisent pas forcément la même méthode, ou n'insistent pas sur le même critère pour montrer l'efficacité du traitement. Par exemple, pour les articles 2<sup>48</sup>, 7<sup>53</sup>, 11<sup>57</sup>, 12<sup>58</sup>, les auteurs mettent en avant l'efficacité du traitement en montrant une diminution des toxicités. Ces articles montrent que moins d'effets indésirables n'impactent pas la survie globale et améliorent la qualité de vie. Les articles 8<sup>54</sup>, 12<sup>58</sup>, 14<sup>60</sup>, 15<sup>61</sup>, 16<sup>62</sup>, parlent d'amélioration de la survie globale ou encore de diminution de la mortalité pour traduire la meilleure efficacité du traitement, toujours en le reliant à une amélioration de la qualité de vie. Enfin, l'article 4<sup>50</sup>, évoque le rétrécissement de la tumeur pour évoquer la meilleure efficacité du traitement. Dans tous les cas, le lien est fait entre efficacité du traitement et qualité de vie.

**Tableau 16 :** Articles montrant des liens entre efficacité du traitement et qualité de vie

Articles	Les articles montrent-ils des liens entre efficacité du traitement et qualité de vie ?
Article 2 <sup>48</sup>	X « modifier la fréquence de donner l'ipilimumab peut ralentir le taux de toxicité et positivement impacter la qualité de vie sans compromettre l'efficacité »
Article 4 <sup>50</sup>	X « une meilleure qualité de vie accompagne un rétrécissement de la tumeur »
Article 7 <sup>53</sup>	X « moins de symptômes indésirables accompagnent une meilleure qualité de vie »
Article 8 <sup>54</sup>	X « Une étude a montré une corrélation positive entre les scores de qualité de vie et la survie globale dans le cancer du rein, ce qui impliquerait que les symptômes rapportés par les patients (PROs) pourraient avoir une valeur clinique »
Article 11 <sup>57</sup>	X « moins de symptômes indésirables accompagnent une meilleure qualité de vie » « positive corrélation entre survie globale et qualité de vie »
Article 12 <sup>58</sup>	X L'immunothérapie a montré les résultats suivants : diminution de la mortalité et des effets indésirables et amélioration de la qualité de vie
Article 14 <sup>60</sup>	X Nivolumab montre une amélioration de la survie globale et de la qualité de vie par rapport à Evérolimus
Article 15 <sup>61</sup>	X Bénéfice obtenu par Nivolumab au niveau de la survie globale et de la qualité de vie par rapport à Evérolimus
Articles	Les articles montrent-ils des liens entre efficacité du traitement et qualité de vie ?
Article 16 <sup>62</sup>	X L'association Nivolumab + Ipilimumab a montré une amélioration de la survie globale et une meilleure qualité de vie par rapport au Sunitinib
Article 17 <sup>63</sup>	X meilleure efficacité et meilleure qualité de vie de Nivolumab + Ipilimumab par rapport à Sunitinib



Egalement, certains articles montrent un choix du traitement influencé par l'amélioration de la qualité de vie (tableau 17).

Encore une fois, ici, les auteurs ne traduisent pas de la même manière le lien entre choix du traitement et qualité de vie. En effet, les articles 8<sup>54</sup>, 11<sup>57</sup>, 21<sup>67</sup>, insistent sur la prise en compte du critère de qualité de vie orienteraient le choix du traitement et les résultats cliniques. Les articles 8<sup>54</sup>, 23<sup>69</sup>, 27<sup>73</sup>, évoquent le l'avantage économique qui peut être fait lorsque l'on parle de qualité de vie. Dans le deuxième cas, c'est plutôt la rentabilité du traitement qui intéresse et qui pourrait influencer le choix du traitement. Dans les deux cas, le lien est fait entre choix du traitement et qualité de vie.

**Tableau 17** : Articles montrant un lien entre choix du traitement et qualité de vie

	<b>Les articles montrent-ils un lien entre choix du traitement et qualité de vie ?</b>
<b>Article 8<sup>54</sup></b>	<b>X</b> « A l'ère de la valeur fondée sur les soins oncologiques, les parties prenantes sont de plus en plus intéressées par les résultats PROs pour guider les décisions cliniques, réglementaires et de remboursement »
<b>Article 11<sup>57</sup></b>	<b>X</b> « ces résultats rendent importants l'utilisation de la qualité de vie et comme une mesure précieuse de la perspective du patient qui pourrait se traduire par de meilleurs résultats cliniques et devraient être prises en compte lors de la sélection du traitement »
<b>Article 21<sup>67</sup></b>	<b>X</b> Mise en avant du profil de tolérance et de la qualité de vie pour aider à la décision la plus objective possible du scientifique face à son patient
<b>Article 23<sup>69</sup></b>	<b>X</b> L'association Nivolumab + Ipilimumab est considéré comme rentable aux Etats-Unis et en Chine
<b>Article 27<sup>73</sup></b>	<b>X</b> Gain de QALY pour Nivolumab + Ipilimumab

### c. Discussion

L'évocation de trois autres cancers différents du cancer du rein dans différents articles, montre que les résultats pourraient être intéressants à extrapoler dans d'autres pathologies. En effet, le nivolumab a des indications dans les trois autres cancers évoqués, les parallèles sur les résultats de qualité de vie peuvent donc être une ouverture à exploiter.

Concernant la répartition du nombre d'articles entre ceux qui étudient Nivolumab seul et Nivolumab en association, cela s'explique sûrement par l'antériorité de l'étude du Nivolumab seul et donc du recul qu'il y a sur les résultats. Le choix du comparateur est pour le coup très intéressant. En effet, les comparateurs majoritairement retrouvés sont Sunitinib et Everolimus. Sunitinib est le comparateur face auquel l'association Nivolumab+Ipilimumab a montré sa supériorité en terme de survie globale, d'efficacité. Everolimus est le comparateur face auquel Nivolumab a montré sa supériorité en terme de survie globale, efficacité. A chaque fois, les études face à ces deux comparateurs ont mené à l'extension d'indication du Nivolumab. Cela montre, que pour entamer des études mettant en avant la qualité de vie, il nous faut repartir de résultats d'études robustes, reconnues dans la littérature et auprès des scientifiques. Ce sont également des comparateurs qui mettent en avant les bénéfices apportés par le Nivolumab.

Les études CheckMate 025 et CheckMate 214, sont celles qui ont permises de donner les autorisations de mise sur le marché du Nivolumab dans le cancer du rein. Cela vient appuyer le choix des comparateurs, ce sont les études avec le plus de résultats obtenus sur la molécule Nivolumab.

