



Mesure 4

PROGRAMMES ET CONFÉRENCES

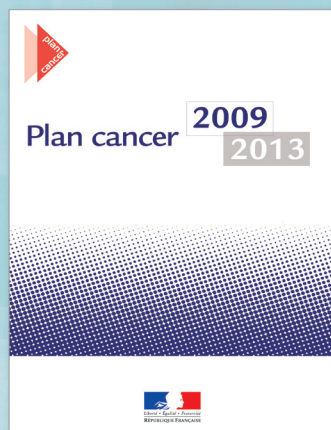
1^{ER} JUIN 2010

JOURNÉE SCIENTIFIQUE

L'évaluation de la qualité de vie des personnes atteintes de cancer

L'Institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France

CE COLLOQUE S'INCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013.



Mesure 4 :

Dynamiser la recherche clinique

Action 4.5 : Soutenir les recherches portant sur la qualité de vie des patients pendant le cancer et après la maladie.

Journée scientifique

L'évaluation de la qualité de vie des personnes atteintes de cancer

1^{er} juin 2010

Centre Universitaire Malesherbes
108, bd Malesherbes
75017 Paris

PROGRAMME

8h30	Accueil
9h00	Ouverture : <ul style="list-style-type: none"> • Le programme de recherche 2007/2008 de l'INCa sur la qualité de vie des patients en cancérologie > Dominique Maraninchi, Norbert Amsellem (INCa, Boulogne-Billancourt)
9h30	Introduction : <ul style="list-style-type: none"> • Structuration et axes de travail des équipes de recherche sur la qualité de vie en santé en France > Pascal Auquier (EA 3279 INSERM – Marseille)
10h00	Session 1 - Outils, méthodes et concepts > Modérateur : Jean-Baptiste Herbet (INCa, Boulogne-Billancourt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression vs qualité de vie comme critères de jugement dans les essais cliniques en cancérologie : intérêts et limites actuels > Franck Bonnetain (Centre Georges-François Leclerc, EA 4184 – Dijon, Plateforme qualité de vie et cancer)
	<ul style="list-style-type: none"> • Participation de troubles anxio-dépressifs et cognitifs à la mesure de la qualité de vie au cours des gliomes malins > Nathalie Jouniaux-Delbez (Université Paris VI, Hôpital Pitié-Salpêtrière – Paris)
	Questions / réponses
11h30	Session 2 - L'évaluation de la qualité de vie est-elle un outil d'aide à la décision ? Utilisation réelle et limites des méthodes > Modérateur : Alain Leplege (Université Paris VII – Denis Diderot)
	<ul style="list-style-type: none"> • Les données de qualité de vie dans l'évaluation des médicaments à la HAS > Sophie Stamenkovic et Bachir Dahmani (Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence)
	<ul style="list-style-type: none"> • Intégrer et utiliser les mesures de la qualité de vie dans les référentiels ou recommandations de pratique clinique ? L'exemple du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) > Laurent Bedenne (Centre Alexis Vautrin – Nancy et Université de Bourgogne)
	<ul style="list-style-type: none"> • L'évaluation de la qualité de vie et des difficultés sociales des patients en pratique clinique > Penny Wright (Leeds Institute of Oncology, St James University Hospital – Leeds)
	Questions / réponses

12h30	Déjeuner (cocktail sur place)
14h00	Session 3 - De la recherche à la pratique : le « transfert » potentiel des résultats des études de qualité de vie > Modératrice : Anne Bredart (Institut Curie – Paris)
	<ul style="list-style-type: none"> • La valeur pronostique de la qualité de vie en cancérologie (présentation d'une méta-analyse) > Fabio Efficace (GIMEMA - Italian Group for adult hematologic diseases – Roma)
	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité de vie et approche utilité/préférences > Robert Launois (Université Paris XIII – Paris)
	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluation de la qualité de vie des patients traités pour cancer de la prostate > Jean-Pierre Daures (Université Montpellier 1 – Montpellier)
	Questions / réponses
15h00	Pause
15h30	Session 4 - Le suivi de la qualité de vie à long terme / après les traitements en cancérologie > Modérateur : Pascal Auquier (EA 3279 INSERM – Marseille)
	<ul style="list-style-type: none"> • La qualité de vie des patients atteints de cancer à deux ans du diagnostic : une analyse secondaire des données de l'enquête ALD-Cancer (DREES-INSERM) dans 6 localisations : sein, prostate, côlon-rectum, VADS, poumon, hémopathies non leucémiques > Patricia Marino (UMR 912 INSERM – Marseille)
	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité de vie et réinsertion des patientes considérées guéries d'un cancer du sein – étude comparative à partir de registres de population > Michel Velten (Université Louis Pasteur – Strasbourg)
	<ul style="list-style-type: none"> • Vers une compréhension de la qualité de vie des femmes atteintes d'un cancer du sein : régulation émotionnelle, partage social des émotions et adaptation psychologique au long cours > Diane Boinon (Université Paris V – René Descartes – Paris)
	Questions / réponses
17h00	Conclusion et clôture de la journée

LIEU

Centre universitaire Malesherbes
108, boulevard Malesherbes
75017 Paris

INTERVENANTS ET RÉSUMÉS DES PRÉSENTATIONS

Pascal AUQUIER*	6
Franck BONNETAIN	8
Nathalie JOUNIAUX-DELBEZ*	10
Sophie STAMENKOVIC*	12
Laurent BEDENNE	13
Penny WRIGHT	15
Fabio EFFICACE	16
Robert LAUNOIS	17
Jean-Pierre DAURES*	19
Patricia MARINO	20
Michel VELTEN*	22
Diane BOINON*	24

COMITÉ D'ORGANISATION SCIENTIFIQUE

Pascal AUQUIER	Professeur de Santé Publique Université Aix Marseille II INSERM EA3279 – Laboratoire Evaluation hospitalière et Santé perçue
Franck BONNETAIN	Responsable unité de biostatistique et d'épidémiologie Centre Georges-François Leclerc, Dijon EA 4184 & co-coordonnateur plateforme de recherche clinique Qualité de Vie et cancer
Anne BREDART	Psychologue (HDR) Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé, Université Paris V Descartes - Institut Curie, Unité de Psychiatrie et d'Onco-Psychologie
Alain LEPLEGE	Professeur de philosophie et histoire des sciences, santé publique, Université Paris 7 - Denis Diderot, Centre Georges Canguilhem
Jean-Baptiste HERBET	Responsable du département SHS, épidémiologie et santé publique, INCa
Norbert AMSELLEM	Coordinateur des projets SHS, INCa

INTRODUCTION

Les conséquences de la maladie cancéreuse et des traitements sur la vie quotidienne et le bien-être des patients, la compréhension de leur retentissement psychosocial et de leurs répercussions plusieurs années après le diagnostic initial, tendent à devenir un sujet de préoccupation de plus en plus important, non seulement pour les patients eux-mêmes et leur entourage, mais aussi pour les soignants et les décideurs. Intégrer ces données à l'évaluation de l'efficacité des traitements, en complément de la prise en compte de variables biomédicales (comme la réponse tumorale, la durée de survie et la toxicité), permet d'améliorer le choix de traitements et la prise en charge des patients.

Cette Journée scientifique est l'occasion d'esquisser un état des lieux des recherches sur cancer et qualité de vie en France, de discuter de leurs enjeux dans la pratique clinique et en santé publique, de présenter certains des débats actuels sur ce thème dans la littérature internationale ainsi que des résultats de recherches récentes financées par l'INCa.

L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé pose d'abord un certain nombre de questions épistémologiques et méthodologiques, relatives aux concepts et aux modèles théoriques impliqués dans les instruments de mesure comme ceux actuellement employés en cancérologie. Comment par exemple cerner ou tenir compte des processus dynamiques d'ajustement des normes de référence des patients dans leurs réponses aux questionnaires ? Par ailleurs l'usage de la qualité de vie comme critère de jugement dans les essais cliniques peut être mis en regard du recours à d'autres critères principaux de jugement, comme la survie sans progression. De même, les travaux de recherche et les études de qualité de vie en cancérologie posent la question des conditions du « transfert » potentiel de leurs résultats dans la pratique clinique, au bénéfice des patients.

Les différents usages des mesures de la qualité de vie en cancérologie, notamment en pratique clinique de routine (recommandations), en recherche clinique et dans les évaluations médico-économiques (des médicaments) en santé publique, méritent également d'être convoqués et confrontés pour éclairer leur valeur d'outil d'aide à la décision. Ces questions peuvent être illustrées à travers les résultats d'études sur la qualité de vie dans différentes pathologies cancéreuses (entre autres, gliomes malins, cancer de la prostate, cancers digestifs, cancer du sein).

Un éclairage particulier sera apporté au suivi après les traitements et à long terme de la qualité de vie dans ses dimensions socio-économiques et psychologiques et des conditions de vie des anciens patients.

Norbert AMSELLEM
Sociologue
Coordinateur SHS
Institut National du Cancer

RÉSUMÉ

Évaluation de la qualité de vie des personnes atteintes de cancer : Bilan et perspectives

L'émergence du concept de qualité de vie (QV) dans le champ de la santé et plus particulièrement en oncologie est relativement récente. Si le concept est ancien, plusieurs raisons sont évoquées pour expliquer cet intérêt grandissant.

Les motivations qui peuvent conduire des chercheurs en épidémiologie ou en sciences sociales à investir ce thème reposent sur le constat que la recherche en épidémiologie clinique s'attache, en amont, sur la base de l'observation, à l'élaboration d'hypothèses concernant le rôle de facteurs isolés dans l'apparition ou non de manifestations pathologiques, et, en aval, à l'évaluation des stratégies de soins (thérapeutiques, organisationnelles) que nous proposons. En amont de la révélation des phénomènes morbides, de nombreux facteurs sont classiquement étudiés : génétiques, biologiques, physiques, environnementaux. De nombreuses équipes ont largement contribué à l'amélioration de la connaissance et de la compréhension des mécanismes complexes de constitution de ces phénomènes. Pour autant, Evans (Evans RG, 1994) souligne que la théorie biomédicale « classique » des déterminants des états de santé ne permet qu'une compréhension partielle et même parfois erronée de l'état de santé d'une population donnée. A ce titre, l'environnement social extérieur aux systèmes de soins exerce des effets probablement majeurs sur la santé des populations, mais d'autres déterminants peuvent être évoqués au rang desquels la QV liée à la santé ou santé perçue. En aval de la révélation des phénomènes morbides, les stratégies de soins que nous proposons sont elles-aussi directement impliquées dans les variations d'états de santé constatées. Il convient donc d'évaluer leur impact. Cette évaluation ne peut être limitée aux seuls critères d'efficacité clinique et doit prendre en compte autant que de besoin des critères comme la QV, la santé perçue.

Si de nombreuses données sont aujourd'hui disponibles, il n'en reste pas moins vrai que dans le champ de la QV il apparaît nécessaire de relancer le débat autour d'une réflexion sur les fondements conceptuels d'une telle approche. En effet la confusion autour du terme de QV tient essentiellement au fait que cette dénomination fut donnée à la fin des années 80 pour qualifier des mesures d'état de santé appréhendant le plus souvent le champ fonctionnel subjectif, sous-entendant que ces mesures devaient aussi nous donner des indications sur l'impact de la maladie sur la qualité de la vie. Dans le champ opérationnel de la mesure, le processus de mesure s'appuie nécessairement sur des hypothèses portant sur la nature des théories mobilisées.

Ces hypothèses ne sont pas toujours clairement formulées¹. En pratique, elles sont le plus souvent implicites et les théories sont parfois ambivalentes renvoyant à des champs disciplinaires différents, source de confusion : individualisme méthodologique, fonctionnalisme psychologique, théorie des besoins ou encore théorie de l'utilité. Une autre approche insiste sur le caractère fondamentalement empirique de la QV ; les patients percevraient leur bien-être ou leur QV dans sa globalité avant d'en percevoir des aspects constitutifs. Cette vision d'une prise en compte effective du point de vue des patients a conduit au développement et l'adoption de nouveaux instruments de mesure, alors même que de très nombreux outils étaient déjà disponibles, compliquant encore le choix des utilisateurs. Par ailleurs l'ensemble des débats actuels a toujours figé la réflexion sur une vision statique de la QV, alors même que l'être humain est une entité dynamique dont les attentes, les besoins varient en fonction du temps et des processus d'adaptation individuelle rarement décrits et pris en compte².

La clarification et l'analyse critique de la juxtaposition de ces cadres conceptuels sont bien évidemment indispensables tant du point de vue du progrès des connaissances que de celui de l'analyse des enjeux éthiques de leur mise en œuvre. Cependant d'autres réflexions doivent être menées sur les usages et les limites de cette approche ainsi que sur les contraintes métriques (normes).

¹ Leplège A, Hunt S. The problem of quality of life in medicine. JAMA. 1997 Jul 2;278(1):47-50.

² Albrecht GL, Devlieger PJ. The disability paradox: high quality of life against all odds. Soc Sci Med 1999; 48: 977-988.

RÉSUMÉ

Survie sans progression vs Qualité de vie comme critères de jugement dans les essais cliniques en cancérologie : intérêts et limites actuels

Il a été distingué deux typologies de critères de jugement pour les essais cliniques (Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001 ; 69:89). Les **Critères cliniques** reflétant ce que le patient perçoit, d'une fonction ou d'une survie et les **Marqueurs biologiques** qui sont une mesure quantitative et évaluée comme un indicateur des fonctions biologiques normales, du processus pathogénique ou de la réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.

En cancérologie, la **survie globale (SG)** est considérée comme le critère de jugement de référence pour évaluer un nouveau traitement dans un essai clinique. La **qualité de vie relative à la santé (QdV)** en tant que critère clinique est considérée comme 2nd critère de jugement principal par l'American Society of Clinical Oncology et la Food and Drug Administration en l'absence d'effet sur la SG (Beitz J, et al. Quality-of-life end points in cancer clinical trials: the U.S. Food and Drug Administration perspective. J Natl Cancer Inst Monogr 1996;(20):7-9).

Cependant des freins conceptuels (définition, évaluation subjective par le patient) et méthodologiques (sens clinique d'un changement, données longitudinales, nature multidimensionnelle, données manquantes etc.) limitent non seulement son évaluation mais également l'utilisation des résultats pour l'aide à la décision. De fait les cliniciens, en cancérologie, sont réticents à changer les pratiques à partir des résultats de QdV issus de ces essais. La complexité des analyses de QdV et leurs interprétations ne sont pas étrangères à cet « échec ».

Une recherche méthodologique, multidisciplinaire dédiée à l'évaluation de QdV en cancérologie s'est développée pour répondre à ces enjeux.

Ces recherches ont pour objectif de promouvoir la QdV comme un critère de jugement décisionnaire en cancérologie et de répondre à 3 pré-requis (Lipscomb J, et al. Cancer outcomes research. J Natl Cancer Inst Monogr 2004;(33):178-197) :

- Être scientifiquement construit, valide, techniquement applicable et participer de façon pertinente à la décision finale.
- Qu'il y ait une évidence démontrée concernant l'effet de l'intervention, de la thérapeutique sur la QdV. Elle doit être accompagnée d'une compréhension analytique de la relation causale avec les critères intermédiaires (Progression, récurrences, réponses, toxicités) et finaux (SG).
- Que la transcription des résultats soit aisée, compréhensible et utile pour le clinicien et les décideurs.