Le fait que la qualité de vie n'apparait que rarement en tant que critère de jugement dans ces articles, montre que les appréhensions d'intégrer la qualité aux essais cliniques sont toujours présentes. En revanche, la présence d'un article utilisant la qualité de vie comme critère principal montre l'intéressement à ne pas sous-estimer la volonté de prendre en compte cette notion de qualité de vie dans les essais cliniques de manière habituelle.

D'après la supériorité des articles traitant de l'évaluation médico-économique dans le sens de la HAS comme une analyse coût-efficacité, cela montre que dans la majorité des cas, la durée de vie est le critère privilégié et non la qualité de vie.

La présence des PROs dans certains articles, montre que cette notion de qualité de vie prend de l'importance sous toutes ses formes.

Il est important de revenir sur les différents outils de mesure de qualité de vie utilisés dans ces articles. En effet, leur utilisation n'est pas forcément transposable, c'est-à-dire que les résultats entre ces articles ne sont donc pas forcément comparables entre eux. En effet, pour favoriser la comparabilité des évaluations économiques, les états de santé sont décrits au moyen d'un instrument générique. C'est le cas par exemple du questionnaire EQ-5D. Cependant, le FKS est spécifique de l'oncologie et encore plus spécifique il y a le FACT-G qui est propre au cancer du rein. Le modèle de Markov, peut, lui avoir eu recours aux différents résultats obtenus par les échelles de qualité de vie, généralement ceux d'un outil générique. Dans un sens, certains résultats ne peuvent pas être comparés, mais dans d'autres cas certains résultats peuvent être complémentaires et menés à de nouveaux scores.

Les différents liens établis entre qualité de vie et efficacité du traitement ou entre qualité de vie et choix du traitement ajoutent un avis favorable dans le sens de la qualité de vie. Celle-ci devient un vrai axe à envisager. Les thérapies se faisant de plus en plus nombreuses, il est normal pour le scientifique que le choix se durcisse. La qualité de vie étant un point qui apparaît comme être de plus en plus important aux yeux des patients et de leur gestion de la maladie, elle pourrait donc prendre une place prépondérante dans le choix du traitement en fonction de chaque patient. On ouvre ainsi la voie sur la volonté d'aller chercher le traitement le plus pertinent pour un patient ciblé.

Ces deux problématiques devraient rester ouvertes et mener à de nouvelles discussions. Les futures études devraient prendre en considération cette qualité de vie afin de récolter plus de résultats. En effet, comme le montre cette analyse, aujourd'hui sont majoritairement utilisées, dans l'exemple des essais cliniques sur le cancer du rein traité par immunothérapie, deux seules études : la CheckMate025 et la CheckMate214.

### **3. Conclusion**

Pour conclure, suite à ces observations, la qualité de vie est régulièrement prise en compte dans les essais cliniques mais trop peu mise en avant au niveau des critères principaux.

Cela paraît dommage, puisque lorsqu'elle est étudiée, les liens sont faits entre gain de survie globale et amélioration de la qualité de vie. Cela montre bien que c'est un critère non négligeable qui peut influencer le choix du traitement de la part du professionnel de santé mais est également un critère qui compte aux yeux du patient (PROs).

D'un point de vue économique, la qualité de vie, à l'aide des QALYs, permet de montrer la rentabilité ou pas d'un traitement ce qui la rend donc essentielle à étudier.

La limite majeure qui ressort est le manque de données et de résultats de l'utilisation de la qualité de vie ce qui la rend souvent difficilement exploitable.

Concernant l'immunothérapie, nous pouvons constater qu'elle a su faire ses preuves face à ses comparateurs directs, des thérapies ciblées (Sunitinib pour l'association Nivolumab+Ipilimumab et Everolimus pour Nivolumab) lorsqu'il s'agit de résultats de survie globale, toxicité, qualité de vie. Ces nouveaux traitements d'immunothérapie sont donc à exploiter en oncologie générale pour permettre à chaque patient d'avoir la thérapeutique la plus efficace et la plus sûre possible en fonction de chaque profil patient.

Cela permettrait de comprendre le rôle que doit tenir la qualité de vie dans les essais cliniques et le parcours de soin de façon générale en oncologie. A la suite de cela, des outils pourraient être mis en place dans le but de faciliter l'utilisation de la qualité de vie par les professionnels de santé et qu'elle ne soit plus perçue comme une perte de temps et une banque de données incertaines.

La place de la qualité de vie dans les essais cliniques en oncologie rénale traitée par immunothérapie reste donc discutable mais permet de mettre le doigt sur de nombreuses problématiques qui mèneraient à sa réévaluation de manière favorable.

### **C. Perspectives**

Après réflexion, un questionnaire à destination des médecins spécialistes en oncologie paraît être un appui intéressant à explorer pour répondre au mieux à l'objectif de cette thèse, qui est celui d'évaluer la présence de la mesure de la qualité de vie des patients dans les traitements anticancéreux, notamment des nouvelles thérapies (telles que les immunothérapies) dans les essais cliniques. Ce questionnaire permettrait de comprendre la perception actuelle des oncologues sur cette notion de qualité de vie. C'est pourquoi la réalisation des questions ci-dessous ont été mises au point en collaboration avec le Docteur Thierry Piechaud, chirurgien urologue à Bordeaux.

Voici les sept questions mises au point, en collaboration avec Docteur Thierry Piechaud, urologue à Bordeaux :

- 1) Quand nous parlons qualité de vie en oncologie, comment vous le définiriez ?
- 2) Dans quelle mesure la qualité de vie en oncologie pourrait être utilisée lors du suivi de vos patients (questionnaire informatisé...) ? Quel type d'aide une infirmière spécialisée ou un psychologue, par exemple, pourrait vous apporter ?
- 3) Pourriez-vous témoigner de vos expériences concernant des études de mesure de qualité de vie dans lesquelles vous avez éventuellement participé ?
- 4) Vous questionnez-vous sur la balance entre impact sur la qualité de vie pour votre patient, versus, choix des thérapeutiques à lui proposer pour établir un plan de soins ?
- 5) Selon vous, les nouvelles thérapies qui voient le jour, telles que les immunothérapies, permettent-elles une amélioration de la qualité de vie ? Si oui, pourquoi ? Si non, pourquoi ?
- 6) Pensez-vous que les études évaluant les innovations thérapeutiques en oncologie devraient utiliser comme critère de jugement principal l'impact sur la qualité de vie des patients ?
- 7) Selon vous, quels sont les principaux biais de la mesure de la qualité de vie, actuellement ? Que proposeriez-vous pour limiter ces biais ?

L'obtention d'une seule réponse à ce questionnaire ne permet malheureusement pas d'exploiter les résultats. Il est cependant possible de trouver, en annexe (annexe 3) de ce travail la réponse obtenue afin de ne pas la laisser se perdre. C'est une perspective de travail qui mérite d'être poursuivie afin de pouvoir en tirer des informations sur la vision actuelle des oncologues de manière concrète.