Un autre pré-requis est que la QdV, au même titre que la progression, la réponse ou le décès, puisse être utile au « niveau individuel » c'est-à-dire dans la pratique quotidienne de prise en charge oncologique.

Compte tenu de ces limites conscientisées, les oncologues font davantage confiance à des résultats d'essais démontrant un bénéfice pour des marqueurs biologiques tel que la **survie sans progression** (intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de 1^{ère} progression ou de décès). En outre, avoir recours à un critère mesurable plus précocement (critère intermédiaire) permet de réduire la durée,

le nombre de patients et/ou le coût des études. Bien qu'à priori objectif, de façon inhérente la survie progression n'est pas un critère clinique (Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001 ; 69:89). De fait il est requis de s'assurer de son impact sur les critères cliniques que sont la SG ou la QdV. En effet quels seraient les bénéfices pour le patient d'un traitement améliorant la SSP sans amélioration de la SG et ou de la QdV ? Ainsi pour utiliser licitement la SSP comme critère de jugement principal dans un essai il faut préalablement démontrer méthodologiquement qu'il est substitutif de la SG pour une localisation dans une situation de prise en charge précise (adjuvant, métastatique) et pour une classe thérapeutique donnée (chimiothérapie). Peu de critères ont été validés en tant que critères substitutifs de la SG en cancérologie (Methy N, et al. Validation of surrogate end points in digestive oncology. Bull Cancer. 2009 May;96(5):591-5).

Actuellement la SSP est utilisée comme critère de jugement principal des essais en situation avancée bien que la validité n'est pas été démontrée pour la localisation et ou les classes thérapeutiques évaluées (biothérapie, immunothérapie). De fait se pose la problématique de prises en charge érigées en standard n'ayant démontré qu'un bénéfice théorique de type mécanistique (l'évolution tumorale) sans gain avéré de SG ou de QdV.

En outre les qualités scientifiques intrinsèques de la SSP sont remises en causes (Fleming T et al. Issues in Using Progression-Free Survival When Evaluating Oncology Products J Clin Oncol, 2009, 27:2874-2880). A l'instar de la QdV, la progression et la SSP présentent des limites méthodologiques analogues (concept, définitions, données manquantes, analyses longitudinales etc..) moins conscientisées. Actuellement il n'existe pas de définition robuste et consensuelle de la progression et en corollaire de la SSP.

A titre d'exemple les problèmes méthodologiques suivants peuvent être évoqués :

- Quelle mesure tumorale de référence doit être retenue pour qualifier la progression durant le suivi : la taille tumorale avant traitement ou la meilleure réponse sous traitement ? La multiplication des lignes de chimiothérapie complexifie également cette problématique.
- Quelles progressions doivent être prises en compte pour qualifier la progression : la progression clinique et ou sur imagerie en utilisant les critères RECIST (CT scan) et ou la progression des marqueurs tumoraux voir les taux de cellules tumorales circulantes ?
- Faut il une relecture centralisée et ou sur sites des progressions et réponses? La qualification de la progression sur imagerie demeure au final subjective avec une perception bien souvent différente du clinicien et de l'imagiste. Ces dernières sont elles-mêmes différentes d'un calcul purement mathématiquement.
- Quelles sont les intervalles de temps requis pour évaluer la progression : toutes les 4 ou 8 semaines ? Cet intervalle de temps est primordial car il peut engendrer un biais différentiel dans l'estimation de la SSP (Panageas K et al. When You Look Matters: The Effect of Assessment Schedule on Progression-Free Survival. J Natl Cancer Inst 2007;99: 428 - 32). La SSP est, du fait du design des essais, systématiquement surestimée ; puisque le vrai temps de progression se situe dans l'intervalle de deux évaluations à temps fixe. En sus, du fait de signes cliniques évocateurs (douleur, fatigue), la tentation légitime d'avancer l'évaluation pour diagnostiquer la progression peut engendrer un biais différentiel.
- Les méthodes statistiques usuellement utilisées (Kaplan-Meier) pour évaluer la SSP ne sont pas optimales puisqu'elles ne prennent pas en compte les risques compétitifs et les censures par intervalle.
- Quand la SSP est substitutive, la plus petite différence de SSP à observer pour espérer observer un gain cliniquement pertinent n'est pas établie consensuellement.

Aussi la SSP est critère composite induisant la problématique de l'hétérogénéité des définitions des événements pris en compte et de leurs évaluations. Ceci compromet la validité de la comparaison des résultats inter-essais (Mathoulin-Pelissier S, et al. Survival endpoint reporting in randomized cancer clinical trials: a review in major journals. J Clin Oncol. 2008 Aug 1;26(22):3721-6). Finalement ce sont les notions de fiabilité et de reproductibilité de la SSP qui doivent être questionnées.

Dans ce contexte la QdV constitue un critère de jugement alternatif pertinent et disponible pour s'assurer de l'intérêt du traitement pour le patient et le système de santé.

RÉSUMÉ

Concept et mesure de la qualité de vie au cours des gliomes malins : Déterminants individuels, évolution et participation des troubles anxio-dépressifs et cognitifs à la mesure de QDV

Contexte scientifique

Le questionnaire de qualité de vie (QDV) le plus utilisé est le QLQ C-30 de l'EORTC associé à un module spécifique selon la localisation tumorale, soit en neuro-oncologie le BM 20 (Brain Module). Ce questionnaire est utile pour mesurer les effets de nouveaux traitements sur les symptômes secondaires à la maladie ou aux traitements. Par contre, il ne montre pas de qualité discriminante pour évaluer différents types de prises en charge qui ne sont pas directement centrées sur la réduction des symptômes ou de la tumeur (soins de support) ou bien pour mettre en évidence, y compris au cours des recherches biomédicales, un effet sur la QDV globale.

Plusieurs hypothèses sont proposées dans la littérature pour expliquer la stabilité des scores de QDV au cours des maladies cancéreuses dont le « Response shift » (changement des référentiels internes qu'utilise un individu pour évaluer sa QDV). Cette étude a pour objet de mettre en lumière les déterminants de la réponse à l'item 30 du QLQ C-30 qui évalue la QDV globale à l'aide des réponses au même moment du questionnaire de QDV individuelle SEIQoL-DW. Le SEIQoL-DW est conçu pour être utilisé sans faire référence à l'état de santé ce qui pourrait être une source d'information non négligeable sur les critères avec lesquels les patients atteints de gliomes malins évaluent et quantifient la notion très globale de QDV. Le then-test avec le QLQ C-30 nous permettra de mesurer l'évolution des scores de QDV en mettant en évidence et en quantifiant le phénomène de response shift.

Objectif principal.

Identification des déterminants de la réponse à l'item n°30 du QLQ C-30

Objectifs secondaires.

- Mise en évidence du response shift dans entre deux passations du questionnaire QLQ C-30 en utilisant la méthode du then-test.
- Evaluation du poids des symptômes dépressifs et anxieux ainsi que des troubles cognitifs dans les réponses aux QLQ C-30.

Patients et Méthode

Il s'agit d'une étude épidémiologique, prospective et monocentrique à visée exploratoire.

Les patients atteints d'un glioblastome histologiquement confirmé seront recrutés pendant leur traitement de chimiothérapie à l'hôpital de jour du service de neurologie du Pr. Delattre, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière après avoir été informés des tenants et aboutissants de l'étude (note d'information). L'évaluation comprend :

- La QDV : QLQ C-30 et le SEIQoL-DW.

- Les troubles dépressifs et anxieux : l'HADS.
- la mémoire épisodique verbale : Grober & Buschke, 2 versions A et B (à alterner aux 2 passations).
- Les fonctions exécutives : BREF (Batterie Rapide d'Evaluation Frontale).
- Les capacités attentionnelles : Trail Making Test A & B

Les patients seront réévalués à distance de la première passation avec les mêmes questionnaires auxquels sera ajouté un autre formulaire du QLQ C-30 qu'ils rempliront comme ils pensent avoir répondu à la première évaluation (then-test). Les inclusions se poursuivront jusqu'à avoir au moins 50 patients retestés.

Résultats attendus

L'ajout au QLQ C-30, d'items reprenant les déterminants de l'item 30, s'ils sont identifiés, permettrait d'évaluer le bénéfice, en termes de QDV, des soins qui ne peuvent pas l'être avec la seule utilisation du QLQ C-30 (prise en charge soins de support), ce qui est un objectif fondamental en neuro-oncologie. La transférabilité de nos résultats à d'autres pathologies cancéreuses sera à évaluer dans une étude future.

RÉSUMÉ

Les données de qualité de vie dans l'évaluation des médicaments à la HAS

Après l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, la Commission de la transparence (CT) rattachée à la Haute Autorité de Santé (HAS) a notamment pour mission d'émettre un avis quant à leur inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux ou agréées aux collectivités : un Service Médical Rendu (intégrant l'Intérêt de Santé Publique), une Amélioration du Service Médical Rendu et une estimation de la population cible sont ainsi donnés pour chaque médicament évalué, au vu notamment des résultats des études fournis par les laboratoires et des données de la littérature. Il arrive que des études complémentaires (« études post-inscription ») soient demandées, dans le but de vérifier en vie réelle l'efficacité du médicament, ses conditions d'utilisation voire son impact sur le système de santé.

Depuis 2008, la CT a évalué 35 spécialités en cancérologie : 29 dossiers lors d'une inscription ou d'une extension d'indication et 6 dans le cadre d'un renouvellement d'inscription. Aucun dossier de réinscription n'incluait de données sur la qualité de vie des patients traités. Concernant les inscriptions ou extensions d'indication, sur les 29 dossiers examinés, 11 (38 %) comportaient des données de qualité de vie. Ce critère était toujours retenu comme critère secondaire dans les essais présentés. L'échelle EORTC QLQ-C30 a été la plus utilisée (7 cas), seule ou en association avec d'autres questionnaires. Les données sur la qualité de vie ont été prises en compte dans les avis de la CT, sauf dans 2 cas où l'essai avait été réalisé en ouvert. Cette prise en compte intervient dans l'évaluation du rapport efficacité / effets indésirables du médicament et de son Intérêt de Santé Publique (ISP), l'« impact sur la qualité de vie », un des critères de l'ISP, étant systématiquement apprécié au regard des données disponibles.

En parallèle, depuis 2002, 19 études post-inscription ont été demandées aux laboratoires sur des médicaments indiqués en cancérologie. Pour 8 d'entre elles (43 %), la demande portait seulement sur les conditions d'utilisation de ces spécialités. Pour les 9 autres (47 %), la demande comportait également un volet sur l'impact du traitement en termes de bénéfice clinique et parmi celles-ci, 3 spécifiaient un recueil des données de qualité de vie : les médicaments concernés étaient le pegfilgrastim (Neulasta®) dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique, le bevacizumab (Avastin®) dans le cancer colorectal métastatique et le géfitinib (Iressa®) dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Les deux premières études sont en cours de réalisation (la demande concernant le géfitinib étant plus récente) et des résultats préliminaires ont été déposés à la CT pour le bevacizumab. Dans les deux cas, le questionnaire utilisé a été l'EORTC QLQ-C30, associé à la SF-36 pour l'étude sur le pegfilgrastim.

Bien que les données de qualité de vie concernant les médicaments indiqués en cancérologie ne soient pas systématiquement incluses dans les dossiers soumis par les laboratoires, elles sont attendues et toujours prises en compte dans l'évaluation faite par la Commission de la transparence, en complément du critère de jugement principal. Concernant le suivi post-inscription, où dans près de la moitié des cas l'objectif de ces études est de décrire les conditions d'utilisation des médicaments concernés, les données en termes d'impact sur la qualité de vie des patients traités ne sont pas systématiquement demandées.

Laurent BEDENNE

Professeur hépatogastroentérologie – cancérologie
Centre Alexis Vautrin - Nancy
CHU Dijon - Hôpital le Bocage

RÉSUMÉ

L'étude de la qualité de vie en cancérologie digestive : un espoir pas encore comblé

En 2010 les résultats portant sur la QdV n'interviennent pas dans le choix des traitements de Référence ou les Options thérapeutiques dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Pourquoi ?

Avant tout parce qu'il n'y a pas de résultat exploitable.

Lorsque la notion de QdV est apparue dans les années 80, l'espoir a été d'en faire :

- un discriminant pour départager des traitements d'efficacité équivalente en survie et/ou en toxicité objective
- un élément de jugement si un traitement qui allonge la survie altère la QdV
- voire un substitutif de la survie, grâce auquel les essais deviendraient plus courts et moins exigeants en nombre de sujets.

Complexité et perplexité du clinicien face à l'évaluation de la QdV dans les essais

La FFCD a inclus des objectifs de QdV dans plusieurs essais randomisés, particulièrement depuis 2003 quand Franck Bonnetain en est devenu le méthodologiste-statisticien. Le premier fut en 1992 l'essai FFCD 9102, que j'ai coordonné. Il s'agissait de savoir si la radiochimiothérapie (RCT) pouvait être utilisée seule ou devait être associée à la chirurgie dans les cancers de l'œsophage localement évolués. Les patients étaient tirés au sort entre intensification de la RCT et chirurgie après une RCT délivrée à dose préopératoire. Les résultats furent identiques en terme de survie (Bedenne et al J Clin Oncol 2007 ;25 :1160-8). L'étude de la QdV, un des critères de jugement secondaires de l'essai, semblait devoir être instructif compte tenu de la différence des thérapeutiques en lourdeur et morbidité. Or, on n'a pas objectivé de différence en étude longitudinale sur la durée du suivi ; la seule différence significative, en faveur du bras RCT, était notée lors du premier suivi, correspondant à la période postopératoire du bras chirurgie (Bonnetain F et al, Ann Oncol 2006 ;17 :827-34).

Un autre essai (FFCD 9803) a comparé trois chimiothérapies (CT) d'intensité et toxicité variables en première ligne dans les cancers gastriques métastatiques : LV5FU2, 5FU-cisplatine et folfiri. S'agissant d'un essai de phase II randomisé il n'a pas été fait de comparaison de survie entre les bras. Cependant, le pourcentage de patients dont la QdV était améliorée ou stable à 6 mois était le plus élevé dans le bras folfiri avec 18 % contre 11 % avec le LV5FU2 (Bonnetain F et al, Gastroenterol Clin Biol 2005 ;29 :1113-24). Malgré son association avec une survie médiane prometteuse, le folfiri n'a pas été considéré comme une CT acceptable dans le RBU (Règles de Bon Usage).

Dans l'essai SHARP, qui a établi la supériorité du sorafenib sur le placebo dans le CHC évolué, il existait deux critères principaux : la survie globale, dont la médiane passait de 7,9 mois (placebo) à 10,7 mois (sorafenib) ($p < 0,001$) et le temps jusqu'à progression symptomatique, définie comme la baisse de plus de 4 points du score de QdV FHSI8 (FACT Hepatobiliary Symptom Index), qui n'était pas différent, avec 4,9 mois (placebo) contre 4,1 mois (sorafenib) ($p = 0,77$) (Llovet et al N Engl J Med 2008 ;359 :378-90). Cette discordance entre les deux critères principaux, interprétée comme résultant de la prise en compte des effets secondaires du sorafenib et/ou de l'évolution de la cirrhose, n'a pas eu de conséquence sur la conclusion de l'essai. C'était pourtant l'occasion de tempérer l'enthousiasme

envers le sorafenib, dont les effets secondaires ont été minimisés au départ et sont actuellement reconnus en pratique clinique.