Ce sujet de la qualité de vie prend de plus en plus d'ampleur, et les nouvelles technologies se mettent à leur tour à son service.<sup>80</sup>

En effet nous pouvons ouvrir ce sujet en montrant que le digital intervient de plus en plus pour rendre possible cette intégration de ce critère dans la majorité des essais cliniques, ce qui permet le dépassement de plusieurs limites comme celui du facteur « temps » qui rend fastidieux l'utilisation des données de qualité de vie.

L'annonce du cancer pour un patient peut être supporté comme un déchirement dans sa vie : c'est une prise en compte qui amène la personne à une totale remise en question et qui la met face à ses faiblesses personnelles que cela soit sur le plan psychologique ou sur le plan physique. Le patient ainsi que son entourage doivent intégrer le cancer, les traitements liés au cancer à leur quotidien. C'est un vrai bouleversement dont il faut savoir s'affranchir.

Le professionnel de santé doit s'habituer à s'occuper d'un patient dans sa globalité, de manière pluridimensionnelle. Il doit donc insérer à ses méthodes toutes les difficultés que peuvent entraîner cette maladie et ses traitements associés comme la douleur, la fatigue, les difficultés psychologiques, les dimensions sociales ou relationnelles.

C'est alors que la mise en place de questionnaires de qualité de vie peuvent venir en aide aux professionnels de santé afin qu'ils prennent bien en compte le patient dans sa globalité.

Cependant, en France, il est vrai que ces questionnaires sont encore en utilisation limitée. Ils ne permettent pas encore aux médecins de cibler un traitement pour patient et ainsi d'aller vers une médecine personnalisée, alors qu'ils devraient être un appui pour cela.

L'e-médecine fait ainsi son entrée en jeu dans le domaine pour rendre ces données de qualité de vie disponibles pour le médecin et ainsi améliorer la prise en charge du patient. C'est ce qu'ont fait, par exemple, « les travaux de l'Unité de méthodologie et de qualité de vie en cancérologie », au CHRU de Besançon. Ce CHRU entre donc dans l'ère de l'e-médecine dans le but d'améliorer le bien-être des patients tout au long de leur maladie.

La qualité de vie prend en compte le vécu du patient. C'est un nouveau critère qui est combiné aux critères habituels. Cette mesure correspondrait à un facteur pronostique de la survie globale.

Nous allons partager ci-dessous, le travail effectué sur ce sujet, par des scientifiques du CHRU de Besançon.<sup>80</sup>

De manière générale, les critères recherchés lors de l'évaluation d'un traitement anti cancéreux sont le gain en survie globale ainsi que le taux de réponse. Actuellement, bien que ces critères soient principaux, il semble important de prendre en compte de nouveaux critères, comme la qualité de vie, afin de bien définir les améliorations apportées par le traitement.

Cette qualité de vie relative à la santé, touche plusieurs axes, à savoir, un axe physique, un axe psychologique (intégrant les émotions telles que l'anxiété ou encore la dépression), un axe social. On peut également associer l'amélioration ressentie par rapport aux soins reçus.

Actuellement, en France, les données de qualité de vie relative à la santé, sous forme de questionnaires papier remplis par le patient, sont utilisées pour étoffer les bases de données d'essais évalués a posteriori.

L'objectif des recherches effectuées sur le sujet de la qualité de vie, au CHRU de Besançon, dans le service de cancérologie, est d'obtenir des résultats exploitables par l'équipe soignante en temps réels.

Deux études pilotes sont alors en cours dans le CHRU de Besançon, dans le but d'aller vers une médecine personnalisée et la plus adaptée possible en fonction du patient :

- L'étude GYNECOL : mise en place depuis le 15 septembre 2015, avec le Dr Sophie Paget-Bailly, en collaboration avec les services cliniques, le Pr Rajeev Ramanahet le Dr Elsa Kalbacher mènent une enquête pour intégrer ce concept digital à l'hôpital. Ce projet vise les femmes atteintes de cancer pelvien. Il leur permet de compléter les questionnaires de qualité de vie directement électroniquement à l'aide d'une tablette, dans un espace du bâtiment de santé consacré pour cette étape de remplissage. Cette étape est encadrée par des attachées de recherche clinique. Cela laisse la porte ouverte à l'élargissement de ce projet à d'autres cancers...
  
- Le projet "QOLIBRY" mené par Ikram Essaad, en collaboration avec les oncologues du CHRU de Besançon et surtout le Dr Guillaume Mouillet, accroît ce concept du « recueil électronique de la qualité de vie chez des patients » atteints de cancer différent du cancer pelvien. Pour commencer, cette étude a choisi de cibler trois cancers : sein, colorectal, poumon. Il y a comme pour le projet GYNEQOL le remplissage électronique sur tablette des questionnaires de qualité de vie. A cela ils ont ajouté, la possibilité pour les patients s'en sentant capables, d'accéder à leur plateforme virtuelle personnelle directement depuis chez eux, à l'aide d'une connexion internet. Ils peuvent ainsi le faire avant leur rendez-vous à l'hôpital, ce qui permet un gain de temps non négligeable.  
 Le projet QOLIBRY montre également son innovation en proposant d'insérer les résultats de qualité de vie obtenus à l'aide du remplissage des questionnaires, directement dans les dossiers médicaux des patients.  
 L'application a également été conçue dans le but que les résultats soient faciles à lire, ce qui va permettre à l'oncologue de se familiariser très rapidement avec cet outil et ainsi comme voulu, de lui simplifier sa pratique.  
 Des « alertes » sont aussi créées pour insister sur une qualité de vie dont le résultat est inférieur à la normale ou lorsque des nouveautés ont été signalées.  
 Tous les aspects sont pris en compte, à savoir, la dimension symptomatique (fatigue, douleur...), psychique et émotionnelle (anxiété...), dimension physique (autonomie), dimension sociale (relations, famille), dimension économique.  
 Lorsque l'une des dimensions a un résultat moins bon, cela va permettre au médecin d'influencer son choix de thérapie, ou encore de proposer des soins complémentaires, et alors se rapprocher de la médecine personnalisée.  
 Le suivi de la qualité de vie tout au long du cancer d'un patient aide le médecin à mettre la main sur des difficultés dont le patient n'aurait peut-être pas parlé et de maîtriser la venue de toxicités. Cela permet aussi au patient, en plus d'être un véritable acteur de sa santé, de concevoir que certaines conséquences du cancer ne sont pas à prendre comme une fatalité mais au contraire qu'il est possible d'agir dessus et de les soulager.  
 Pour information, l'innovation du projet QOLIBRY a été reconnue puisqu'il a reçu le premier prix du concours de l'Innovation en ligne autour de la problématique « relation Patient-Professionnels de santé » à l'heure des nouvelles technologies.