Inversement, le cetuximab, anticorps anti récepteur de l'EGF, est connu pour entraîner des effets secondaires importants, notamment des éruptions acnéiformes, dont on peut penser qu'elles soient invalidantes dans la vie courante. En deuxième ligne dans le cancer colorectal métastatique l'ajout de cetuximab à l'irinotecan augmente de moitié le taux d'effets indésirables graves (62 % contre 43 %, dont éruptions acnéiformes 8,2 *versus* 0,2 %, diarrhée 28,5 *versus* 15,7 %, asthénie 7,7 *versus* 3,3 %) ; or, l'étude conclut à un « meilleur maintien de la QdV », évaluée par l'auto-questionnaire QLQ C30, dans le groupe ayant reçu du cetuximab (Sobrero *et al*, J Clin Oncol 2008 ;26 :2311). Cette formulation est ambiguë, car si la courbe des scores de QdV globale avec le cetuximab est un peu au dessus de celle du bras sans cetuximab, il n'y a pas d'amélioration de la QdV. Et dans l'analyse des composantes de la QdV globale, plusieurs paramètres sont améliorés mais moins que dans le bras sans cetuximab (asthénie, diarrhée), et pour la douleur on note une aggravation initiale dans le bras cetuximab. Paradoxalement pour un traitement entraînant des éruptions parfois impressionnantes, il n'y avait pas de différence dans le comportement social (*social functioning*). Par ailleurs l'observance du questionnaire n'était que de 56 % à 3 mois.

Un autre essai, en première ligne, étudiant aussi l'irinotecan avec ou sans cetuximab, rapporté à l'ESMO 2009 (étude CRYSTAL ; abstr 6.079) conclut à l'absence d'effet délétère sur la QdV malgré la toxicité cutanée. Est-ce un résultat paradoxal que l'on doit prendre en compte, ou un manque de sensibilité de l'étude de la QdV ou encore une manipulation favorisée par la multidimensionnalité de la QdV ? La concordance des deux essais sur ce point ferait plutôt pencher en faveur de la première hypothèse, mais les essais et leur analyse ont été conduits par le laboratoire fabriquant le cetuximab.

Ces quelques exemples illustrent pourquoi les cliniciens sont réticents à prendre en compte les données de QdV dans l'évaluation d'un traitement et pour baser dessus des changements de stratégie qui vont retentir sur les contraintes imposées aux patients et sur le coût des soins (environ 3000 €/mois de traitement pour les thérapies ciblées).

Les questionnements sur la méthode peuvent être résumés ainsi :

- multiplicité et complexité des échelles, comparées à la simplicité de la survie globale
- incertitude sur le fait que les questionnaires multidimensionnels sont supérieurs à l'évaluation OMS de l'état général
- temps nécessaire à la présentation et l'explication des questionnaires
- caractère subjectif de la notion de QdV, et quelle différence avec l'état de santé (deux échelles différentes dans le QLQ C30)
- variabilité dans le temps de la valeur de référence pour le patient avec l'évolution de la maladie ; le malade devient de moins en moins exigeant vis-à-vis de la QdV
- fort pourcentage de données manquantes, impossibles à récupérer secondairement : à partir de quand l'étude de QdV est-elle sans intérêt ? (dans les critères de qualité d'une étude, on n'accepte pas plus de 5 %)

Ma conclusion en tant que clinicien chercheur est que l'étude de la QdV relève encore de la recherche méthodologique et doit se faire en parallèle des critères « durs » comme la survie et la toxicité. Il ne me paraît pas justifié actuellement de faire de la QdV un critère de jugement principal, seul ou sous forme composite, au risque de rendre un essai ininterprétable ou d'affaiblir considérablement son impact.

Malgré ces réserves, je crois en l'avenir de l'étude de la QdV, mais son avènement n'est pas aussi proche qu'on aurait pu le penser il y a 15 ans. La recherche méthodologique et la simplification de la présentation des résultats sont les tâches auxquelles doivent s'atteler les chercheurs en QdV, notamment au sein de la plateforme de QdV de l'interrégion Est. La FFCD est toujours partante pour aider cette recherche.

RÉSUMÉ

Assessment of quality of life and social difficulties patients in clinical practice (L'évaluation de la qualité de vie et des difficultés sociales des patients en pratique clinique)

Implementing quality of life and social difficulties assessment into routine cancer care requires:

1. easy to use methods of administering the assessment,
2. valid and reliable questionnaires,
3. guidance for staff on clinical utility of the questionnaires,
4. trained staff to undertake the assessment and
5. good information and referral pathways for intervention.

This presentation will provide a brief overview of the basic requirements for introducing patient centred assessment, using the assessment of social difficulties as a worked example.

In Leeds we have used touchscreen technology for administration, developed a specific questionnaire for social difficulties assessment - the Social Difficulties Inventory (SDI-21), produced guidance for staff on scoring and intervention and are undertaking studies to evaluate the intervention. The programme of work leading to this will be described.

Fabio EFFICACE

Chairman

Working Party on Quality of Life Chief, Health Outcomes Research Unit Italian

Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell'Adulto (GIMEMA), Roma

RÉSUMÉ

The value of patient's self-reported quality of life parameters as prognostic factors for clinical endpoints: challenges and recent findings

The use of patient's self-reported quality of life (QOL) parameters has various uses in oncology. Traditionally QOL has been used as an outcome measure in cancer clinical trials in order to provide a better picture of the overall treatment effectiveness. However, more recently a number of studies have also investigated the potential prognostic value of QOL parameters and/or indices for predicting clinical endpoints. Recent evidence, for example, has shown that QOL parameters are independent prognostic factors for overall survival in advanced disease cancer patients. In general, the studies in this area have used different QOL questionnaires, for example, the Functional Living Index-Cancer (FLIC), the Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) and many have also used the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire-Core30 (EORTC QLQ-C30).

Whilst the use of different QoL measures has hindered outcomes comparisons, they do provide complementary evidence of the strong and important association between QOL parameters and survival. QOL prognostic factor analyses have been carried out on several different cancer populations including colorectal, lung, melanoma, myeloma, prostate and breast, highlighting the important value of QOL outcomes in predicting survival. Nevertheless, the reason for this association is not yet entirely clear and deserves further investigation. This presentation will provide an overview of recent findings in this field providing ideas on the possible underlying mechanisms of this close association between patient-reported evaluation and clinical outcomes (i.e. survival). The talk will also focus on the statistical and methodological challenges when interpreting results and will briefly present an ongoing international observational study in this area by the GIMEMA and the EORTC Quality of Life Group.

RÉSUMÉ

Qualité de vie et approche utilité/préférence

Dans la mesure où les échelles psychométriques se bornent à demander aux patients de cocher des espaces blancs sans leur reconnaître le droit d'assigner une signification aux faits, il s'agit beaucoup plus d'indicateurs cliniques de santé que d'indicateurs de qualité de vie. Aucun score global n'est établi (QLQ-C30, SF-36). Lorsqu'il est calculé (Indice de Barthel, score de Karnosky), la nature ordinale de la mesure interdit son emploi dans le cadre des analyses économiques de type coût-efficacité. Or l'économiste a besoin de résultats globaux. Il lui faut disposer d'une commune mesure pour comparer les effets des choix les plus en amont du système de santé ; ceux qui portent sur des techniques et des équipements utilisables par des populations. Dès lors qu'il s'agit d'un problème d'allocation de ressources, il devient logique de dégager ces coefficients en interrogeant les représentants du grand public qui sont, en dernier ressort, les financeurs du système à travers l'impôt et les cotisations sociales.