Prochainement l'étude QUANAIRE arrive pour des patients atteints de cancer du rein métastatique...

## Conclusion

Aujourd'hui, la prise en compte de la qualité de vie en cancérologie, dans les essais cliniques, est quelque chose prenant de plus en plus d'importance, que cela soit dans une logique de recherche mais aussi dans la volonté d'aller vers une médecine personnalisée. En France, les médecins sont bloqués pour utiliser cette qualité de vie plus fréquemment car ils sont encore en manque d'outils de mesure fiables et valides, permettant une lecture facile.

Les autorités de santé considèrent la qualité de vie en cancérologie, comme un critère de jugement pour la mise sur le marché du médicament, et l'accès à l'autorisation de mise sur le marché. La qualité de vie pourrait également être utilisée comme « co-critère de jugement principal » en étant liée à d'autres critères tels que la survie sans progression. Les co-critères de jugement sont encore peu connus et peu utilisés en cancérologie, c'est pour cela que des recherches sont faites afin de trouver comment les rendre les plus pertinents possible lors de leur intégration dans les essais cliniques. En oncologie, et particulièrement avec des stades métastatiques, les évaluations de la qualité de vie ont souvent permis de montrer « la valeur pronostique » des résultats obtenus.

L'utilisation des résultats de qualité de vie apparaît, d'un point de vue éthique, comme inévitable aujourd'hui.

La discussion sur ce sujet de qualité de vie est bien présente à tous les niveaux et ne va pas cesser de faire parler de lui. En touchant des questions traitant de la qualité de vie, les patients atteints de cancer se sentent plus libres de parler de leurs problèmes, ce qui permet aux professionnels de santé de mieux cibler les difficultés sur lesquelles travailler afin d'optimiser les conditions de vie des patients et le choix des soins tout au long du parcours de soins du patient. Cette thèse permet donc de mettre en avant un sujet, encore aujourd'hui, très discuté et sur lequel de nombreuses interrogations restent ouvertes.

La prise en compte du critère de qualité de vie relative à la santé pourrait faire évoluer les relations médecin-patient. Egalement, connaître le positionnement de la qualité de vie du patient en début de traitement et suivre l'évolution de cette qualité de vie apporterait la possibilité de faire des adaptations au niveau du traitement et donc de mieux appréhender les effets indésirables.

Finalement, il est encore difficile de savoir si l'évaluation de la qualité a sa place dans les essais cliniques en cancérologie. Les manques d'informations et de recul sur cette notion sont encore très présents. Les avis continuent de diverger sur certains points. Malgré, patients, professionnels de santé, autorité de santé sont d'accord pour dire que cette notion n'est plus à négliger et qu'elle va prendre de plus en plus de place dans le parcours de soins du patient.

## Références Bibliographiques

1. Les cancers en France, édition 2016, collection Les Données, Institut national du cancer, avril 2017
2. Les cancers en France, édition 2017, collection. Les Données, Institut national du cancer, avril 2018
3. Les cancers en France, édition 2013, Les Données, Inca, janvier 2014
4. Centre international de recherche sur le cancer, OMS, Monographies du CIRC sur l'Identification des Dangers Cancérogènes pour l'Homme, 2015
5. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé (ANAES), Guide méthodologique : Comment évaluer a priori un programme de dépistage ? mai 2004
6. Frébourg F. Mécanismes génétiques et moléculaires de la cancérogenèse dans les tumeurs solides. Médecine thérapeutique; 2: 131-7 / Pédiatrie. 1998; 2: 131-7
7. Pr. Baillet, Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière. Cours de Cancérologie, 2003
8. INCA, Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013. Collection Bilans d'activité et d'évaluation, novembre 2014
9. AFU. Les médicaments du cancer du rein. 2013
10. Journal of the National Cancer Institute, Tuma R., New Response Criteria Proposed for Immunotherapies; 100: 1280 – 1281, Septembre 2008
11. European Journal of Cancer, Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) ;45:228-247, 2009
12. ASCO Meeting Abstracts, Hodi, F, et al Novel efficacy criteria for antitumoractivity to immunotherapy using the example of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody; 26: 3008, May 2008
13. Bulletin du cancer, Duffaud F et al. Nouvelles recommandations pour l'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides;87: 881-6, 2000
14. Journal of clinical oncology, Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner; 33(18):2092-9, 2015
15. Murphy BA, et al. Quality of life research in head and neck cancer. Critical Reviews in Oncology, Hematology;62:251-67, 2007
16. La lettre du cancérologue, Paillard M.J, Bonnetain F. Quels sont les critères de qualité de vie à prendre en compte dans les essais ? XXVI : 159-164, 2017
17. FDA, Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. December 2009: 1-43, Committee for medicinal products for human use (chmp). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQOL) measures in the evaluation of medicinal products. London, 27 July 2005 Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/139391/2004:1-5
18. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-

- reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 1 April 2016 Ref. EMA/CHMP/292464/2014 :1-18.
19. Polansky J, et al. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*; 9:1023-8, 2016
  20. ELSEVIER, Souquet PJ, Gérinière L. *Revue des maladies respiratoires, Les critères d'évaluation des cancers broncho-pulmonaires*, 2006
  21. Fayers PM, Machin D. *Quality of life: assessment, analysis and interpretation*. Chichester, John Wiley & Sons Ltd, 2000.
  22. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. Avril 2015.
  23. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3e édition. 2001
  24. *Lettre Cancérologue*, Träger S et al. Qualité de vie : critère essentiel de la prise en charge du cancer ; XIX:365-370, 2010.
  25. HAS. *Guide du parcours de soins. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancers broncho-pulmonaires*. Juillet 2013.
  26. Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). Information disponible sur : [www.lcss-ql.com](http://www.lcss-ql.com) (consulté le 14/03/2018).
  27. *The lancet oncology*, Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium, Pages 293-300 Volume 16, Issue 3, Mars 2015.
  28. Reich M. Cancer et image du corps : identité, représentation et symbolique. « Travail présenté lors des 27es Journées de la Société de l'Information Psychiatrique, Lille 24-27 septembre 2008 ».
  29. HAS. *Guide Affection Longue Durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer des voies aérodigestives supérieures*. Novembre 2009.
  30. *La lettre cancérologue*, Bonnetain F, Joly F. Qualité de vie en cancérologie; XXVI : 157, 2017
  31. *JAMA*, Basch E et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment, Juin 2017.
  32. *The New England Journal of Medicine*, Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier – the potential of patient-reported outcome; 377(14):1309-12, 2017
  33. *JAMA*, Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment; 318(2):197, 2017 =40 ??
  34. FDA, U.S. Department of Health and Human Services and F.a.D. Administration, *Guidance for Industry Clinical Trial endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, Mai 2007
  35. Fiteni F, Vernerey D, Bonnetain F et al. Prognostic value of health-related quality of life for overall survival in elderly non-small-cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* 2016; 52:120-8.
  36. INCa. *La vie 2 ans après un diagnostic du cancer – De l'annonce à l'après-cancer*. Juin 2014.
  37. INCa. *La vie 5 ans après un diagnostic de cancer*. Juin 2018



38. HAS. Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». Chapitre : Epidémiologie et coût du diabète de type 2 en France. Mars 2013.
39. Clinical Pharmacology and Therapeutics, Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end-points : preferred definitions and conceptual framework; 69 :89, 2001
40. JAMA, Wilson IB, Cleary PD ; Linking clinical variables with health-related quality of life A conceptual model of patient outcomes; 273:59-65, 1995.
41. Journal of the national cancer institute monogr., Lipscomb J, Dolandson MS, Arora NK, Brown ML, Clauer SB, Potosky AL, et al. Cancer outcomes research, 178-97, 2004
42. Livre blanc « les défis de l'immunothérapie en oncologie » - ASSISTANCE ÉDITORIALE Dr Catherine Auzimour, 2017
43. Cancer de la prostate : Vivre, pas seulement survivre. Résultats d'une enquête européenne conduite auprès des patients atteints d'un cancer de la prostate, de leur entourage et des professionnels de santé. Novembre 2015.
44. La lettre du cancérologue - S. Uzan, G. Galula, - "La formation diplômante des patients en cancérologie va faire évoluer les relations entre soignants et soignés" Vol. XXVI - n04 - avril 2017
45. European Journal of Cancer, Bellera CA, Pulido M, Gourgou S, Collette L, Doussau A, Kramar A, et al. Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATECAN) project: formal consensus method for the development of guidelines for standardised time-to-event endpoints definitions in cancer clinical trials; 49(4):769-81, mars 2013
46. American Society of Clinical Oncology (ASCO) ; Quality of ife with advanced renal cell carcinoma in the randomized, opden-label CheckMate 214 ; David Cella, Viktor Grünwald, Bernard Escudier, Hans J. Hammers, Saby George, Paul Nathan, Marc-Olivier Grimm, Brian I. Rini, Justin Doan, Cristina Ivanescu, Jean Paty, Sabeen Mekan, Robert J. Motzer ; Chicago, USA - Annual meeting 2018, Juin
47. PharmacoEconomics, Caitlin Smare, Khalid Lakhdari, Justin Doan, John Posnett, Sukhvinder Johal, Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes; 38:97–108, novembre 2019
48. BMC Cancer, Buckley et al.; 19:1102, PRISM protocol: a randomised phase II trial of nivolumab in combination with alternatively scheduled ipilimumab in firstline treatment of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma, 2019
49. Journal of evidence-based medicine, Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: Asystematic review; Frank Peinemann, Susanne Unverzagt, Andreas VHadjinicolaou, Ines Moldenhauer; Août 2019
50. Karger Journal, Case Reports in Oncology, Long-Term Control of Metastatic Renal Cell Carcinoma Using Pazopanib; Takashi Kawahara, Tappei Takeshima, Yasuhide Miyoshi, Noboru Nakaigawa, Masahiro Yao, Mikiko Tanabe, Hiroji Uemura, Juillet 2019
51. Japanese Journal of Clinical Oncology, Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup 3-year follow-up analysis from the Phase III CheckMate 025 study; Yoshihiko Tomita, Satoshi Fukasawa, Nobuo Shinohara, Hiroshi Kitamura, Mototsugu Oya, Masatoshi

Eto, Kazunari Tanabe, Mitsuru Saito<sup>11</sup>, Go Kimura, Junji Yonese, Masahiro Yao, and Hirotsugu Uemura, 49(6) 506–514, 2019

52. BMJ Open, Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis; Charlotta Karner, Kayleigh Kew, Victoria; Wakefield, Natalie Masento, Steven J Edwards; Volume 9, Issue 3; 2019

53. The Lancet Oncology; Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial; David Cella, Viktor Grünwald, Bernard Escudier, Hans J Hammers, Saby George, Paul Nathan, Marc-Oliver Grimm, Brian I Rini, Justin Doan, Cristina Ivanescu, Jean Paty, Sabeen Mekan, Robert J Motzer ; Volume 20, Issue 2, p.297-310; Février 2019

54. ELSEVIER, Patient-reported outcomes with nivolumab in advanced solid cancers ; Scott S. Tykodi, Dirk Schadendorf, David Cella, Martin Reck, Kevin Harrington, Samuel Wagner, James W. Shaw ; Volume 70, Pages 75-87, 2018

55. Nivolumab in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma A Cost-Utility Analysis/Jacques Raphael, MSc, MD, Zhuolu Sun, MSc, Georg A. Bjarnason, MD, Joelle Helou, MSc, MD, Beate Sander, PhD, and David M. Naimark, MSc, MD ; American Journal of Clinical Oncology ;41:1235–1242; 2018

56. Immunotherapy for renal cell carcinoma – current status ; Marc-Oliver Grimm, Susan Foller ; New York ISSN 0001-7868 ; 2018

57. Oncol Ther. ; Health-Related Quality of Life as a Prognostic Measure of Clinical Outcomes in Renal Cell Carcinoma: A Review of the CheckMate 025 Trial/Marc-Oliver Grimm . Viktor Grunwald ; 2017

58. Cochrane Library ; Database of Systematic Reviews ; Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma (Review) ; Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, Greco F, Seliger B ; Issue 5. Art. No.: CD011673 ; 2017

59. Everolimus in the management of metastatic renal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy ; Sebastiano Buti, Alessandro Leonetti, Alice Dallatomasina, Melissa Bersanelli ; Septembre 2016

60. Lancet Oncology ; 994–1003. doi:10.1016/S1470-2045(16)30125-5 ; Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab versus everolimus in CheckMate 025, a randomised, phase 3 clinical trial ; David Cella, PhD, Viktor Grünwald, Paul Nathan, Justin Doan, Homa Dastani, Fiona Taylor, MBiochem, Bryan Bennett, Michael DeRosa, Scott Berry, Kristine Broglio, Elmer Berghorn, and Robert J Motzer ; juillet 2016

61. Oncology Research Treatment ; 39:353–358 ; Checkpoint Blockade – a New Treatment Paradigm in Renal Cell Carcinoma/Viktor Grünwald ; 2016

62. Journal of clinical Medicine ; New First Line Treatment Options of Clear Cell Renal Cell Cancer Patients with PD-1 or PD-L1 Immune-Checkpoint Inhibitor-Based Combination Therapies ; Marc-Oliver Grimm 1, Katharina Leucht, Viktor Grünwald and Susan Foller ; 2020