Dégager les préférences du citoyen, revient à lui présenter plusieurs états de santé en lui demandant de les hiérarchiser, ce qui revient à évaluer leur désirabilité relative. Pour atteindre cet objectif, on s'efforce de créer des situations « de tension mentale » où la personne interrogée se voit obligé, soit de se situer entre deux propositions verbales opposées, soit de procéder à un choix entre deux éventualités. Dans le premier cas, les personnes interrogées notent le palier de l'échelle qui leur paraît rendre compte de la manière la plus adéquate de l'intensité de leurs réactions par rapport au phénomène étudié : c'est l'approche psychométrique de l'évaluation des préférences individuelles. Dans le second cas, on confronte les individus à des situations hypothétiques (prises deux à deux) dont aucune n'est pleinement satisfaisante, mais entre lesquelles un arbitrage doit être fait. Cette tension entre les contraires, crée une situation angoissante forte qui oblige les sujets à s'interroger en profondeur sur la nature et l'importance relative des enjeux. C'est la méthode de révélation des préférences, privilégiée par les économistes. . Trois outils de mesure sont utilisables : l'échelle visuelle analogique (EVA), la technique du pari type (Standard Gamble), la méthode des temps psychologiquement équivalents (Time trade of). Dans les trois cas, il y a formulation d'un jugement synthétique qui intègre l'intensité des altérations de qualité de vie, sans leur attribuer des notes spécifiques.

Le tableau des altérations de qualité de vie envisagées dans leur globalité est scoré sur une échelle comprise entre 0 et 1 (approche holistique en termes de stéréotypes) ou noté à l'aide coefficients de qualité de vie prédéterminés associés aux états de santé traversés décrits dans le cadre des systèmes de classification multi-attributs utilisés (HUI Mark 1, Mark 2 et Mark 3 et 15-D, QWB et EuroQoL 5-D). Ces pondérations sont autant de facteurs d'ajustement de la quantité de vie en fonction de sa qualité. Le produit des années ou fractions d'années passées dans un état de santé donné et du coefficient de qualité de vie correspondant transforme le temps passé en mauvaise santé en fractions équivalentes d'années de bonne santé. Si la même opération est reconduite dans le temps pour les différents stades d'évolution de la maladie, on obtient d'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie (EVAQ ou QALY's).

La procédure est beaucoup moins anodine qu'il n'y paraît, puisqu'elle implique une spécification tout à fait particulière des préférences individuelles. Elle suppose : l'indépendance respective des deux arguments de la fonction d'utilité, longévité et qualité, la constance dans le temps du coefficient de la qualité de vie, l'absence d'attraction ou de répulsion vis-à-vis du risque. Sous ces conditions, le gain d'utilité pour un niveau donné de qualité de vie est proportionnel au nombre d'années restant à vivre.

Pour disposer d'un critère au regard duquel l'impact du traitement ou les mérites respectifs de deux traitements alternatifs peuvent être comparés, il suffit de diviser le coût du traitement par le résultat en QALY's. C'est le principe des études coût-utilité. Bien entendu, numérateur et dénominateur sont actualisés puisque deux effets de santé identiques ou deux dépenses d'un même montant n'ont pas la même valeur dès lors qu'ils surviennent à un moment différent du temps. Deux types de situation sont à distinguer : ou bien les technologies peuvent être mises œuvre simultanément et en toute indépendance dans des domaines médicaux distincts, ou bien les technologies sont mutuellement exclusives dans le cas d'une même indication. Dans la première hypothèse, l'algorithme de décision consiste à hiérarchiser les projets en fonction de leur rapport coût-performances moyen jusqu'à épuisement de la contrainte budgétaire. On conduit dans le second cas, c'est-à-dire lorsque les technologies sont incompatibles, à scinder la stratégie de recherche en deux opérations successives. La première étape consiste à isoler parmi toutes les stratégies envisageables, un ensemble de stratégies efficientes sur la base du principe de dominance (recherche de l'efficacité productive : faire mieux avec autant ou faire autant avec moins). Dans un second stade, la société choisit, parmi toutes les stratégies efficientes, celle qui lui paraît la meilleure en arrêtant le montant des efforts socialement acceptables au regard des résultats obtenus (recherche de l'efficacité allocative : quels soins produire, pour qui et comment ?).

Jean-Pierre DAURES*

Professeur d'Économie

Laboratoire de biostatistique et épidémiologie, EA 2415, Université de Montpellier, CHU de Nîmes

*en collaboration avec Mattea ORSINI et Tu PHUNG THI THANH.

RÉSUMÉ

Évaluation de la qualité de vie des patients traités pour un cancer de la prostate

Problématique : Estimer l'utilité attendue des patients ayant un cancer de la prostate à partir des 7 questionnaires validés de mesures de qualité de vie liée à la santé.

Population : Patients ayant un diagnostic de cancer de la prostate incident ou récidive, avec le mode de traitement adapté et un suivi d'une année.

Équipe participante : 4 cabinets privés, 2 structures PSPH.

Taille de la population : 300 patients, taille calculée par estimation de l'utilité moyenne d'après la littérature à 0.65 avec une erreur absolue de 5 % et un risque de première espèce de 5 %.

Durée d'inclusion : 2 ans (début en mars 2008).

Nombre de visites : 4 (avant le traitement, 2 mois après, 6 mois après, 1 an après), avec une estimation de l'utilité attendue et de la qualité de vie pour chacune d'entre elles, en plus des variables médicales.

Méthodologie : Après avoir construit et testé un logiciel de mesure de l'utilité par le Standard Gamble, passage à toutes les visites du Standard Gamble et des 6 questionnaires de qualité de vie et de l'euroqol EQ-5D en plus du questionnaire médico-administratif rempli à l'inclusion.

Résultats : 320 patients inclus, répartis dans 10 groupes de traitement définis par les urologues et cancérologues. Les groupes les plus fournis concernent : la prostatectomie par cœlioscopie, la radiothérapie avec traitement hormonal, la radiothérapie, la prostatectomie par laparoscopie et la curiethérapie. A T0 nous avons recueilli 272 Standard Gamble et 253 x 7 questionnaires. A T2 nous avons recueilli 167 Standard Gamble et 211 x 7 questionnaires. A T6 nous avons recueilli 127 Standard Gamble et 142 x 7 questionnaires.

A T6 et à T12 un nombre non négligeable de patients n'ont pas atteint le recul nécessaire donc nous présenterons les résultats généraux en analyse descriptive par groupe à T0, T2 et T6 ainsi que les comparaisons multiples effets groupes à T0 et T2.

Nous présenterons aussi les premières modélisations permettant d'obtenir l'utilité attendue mesurée par le Standard Gamble à partir des questionnaires de qualité de vie (hors euroqol EQ-5D) à T0 et nous comparerons ces résultats à ceux obtenus par l'euroqol EQ-5D (version française).

Travaux prévus : Modélisation temporelle de l'utilité en fonction des questionnaires de qualité de vie par groupes et analyse des concordances avec l'euroqol EQ-5D. Modélisation globale par arbre de décision de l'utilité des différentes trajectoires des patients, avec pour horizon temporel la vie, à partir des traitements des cas incidents et des traitements des récidives.

RÉSUMÉ

La qualité de vie des patients atteints de cancer à deux ans du diagnostic : une analyse secondaire des données de l'enquête ALD-Cancer (DREES-INSERM) dans 3 localisations : sein, prostate, côlon-rectum

Dans le cadre du volet Recherche du « Plan Cancer », une enquête statistique de grande ampleur a été confiée à la DREES dont l'objectif était de décrire et d'analyser les conditions de vie et la qualité de vie des personnes atteintes de cancer en France.

Un des axes de travail de l'enquête était l'analyse de la qualité de vie des survivants du cancer, deux ans après le diagnostic. La 1^{ère} analyse réalisée sur l'ensemble des individus a montré que la qualité de vie mesurée par le questionnaire SF-36 ne dépendait pas de la localisation du cancer. Ce premier travail a par ailleurs établi que les caractéristiques cliniques influencent moins la qualité de vie physique que les caractéristiques sociodémographiques ; et que la qualité de vie physique est sensible à la localisation cancéreuse alors que la qualité de vie mentale ne l'est pas. Enfin, le ressenti des séquelles à 2 ans du diagnostic joue un rôle fondamental à la fois sur la composante physique et psychologique de la Qdv.

Face à ce constat, nous souhaitons analyser les déterminants de la qualité de vie pour 6 grandes catégories de cancer. Nous présentons dans un premier temps les résultats obtenus sur 3 localisations : sein, prostate et côlon.

Afin de palier l'absence de documentation des co-morbidités dans notre enquête, nous avons choisi d'utiliser comme variable dépendante de nos modèles la probabilité d'avoir un score de qualité de vie supérieur au 25^{ième} percentile de la population générale (ajustées sur l'âge et le sexe). Les modèles utilisés pour mener nos analyses sont des régressions logistiques multivariées.

L'étude des femmes atteintes d'un cancer du sein par classe d'âge (< 50 ans ; entre 50 et 65 ans et > 65 ans) montre le rôle prépondérant des séquelles sur les deux dimensions de la qualité de vie chez l'ensemble des femmes. On observe également que la maladie et ses traitements influencent la qualité de vie des femmes jeunes alors que seules des variables sociodémographiques affectent la qualité de vie des femmes âgées. L'analyse des hommes atteints de cancer de la prostate fait apparaître le rôle important de la maladie et de ses traitements en plus de celui, toujours présent des séquelles. On note chez cette population plutôt âgée l'importance du soutien affectif et moral et du soutien matériel sur la dimension psychologique de la qualité de vie. Enfin, l'analyse des personnes atteintes de cancer du colon-rectum ne montre aucune influence des traitements dans la qualité de vie, mais toujours un rôle majeur des séquelles sur cette qualité de vie, tant physique que mentale. On note en revanche une absence du rôle du genre dans la qualité de vie de cette pathologie où hommes et femmes sont concernés.

Ces premiers résultats, encore préliminaires soulèvent quelques questions, en particulier autour du lien entre les traitements du cancer et les séquelles que les individus éprouvent au sujet de leur maladie. Mais surtout, ils mettent l'accent sur le rôle prépondérant du ressenti de ces séquelles par les individus et la possibilité offerte au système de soin d'intervenir sur ce ressenti par le biais des consultations de suivi de la maladie. On peut même imaginer à l'intérieur de la consultation de fin de traitement, actuellement à l'étude dans le plan cancer II une place qui leur seraient spécifiquement consacré.

Professeur

Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, Registre des cancers du Bas-Rhin, EA 3430,
Université de Strasbourg et Centre régional de lutte contre le cancer Paul Strauss, Strasbourg

*en collaboration avec Delphine Klein, Edwige Lemoisson, Marc Puyraveau, Arlette Danzon, Véronique Dalstein, Astrid Pozet, Anne-Valérie Guizard, Michel Henry-Amar et Mariette Mercier

RÉSUMÉ

Qualité de vie et réinsertion des patientes considérées guéries d'un cancer du sein : étude comparative à partir de registres de population

Contexte : En France, le cancer du sein est à l'origine d'un tiers des décès par cancer, et le nombre de nouveaux cas a été estimé à près de 53 000 pour l'année 2010. Compte tenu du nombre croissant de femmes guéries de ce cancer, dont une proportion importante de femmes jeunes, et de la rareté des études sur l'impact de cette maladie sur la qualité de vie et la réinsertion à long terme, nous avons réalisé une étude en population générale à partir de trois registres français des cancers.

Objectif : L'objectif était d'étudier la qualité de vie et la réinsertion 5, 10 et 15 ans après le diagnostic de patientes considérées guéries d'un cancer du sein (cas) par comparaison à des sujets issus de la population générale (témoins).

Méthodes : Les cas ont été tirés au sort en 2005 à partir des fichiers de trois registres des cancers (Bas-Rhin, Calvados et Doubs). Trois périodes de diagnostic ont été étudiées : 1990, 1995 et 2000. Les témoins ont été tirés au sort sur les listes électorales, avec stratification sur la classe d'âge (≤ 54 , 55-64, 65-74, ≥ 75 ans) et l'habitat (urbain/rural). Cinq questionnaires ont été envoyés aux sujets : deux questionnaires de qualité de vie (EORTC QLQ-C30 et le SF-36), un questionnaire d'anxiété (Spielberger), un questionnaire de fatigue (MFI-20) et un questionnaire de conditions de vie. Une analyse de variance a été réalisée pour comparer la qualité de vie entre les cas et les témoins, ajustée sur les variables socio-démographiques significativement liées aux scores de qualité de vie. Une variable catégorielle à quatre niveaux a été utilisée pour classer les cas selon le délai (5, 10 et 15 ans) depuis le diagnostic et les témoins (niveau 0). Une analyse par régression logistique a permis de comparer les conditions de vie entre les cas et les témoins, après ajustement sur les variables de stratification et, pour certaines variables, sur le nombre de comorbidités et le revenu annuel du foyer.

Résultats : 652 cas et 1188 témoins ont participé à l'étude. Des différences statistiquement significatives apparaissent pour plusieurs échelles de qualité de vie entre les deux groupes. Une différence cliniquement (et statistiquement) significative, variant de 10 à 12,7 points sur une échelle de 100, a été mise en évidence entre les cas 5 ans après le diagnostic et les témoins pour les dimensions suivantes : activité physique ($P < 0,0001$), limitations dues à l'état physique ($P < 0,0001$), limitations dues à l'état psychique ($P < 0,0001$) et fatigue ($P < 0,0001$). Ces différences s'estompaient avec le temps pour pratiquement tous les indicateurs. Quinze ans après le diagnostic, la qualité de vie des cas rejoignait celle des sujets indemnes de cancer.

Pour les données de réinsertion, des disparités entre les départements ont été observées pour différents domaines : la situation était plus favorable dans le Bas-Rhin que dans le Doubs et le Calvados. En ce qui concerne la vie de couple, il n'y avait pas de différence significative entre les cas et les témoins quant à la fréquence de changement de la situation maritale (9,4 % vs 10,4 %). Une amélioration de la qualité de la relation a été observée chez les cas (21 % vs 13 %, OR = 1,79, p = 0,0002).

Pour l'activité professionnelle, les cas avaient plus fréquemment changé de profession que les témoins (32 % vs 25 %, OR = 1,47, p = 0,001). D'autre part, les cas rencontraient davantage de difficultés lors d'une demande de prêt financier que les témoins (56 % vs 9 %, OR = 14,45, p < 0,0001). Enfin, une demande d'aide psychologique a été plus fréquemment formulée par les cas (15 % vs 11 %, OR = 1,60, p = 0,003). Cependant, les différences entre cas et témoins se réduisaient 15 ans après le diagnostic.

Conclusion : La qualité de vie et les conditions de vie des patientes en rémission d'un cancer du sein sont, en général, différentes de celles des témoins de population non atteints de cette maladie. Les différences ont cependant tendance à se réduire au fur et à mesure que l'on s'éloigne du moment du diagnostic. Ces résultats attirent l'attention sur la nécessité de renforcer la prise en charge psychosociale de ces malades, particulièrement au cours des premières années suivant le diagnostic.