63. [Risk-adapted therapy for metastatic renal cell carcinoma]; 59:155–161 ; M.-O.Grimm, K.Leucht, S.Foller, V.Grünwald ; 2020

64. Clinical and economic outcomes of treatment sequences for intermediate- to poor-risk advanced renal cell carcinoma ; Apoorva Ambavane, Shuo Yang, Michael B Atkins, Sumati Rao, Anshul Shah, Meredith M Regan, David F McDermott & M Dror Michaelson; 2019

65. JAMA Oncology ; First-line Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma A Cost-effectiveness Analysis; XiaoMinWan, YuCongZhang, ChongQingTan, XiaoHuiZeng, LiuBaoPeng ; 2019
66. The Oncologist ; A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab and Ipilimumab Versus Sunitinib in First-Line Intermediate- to Poor-Risk Advanced Renal Cell Carcinoma ; DANIEL REINHORN,MICHAL SARFATY,MOSHE LESHNO,ASSAF MOORE ,VICTORIA NEIMAN,ELI ROSENBAUM,DANIEL A. GOLDSTEIN; 24:366–371 ; 2019
67. Elsevier, Cancer du rein métastatique : quels critères de choix en 2e ligne ? ; Delphine Borchiellini, 2018
68. Elsevier ; Second-line targeted therapies after nivolumab ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma ; Marie Auvray, Edouard Auclin, Philippe Barthelemy, Petri Bono, Pirkko Kellokumpu-Lehtinen, Marine Gross-Goupil, Guillermo De Velasco, Thomas Powles, Guillaume Mouillet, Yann-Alexandre Vano, Gwenaëlle Gravis, Loïc Mourey, Franck Priou, Frederic Rolland,Bernard Escudier,Laurence Albiges ; 33-40 ; 2019
69. Journal of Immunotherapy of cancer ; Cost-effectiveness of nivolumab plus ipilimumab as first-line therapy in advanced renal-cell carcinoma ; Bin Wu, Qiang Zhang and Jie Sun ; 6:124 ; 2018
70. ClinicoEconomics and Outcomes Research ; Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England ; Jie Meng,Johanna Lister,Anne-Lise Vataire,Roman Casciano, Jerome Dinet ; 10 243–250 ; 2018
71. The new england journal of medicine, vol. 378 no. 14 ; Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma ; R.J. Motzer, N.M. Tannir, D.F. McDermott, O. Arén Frontera, B. Melichar, T.K. Choueiri, E.R. Plimack, P. Barthélémy, C. Porta, S. George, T. Powles, F. Donskov, V. Neiman, C.K. Kollmannsberger, P. Salman, H. Gurney, R. Hawkins, A. Ravaud, M.-O. Grimm, S. Bracarda, C.H. Barrios, Y. Tomita, D. Castellano, B.I. Rini, A.C. Chen, S. Mekan, M.B. McHenry, M. Wind-Rotolo, J. Doan, P. Sharma, H.J. Hammers, and B. Escudier, for the CheckMate 214 Investigators ; Avril 2018
72. McCrea et al. Exp Hematol Oncol 7:4;Cost-effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma treated in the United States; Charles McCrea, Sukhvinder Johal, Shuo Yang and Justin Doan, 2018
73. National Institute for Health Research; Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation; Steve J Edwards, Victoria Wakefield, Peter Cain, Charlotta Karner, Kayleigh Kew, Mariana Bacelar, Natalie Masento and Fatima Salih, volume 22, ISSN 1366-5278, janvier 2018
74. European Association of Urology, Kidney Cancer, Cost Effectiveness of Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma; Michal Sarfatya, Moshe Leshno, Noa Gordon, Assaf Moore, Victoria Neiman, Eli Rosenbauma, Daniel A. Goldstein, Juillet 2017
75. American Cancer Society, Original Article/Economic Evaluation of Nivolumab as a Second-Line Treatment for Advanced Renal Cell Carcinoma From US and Chinese Perspectives/Xiao Min Wan; Liu Bao Peng; Jin An Ma; and Yuan Jian Li, 2017
76. Elsevier, Cancer treatment reviews 48 (2016) 20–24, Anti-Tumour treatment, Economic sustainability of anti-PD-1 agents nivolumab and pembrolizumab in cancer patients: Recent insights

and future challenges ; Francesca Tartari, Matteo Santoni, Luciano Burattini, Paola Mazzanti, Azzurra Onofri, Rossana Berardi, 2016

77. Avis d'efficacité, Opdivo® (nivolumab) en association à Yervoy® (ipilimumab) dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du carcinome à cellules rénales, BMS, date de validation par le CEESP : 15 octobre 2019

78. Avis d'efficacité, Opdivo® (nivolumab) dans le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du carcinome à cellules rénales, BMS, 2018

79. Guide méthodologique, Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, Octobre 2011

80. Dossier de presse du 10 mai 2016 - CHRU Besançon — « Prendre en compte tous les bouleversements liés au cancer » - Pr Franck Bonnetain, Catherine Cerisey, Ikram Es-Saad, Dr Sophie Paget-Bailly, Dr Guillaume Mouillet

## Annexes

### ANNEXE 1 : Exemple d'un questionnaire générique : l'EORTC-QLQ-C30

<b>QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC-QLQ-C30 version 3</b>						
Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.						
Vos initiales : .....						
Date de naissance : .....						
La date d'aujourd'hui : .....						
<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>		
1- Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4		
2- Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4		
3- Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4		
4- Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4		
5- Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux WC ?	1	2	3	4		
6- Etes-vous limité d'une manière ou d'une autre pour accomplir soit un travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4		
7- Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4		
<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>		
8- Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4		
9- Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4		
10- Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4		
11- Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4		
12- Vous êtes-vous senti faible ?	1	2	3	4		
13- Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4		
14- Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4		
15- Avez-vous vomi ?	1	2	3	4		
16- Avez-vous été constipé ?	1	2	3	4		
<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>		
17- Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4		
18- Étiez-vous fatigué ?	1	2	3	4		
19- Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4		
20- Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4		
21- Vous êtes-vous senti tendu ?	1	2	3	4		
22- Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4		
23- Vous êtes-vous senti irritable ?	1	2	3	4		
24- Vous êtes-vous senti déprimé ?	1	2	3	4		
25- Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4		
26- Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans votre vie FAMILIALE ?	1	2	3	4		
27- Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans vos activités SOCIALES (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4		
28- Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4		
<b>POUR LES QUESTIONS SUIVANTES, VEUILLEZ REpondre EN ENTOURANT LES CHIFFRES ENTRE 1 ET 7 QUI S'APPLIQUE LE MIEUX A VOTRE SITUATION</b>						
29- Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre ETAT PHYSIQUE au cours de la semaine passée ?						
1	2	3	4	5	6	7
<b>Très mauvais</b>						<b>Excellent</b>
30- Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre QUALITE DE VIE au cours de la semaine passée ?					6	7
<b>Très mauvais</b>						<b>Excellent</b>

**ANNEXE 2 : Réponses à la grille de lecture réalisée pour la revue critique de la littérature**

	Dans quel lieu se déroule l'étude ?	Quelle maladie est-elle étudiée ?	Quel médicament est étudié ? Si nivolumab (N), seul ou en association à Ipilimumab (I) ? Quel est le comparateur ?	Sur quelles études s'appuient les articles ?	L'article traite-t-il d'une évaluation médico-économique au sens de la HAS ? (Coût-utilité, Coût-efficacité)	L'article prend-il en compte la qualité de vie ?	Dans l'article, la qualité de vie est-elle considérée comme un critère principal ? Si oui, plutôt un critère primaire (I <sub>r</sub> ) ou un critère secondaire (II <sub>r</sub> ) ?	L'apparition de la qualité de vie sous la forme de PROs est-elle présente ?	Quelles échelles ou quels modèles de qualité de vie sont-ils décrits ?
<b>Article 1</b> <sup>47</sup>	UK, USA, Canada	Carcinome rénal	N	CM-025	Coût-efficacité				
<b>Article 2</b> <sup>48</sup>	UK	Carcinome rénal + volonté d'étudier dans d'autres cancers	N et N+I			X	II <sub>r</sub>		
<b>Article 3</b> <sup>49</sup>	Allemagne	Carcinome rénal	N et N+I			X	I <sub>r</sub>		
<b>Article 4</b> <sup>50</sup>	Japon	Carcinome rénal	N			X			
<b>Article 5</b> <sup>51</sup>	Japon	Carcinome rénal	N Everolimus	CM-025		X	II <sub>r</sub>		FKSIDRS
<b>Article 6</b> <sup>52</sup>	Angleterre	Carcinome rénal	N	CM-025		X	II <sub>r</sub>		
<b>Article 7</b> <sup>53</sup>	Allemagne + Angleterre + France + USA	Carcinome rénal + mélanome, cancer du poumon, cancer tête et cou	N + I Sunitinib	CM-214		X	II <sub>r</sub>	PRO	FKSI19, FACT-G, EQ-5D-3L
<b>Article 8</b> <sup>54</sup>	Allemagne + Angleterre + USA	Carcinome rénal	N			X		PRO	génériques, spécifiques du cancer, spécifiques de la tumeur

	Dans quel lieu se déroule l'étude ?	Quelle maladie est-elle étudiée ?	Quel médicament est étudié ? Si nivolumab (N), seul ou en association à Ipilimumab (I) ? Quel est le comparateur ?	Sur quelles études s'appuient les articles ?	L'article traite-t-il d'une évaluation médico-économique au sens de la HAS ? (Coût-utilité, Coût-efficacité)	L'article prend-il en compte la qualité de vie ?	Dans l'article, la qualité de vie est-elle considérée comme un critère principal ? Si oui, plutôt un critère primaire (Ir) ou un critère secondaire (IIr) ?	L'apparition de la qualité de vie sous la forme de PROs est-elle présente ?	Quelles échelles ou quels modèles de qualité de vie sont-ils décrits ?
<b>Article 9</b> <sup>55</sup>	Canada	Carcinome rénal	N Everolimus		Coût-utilité	X			
<b>Article 10</b> <sup>56</sup>	Allemagne	Carcinome rénal	X N et N+I Sunitinib			X			
<b>Article 11</b> <sup>57</sup>	Allemagne	Carcinome rénal	N	CM-025		X			
<b>Article 12</b> <sup>58</sup>	Allemagne + Allemagne	Carcinome rénal	X N et N+I Interferon alpha			X			FACT-G
<b>Article 13</b> <sup>59</sup>	Italie	Carcinome rénal	X N Everolimus	CM-025					
<b>Article 14</b> <sup>60</sup>	Allemagne + Angleterre + USA	Carcinome rénal	X N Everolimus	CM-025		X			FKSI-DRS
<b>Article 15</b> <sup>61</sup>	Allemagne	Carcinome rénal	X N Everolimus	CM-025 et CM-214		X			
<b>Article 16</b> <sup>62</sup>	Allemagne	Carcinome rénal	X N et N+I Everolimus Sunitinib	CM-214		X		PRO	
<b>Article 17</b> <sup>63</sup>	Allemagne	Carcinome rénal	X N+I Sunitinib	CM-214		X			
<b>Article 18</b> <sup>64</sup>	USA	Carcinome rénal	X N+I TKI		Coût-efficacité + Coût-utilité	X			

	Dans quel lieu se déroule l'étude ?	Quelle maladie est-elle étudiée ?	Quel médicament est étudié ? Si nivolumab (N), seul ou en association à Ipilimumab (I) ? Quel est le comparateur ?	Sur quelles études s'appuient les articles ?	L'article traite-t-il d'une évaluation médico-économique au sens de la HAS ? (Coût-utilité, Coût-efficacité)	L'article prend-il en compte la qualité de vie ?	Dans l'article, la qualité de vie est-elle considérée comme un critère principal ? Si oui, plutôt un critère primaire (Ir) ou un critère secondaire (IIr) ?	L'apparition de la qualité de vie sous la forme de PROs est-elle présente ?	Quelles échelles ou quels modèles de qualité de vie sont-ils décrits ?
<b>Article 19</b> <sup>65</sup>	Chine	Carcinome rénal	<b>X N+I Sunitinib</b>		Coût-efficacité + Coût-utilité	<b>X</b>			modèle de Markov
<b>Article 20</b> <sup>66</sup>	Israël + USA	Carcinome rénal	N+I Sunitinib	CM-025	Coût-efficacité + Coût-utilité	<b>X</b>			modèle de Markov
<b>Article 21</b> <sup>67</sup>	France	Carcinome rénal	N			<b>X</b>			
<b>Article 22</b> <sup>68</sup>	France + Finlande + Espagne + Angleterre	Carcinome rénal	N+I						
<b>Article 23</b> <sup>69</sup>	Chine	Carcinome rénal	N+I Sunitinib	CM-025	Coût-efficacité + Coût-utilité	<b>X</b>			
<b>Article 24</b> <sup>70</sup>	Allemagne + France	Carcinome rénal	N Cabometix		Coût-efficacité				EQ-5D-3L
<b>Article 25</b> <sup>71</sup>	Angleterre	Carcinome rénal	N+I Sunitinib						
<b>Article 26</b> <sup>72</sup>	Angleterre	Carcinome rénal	N	CM-025	Coût-efficacité				
<b>Article 27</b> <sup>73</sup>	Angleterre	Carcinome rénal	N Cabometix		Coût-efficacité	<b>X</b>	IIr		
<b>Article 28</b> <sup>74</sup>	Israël + USA	Carcinome rénal	N Everolimus	CM-025	Coût-efficacité + Coût-utilité	<b>X</b>			Modèle de Markov
<b>Article 29</b> <sup>75</sup>	Chine	Carcinome rénal	N		Coût-efficacité + Coût-utilité	<b>X</b>			