Diane BOINON*

Psychologue

Institut Gustave Roussy - Université Paris Descartes, Centre Henri Piéron

UFR Institut de Psychologie, Boulogne-Billancourt

*en collaboration avec Serge Sultan (Professeur psychologie, Université Paris V) et Sarah Dauchy (Psychiatre, Institut Gustave Roussy)

RÉSUMÉ

Vers une compréhension de la qualité de vie des femmes atteintes d'un cancer du sein : Régulation émotionnelle, partage social des émotions et adaptation psychologique au long cours

Les progrès de la médecine en cancérologie permettent aujourd'hui de guérir près de 80 % des cancers du sein chez la femme (taux de survie 5 ans après le diagnostic). Cette espérance de vie accrue se fait au prix de traitements parfois lourds et prolongés, dont les effets secondaires et les séquelles peuvent majorer le poids de la maladie. L'après-traitement, tant attendu, est souvent associé à une perturbation de la Qualité de Vie, avec des difficultés psychologiques, sociales et professionnelles chez 20 à 30 % des femmes. C'est également à ce stade qu'un déséquilibre s'observe entre la faiblesse des dispositifs de prise en charge psychologique, le moindre soutien des proches et l'augmentation des besoins d'étayage des patientes. Comprendre l'évolution et les prédicteurs psychologiques et sociaux de l'adaptation des patientes atteintes d'un cancer du sein en fin de traitement est nécessaire pour proposer des dispositifs de soin adaptés aux difficultés spécifiques rencontrées à cette étape mais aussi pour faciliter la réhabilitation sociale et la réinsertion professionnelle. Le rôle de l'environnement social dans la reconstruction identitaire du patient doit être mieux appréhendé, et en particulier l'impact qualitatif du soutien apporté par les proches.

Objectif : Il s'agit d'une étude ayant pour objectif de déterminer le rôle prédictif du partage social des émotions et du soutien social perçu sur l'adaptation psychologique à long terme des femmes traitées pour un premier cancer du sein. Nous présenterons au cours de notre communication du 1^{er} juin 2010 nos premiers résultats transversaux sur un échantillon de 83 patientes évalués dans le mois suivant l'annonce diagnostique.

Déroulement de l'étude : Une étude quantitative est actuellement réalisée auprès de 150 patientes et 150 proches désignés par les patientes comme personne susceptible de leur apporter un soutien. Des questionnaires sont remis aux participants à l'occasion des trois temps d'évaluation (dans le mois suivant l'annonce thérapeutique, dans le mois suivant la fin des traitements et après le premier contrôle). Ces questionnaires permettent d'évaluer la perception de la maladie, l'état émotionnel, la qualité de vie, le partage du vécu de la maladie avec l'entourage et la satisfaction par rapport au soutien apporté.

Une étude qualitative est également menée auprès de 30 patientes tirées au sort sur les 150 patientes incluses dans l'étude à partir d'entretiens de recherche (dans le mois suivant la fin des traitements et un an après la fin des traitements) avec la psychologue chargée de l'étude. Ces entretiens ont pour objectif de comprendre la perception subjective des effets du partage social des émotions sur l'état émotionnel

et les représentations associées au cancer mais aussi de décrire les facteurs subjectifs liés à l'ajustement à la maladie.

Résultats attendus : Cette recherche nous permettra de construire un modèle empiriquement argumenté de la spécificité et des conséquences des différents types de soutiens sociaux dans l'intégration du stress majeur qu'est le cancer. Elle débouchera sur des recommandations permettant de structurer, au niveau clinique, des interventions ciblées intéressant directement la relation dynamique patient-proche. Cette étude se déroule parallèlement à la mise en place d'actions thérapeutiques destinées aux proches graduellement mises en place à l'IGR ; les résultats vont nous permettre en particulier de progresser dans le contenu et l'évaluation des groupes d'aide aux proches. Ceux-ci visent à développer les ressources de soutien des proches et permettre que les « couples » patient-proche aient davantage de ressources et accroissent leur adaptation aux attentes et aux ressources de chacun.

L'Institut National du Cancer

Une agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie

L'Institut National du Cancer a été créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, dans le cadre du Plan cancer 2003-2007, pour coordonner les actions de lutte contre le cancer. Placé sous la tutelle des ministères chargés de la santé et de la recherche, il fédère l'ensemble des acteurs de la lutte contre le cancer en France autour d'une double ambition : contribuer à diminuer la mortalité par cancer en France et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer. Son programme de travail s'inscrit dans les axes du nouveau Plan cancer 2009-2013 : l'Institut participe au comité de pilotage en charge de la mise en œuvre du plan et en assure le suivi.

L'Institut National du Cancer agit pour :

- mieux prévenir les cancers ;
- diagnostiquer plus tôt les cancers ;
- garantir l'accès à des soins de grande qualité pour tous dans le respect du principe d'équité et rendre plus accessibles innovations et progrès ;
- apporter une information adaptée aux populations, aux patients et aux professionnels ;
- rechercher des moyens plus efficaces pour prévenir, diagnostiquer, traiter les cancers.

L'INCa exerce deux métiers de base :

- le développement d'expertises dans le domaine des cancers ;
- la programmation scientifique, l'évaluation et le financement de projets.

UNE AGENCE D'EXPERTISE

L'Institut National du Cancer est le référent en matière de pathologies cancéreuses au sein des entités publiques de l'État ou relevant de l'État. Il doit donc apporter son expertise en cancérologie tant aux administrations de l'État, aux caisses d'assurance maladie, qu'aux autres agences ou aux établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST).

L'INCa développe l'expertise à travers la production, la coproduction ou la participation à différents types de documents normatifs :

- expertises collectives ;
- conseils aux patients ;
- critères d'agrément ;
- textes réglementaires et circulaires administratives (ex : cahier des charges pour le dépistage organisé du cancer colorectal, dispositif réglementaire en matière d'autorisation des établissements de santé, circulaire relative aux réseaux régionaux de cancérologie).

UNE AGENCE D'OBJECTIFS ET DE MOYENS

En matière de programmation scientifique, de financement et d'évaluation de projets, l'INCa est l'agence d'objectifs et moyens dédiée à la cancérologie.

L'INCa consacre la moitié de ses crédits (environ 50 M€) à la recherche.

Il lance deux vagues d'appels à projets par an concernant certaines pathologies (formes précoces du cancer colorectal...), certains domaines (de la génomique à la qualité de vie des malades...), d'autres étant des appels à projets libres. Il reçoit plusieurs centaines de projets par an, et en sélectionne environ 30 %.

L'Institut lance aussi des appels à projet conjoints avec les grandes associations caritatives : en 2009 sur le PAIR prostate avec l'ARC et la Ligue nationale contre le cancer.

L'Institut gère, par ailleurs, pour le compte de la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), le « PHRC Cancer » (programme hospitalier de recherche clinique) soit 15 M€ sur crédits Assurance maladie. L'INCa évalue et sélectionne les projets dont le financement est assuré par la DHOS.

UN TRAVAIL EN PARTENARIAT

L'INCa travaille en partenariat avec les autres entités publiques et privées.

Il signe à ce titre des conventions et accords-cadres avec les autres institutions pour rassembler les compétences (méthodologie et expertise) autour de projets communs, tels que la publication de guides pour les médecins traitants et les patients ou l'accompagnement des progrès technologiques et organisationnels destinés à améliorer la qualité des prises en charge et de l'information.

L'Institut National du Cancer rassemble en son sein de très nombreux acteurs qui ont un rôle déterminant sur la décision des actions et dans leur mise en œuvre effective.

LES MISSIONS DE L'INSTITUT FIXEES PAR LA LOI DU 9 AOUT 2004

Juridiquement l'INCa est un groupement d'intérêt public (GIP) auquel la loi du 9 août 2004 a fixé huit missions :

- l'observation et l'évaluation de la lutte contre le cancer ;
- la définition de bonnes pratiques et des conditions nécessaires à la qualité de la prise en charge des malades ;
- l'information du public et des professionnels ;
- la réalisation de toute expertise sur les questions relatives à la cancérologie ;
- la participation à la formation des professionnels ;
- la mise en œuvre et le financement d'actions de recherche et de développement en cancérologie ;
- le développement d'actions communes entre opérateurs publics et privés ;
- la participation à des actions européennes et internationales.

Institut National du Cancer

52, avenue André Morizet

92513 Boulogne-Billancourt Cedex

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00 — Fax. : +33 (1) 41 10 50 20

www.e-cancer.fr

www.e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20