	Dans quel lieu se déroule l'étude ?	Quelle maladie est-elle étudiée ?	Quel médicament est étudié ? Si nivolumab (N), seul ou en association à Ipilimumab (I) ? Quel est le comparateur ?	Sur quelles études s'appuient les articles ?	L'article traite-t-il d'une évaluation médico-économique au sens de la HAS ? (Coût-utilité, Coût-efficacité)	L'article prend-il en compte la qualité de vie ?	Dans l'article, la qualité de vie est-elle considérée comme un critère principal ? Si oui, plutôt un critère primaire (Ir) ou un critère secondaire (IIr) ?	L'apparition de la qualité de vie sous la forme de PROs est-elle présente ?	Quelles échelles ou quels modèles de qualité de vie sont-ils décrits ?
<b>Article 30<sup>76</sup></b>	Italie	Carcinome rénal + mélanome + cancer du poumon	N		Coût-efficacité +Coût-utilité	X			

**Annexe 3 :** Réponse au questionnaire sur la qualité de vie, par Emanuelle Grolleau Interne 5ème semestre de Pneumologie à Lyon

1) Quand nous parlons qualité de vie en oncologie, comment vous le définiriez ?

« Je le définirais comme l'impact de la maladie et de ces traitements sur la qualité de vie du patient.

Définition dans les études par des échelles de qualité de vie standardisées (évaluant l'état émotionnel, physique, social etc) »

2) Dans quelle mesure la qualité de vie en oncologie pourrait être utilisée lors du suivi de vos patients (questionnaire informatisé...) ? Quel type d'aide une infirmière spécialisée ou un psychologue, par exemple, pourrait vous apporter ?

« La qualité de vie perçue des patients peut aider à prendre des décisions thérapeutiques (balance bénéfice risque des traitements) dans les situations complexes.

Un monitoring par questionnaire simplifié de la qualité de vie pourrait être proposé par les infirmières spécialisées au patient. »

3) Pourriez-vous témoigner de vos expériences concernant des études de mesure de qualité de vie dans lesquelles vous avez éventuellement participé ?

« Je n'ai pas participé à des études de qualité de vie. »

4) Vous questionnez-vous sur la balance entre impact sur la qualité de vie pour votre patient, versus, choix des thérapeutiques à lui proposer pour établir un plan de soins ?

« Oui élément essentiel pour que les traitements proposés aient un sens pour le patient. »

5) Selon vous, les nouvelles thérapies qui voient le jour, telles que les immunothérapies, permettent-elles une amélioration de la qualité de vie ? Si oui, pourquoi ? Si non, pourquoi ?

« Oui, meilleure tolérance globale, espacement possible des injections pour certaines molécules, allongement de la durée de réponse »

6) Pensez-vous que les études évaluant les innovations thérapeutiques en oncologie devraient utiliser comme critère de jugement principal l'impact sur la qualité de vie des patients ?

« Non dans les schémas thérapeutiques curatifs »

Non également dans les traitements des formes métastatiques/palliatives car c'est probablement un critère trop variable et avec une grande part de subjectivité. Mais la qualité de vie devrait être un des critères de jugements secondaires systématiquement évalué et devant être un élément décisif pour l'utilisation en routine d'un traitement. Cela permet de mieux cibler les explications données au patient quant aux effets secondaires auxquels il peut s'attendre. »

7) Selon vous, quels sont les principaux biais de la mesure de la qualité de vie, actuellement ? Que proposeriez-vous pour limiter ces biais ?

« Peut-être une mesure à plus long terme de la qualité de vie permettrait de faire ressortir l'amélioration de qualité de vie à prolongée par exemple des patients long répondeurs sous immunothérapie.

---

## **L’EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE A-T-ELLE SA PLACE DANS LES ESSAIS CLINIQUES EN CANCEROLOGIE ?**

La notion de qualité de vie en cancérologie prend de plus en plus d’importance que cela soit auprès des patients, des professionnels de santé mais également des autorités de santé. Cela est dû grâce à la forte innovation qu’a connu le domaine de la cancérologie ces dernières années. Parmi ces innovations, on note l’apparition de nouvelles thérapies ciblées, ou encore de nouvelles immunothérapies. Ces différents traitements permettent de vivre plus longtemps avec un cancer. La qualité de vie apparait alors comme essentielle à prendre en compte pour les patients. Les professionnels se retrouvent face à un plus large choix de thérapies, la qualité de vie permet alors de différencier certains traitements. D’un point de vue économique, la qualité de vie est souvent mesurée pour évaluer la rentabilité du traitement face aux solutions existantes sur le marché. Cette thèse met en avant différentes visions actuelles sur le sujet de la qualité de vie. Elle permet d’analyser la place que tient, à l’heure d’aujourd’hui, la qualité de vie dans les essais cliniques. Elle entraîne ainsi une sensibilisation sur cette notion en faisant ressortir les problématiques qui perdurent et en ouvrant sur de nombreuses discussions qu’il paraît très intéressant de poursuivre.

---

## **DOES QUALITY OF LIFE ASSESSMENT HAVE A PLACE IN CANCER CLINICAL TRIALS ?**

The concept of quality of life in oncology is becoming more and more important whether it is with patients, health professionals but also with health authorities. This is due to the strong innovation that the field of cancerology has experienced in recent years. Among these innovations, we note the appearance of new targeted therapies, or new immunotherapies. These different treatments allow you to live longer with cancer. Quality of life then appears to be essential to take into account for patients. Professionals are faced with a wider choice of therapies, the quality of life then makes it possible to differentiate certain treatments. From an economic point of view, quality of life is often measured to assess the cost-effectiveness of treatment compared to existing solutions on the market. This thesis highlights different current visions on the subject of quality of life. It allows us to analyze the place of quality of life in clinical trials today. It thus raises awareness of this concept by highlighting the problems that persist and by opening up many discussions that it seems very interesting to pursue.

---

## **DISCIPLINE**

Sciences Pharmaceutiques – Industrie – Médico-économie

---

## **MOTS-CLES**

Qualité de vie – Cancérologie – Essais cliniques – Autorités de santé – Professionnels de santé – Patients

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L’U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

Université de Bordeaux

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques

146, rue Léo Saignat

33076 Bordeaux CEDEX