



Université
de Toulouse

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2021

THÈSE 2021 / TOU3 / 2087

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

MOLINES ELISA

Née le 09/08/1995 à Colombes (92)

**LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS
D'UN MÉLANOME ET TRAITÉS PAR IMMUNOTHÉRAPIE**

Date de soutenance :
Le 15 novembre 2021

Directrice de thèse : Mme COLACIOS Céline

JURY

Président : Professeur Bruno SEGUI
1er assesseur : Professeur Nicolas MEYER
2ème assesseur : Docteur Céline COLACIOS
3ème assesseur : Mme Candice BERTRAND
4ème assesseur : Docteur Véronique MOREAU-MALLET

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020**

Professeurs Emérites

| | |
|------------------|----------------------|
| Mme BARRE A. | Biologie Cellulaire |
| M. BENOIST H. | Immunologie |
| M. BERNADOU J. | Chimie Thérapeutique |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie |
| M. GAIRIN J.E. | Pharmacologie |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| M. ROUGE P. | Biologie Cellulaire |
| M. SALLES B. | Toxicologie |

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | |
|------------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M. | Immunologie |
| M. CESTAC P. | Pharmacie Clinique |
| M. CHATELUT E. | Pharmacologie |
| Mme DE MAS MANSAT V. | Hématologie |
| M. FAVRE G. | Biochimie |
| Mme GANDIA P. | Pharmacologie |
| M. PARINI A. | Physiologie |
| M. PASQUIER C. (Doyen) | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A. | Pharmacologie |
| Mme SALLERIN B. | Pharmacie Clinique |
| M. VALENTIN A. | Parasitologie |

Universitaires

| | |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme BERNARDES-GÉNISSON V. | Chimie thérapeutique |
| Mme BOUTET E. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COUDERC B. | Biochimie |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie |
| M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| Mme GIROD-FULLANA S. | Pharmacie Galénique |
| M. GUIARD B. | Pharmacologie |
| M. LETISSE F. | Chimie pharmaceutique |
| Mme MULLER-STAU MONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K. | Chimie analytique |
| M. SEGUI B. | Biologie Cellulaire |
| Mme SIXOU S. | Biochimie |
| M. SOUCHARD J-P. | Chimie analytique |
| Mme TABOULET F. | Droit Pharmaceutique |
| M. VERHAEGHE P. | Chimie Thérapeutique |

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

| | |
|--------------------------|----------------------|
| M. DELCOURT N. | Biochimie |
| Mme JUILLARD-CONDAT B. | Droit Pharmaceutique |
| M. PUISSET F. | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUCH L. | Pharmacie Clinique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C. | Pharmacie Clinique |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie |
| Mme THOMAS F. (*) | Pharmacologie |

Universitaires

| | |
|-----------------------------|---------------------------|
| Mme ARELLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H. | Parasitologie |
| M. BERGE M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C. (*) | Biophysique |
| M. BOUJILA J. (*) | Chimie analytique |
| M. BROUILLET F. | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C. | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS C. | Immunologie |
| Mme COSTE A. (*) | Parasitologie |
| Mme DERA EVE C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme ECHINARD-DOUIN V. | Physiologie |
| Mme EL GARAH F. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F. | Toxicologie |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A. | Toxicologie |
| Mme GADEA A. | Pharmacognosie |
| Mme HALOVA-LAJOIE B. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS E. | Pharmacologie |
| Mme LAJOIE-MAZENC I. | Biochimie |
| Mme LEFEVRE L. | Physiologie |
| Mme LE LAMER A-C. | Pharmacognosie |
| M. LE NAOUR A. | Toxicologie |
| M. LEMARIE A. | Biochimie |
| M. MARTI G. | Pharmacognosie |
| Mme MONFERRAN S. | Biochimie |
| M. SAINTE-MARIE Y. | Physiologie |
| M. STIGLIANI J-L. | Chimie Pharmaceutique |
| M. SUDOR J. (*) | Chimie Analytique |
| Mme TERRISSE A-D. | Hématologie |
| Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme VANSTEELANDT M. | Pharmacognosie |
| Mme WHITE-KONING M. (*) | Mathématiques |

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|-------------------|----------------------|
| Mme LARGEAUD L. | Immunologie |
| M. LE LOUEDEC F. | Pharmacologie |
| M. MOUMENI A. | Biochimie |
| M. PAGES A. | Pharmacie Clinique |
| Mme SALABERT A.S | Biophysique |
| Mme TRIBAUDEAU L. | Droit Pharmaceutique |

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| | |
|----------------------------|----------------------|
| M. François-Xavier TOUBLET | Chimie Thérapeutique |
|----------------------------|----------------------|

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Professeur Bruno SEGUI,

Pour avoir accepté de présider ce jury.

Au Professeur Nicolas MEYER,

Pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Au Docteur Céline COLACIOS,

Directrice de thèse, pour son accompagnement tout au long de la réalisation de ce travail. Pour son soutien, ses conseils et sa bienveillance. Mais également pour sa compréhension et sa disponibilité.

A mes professeurs de la Faculté de pharmacie,

Pour leur transmission de connaissances et la qualité des enseignements dispensés, mais également pour leurs conseils et leur accompagnement tout au long de ces années.

A l'ensemble de la BU Immuno-oncologie de Bristol Myers Squibb,

Pour leur accueil et leur contribution à mon évolution professionnelle.

Merci à Angélique, de m'avoir permis de découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique, pour ta confiance, et pour m'avoir formée et accompagnée durant ces 2 années.

Candice, je te remercie pour ton soutien sans faille, ta bonne humeur et cette super équipe qu'on a pu former en cross tumeur. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés.

Merci Véronique, pour ta bienveillance et pour avoir si gentiment accepté de faire partie du jury.

Merci à Fabien, sans qui ces deux années au sein de BMS n'auraient pas été les mêmes. Merci pour tous ces call teams improvisés, pour tes conseils et ton aide.

A mes amis,

Pour tous ces moments de partage et d'entraide.

Merci à Julie, Léa, Pauline, Ilhem, Clara, pour ces heures de travail et de projet partagés, pour votre bonne humeur et votre aide durant ces années.

Manon, Sarah, merci d'avoir rendu si mémorables ces 6 années de pharmacie. Merci pour votre soutien sans failles dans mes moments de doute, pour toutes nos soirées, nos vacances et weekends improvisés, ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

Audrey, ma juju, merci pour cette amitié et ton soutien infailible. Merci d'être toujours présente depuis tant d'année et d'être cette personne si dynamique, optimiste et bienveillante.

Yuliya, merci pour ces soirées mémorables, nos fous rires et nos après-midis à refaire le monde. Pour tes conseils et ton franc parlé qui m'ont si souvent aidés. Merci pour cette complicité qui je l'espère durera encore des années.

A ma famille,

Qui a toujours été présente, qui m'a soutenue et qui a toujours cru en moi. Merci pour leur confiance et l'amour qu'ils ont su me témoigner.

A ma maman, qui a toujours cru en moi et qui m'a donné la force d'y arriver toutes ces années, pour tes conseils, pour m'avoir soutenue dans mes choix et pour avoir toujours été à mes côtés.

A mes grands-parents, merci pour votre disponibilité, votre bienveillance et pour m'avoir accompagné toutes ces années. Les périodes de révisions n'auraient pas été les mêmes sans vous.

Aux patients,

Qui ont permis la réalisation et l'enrichissement de ce travail.

Liste des figures :

| | |
|--|----|
| Figure 1 : La règle dite « ABCDE » [2] | 13 |
| Figure 2 : Les sites d'action des anti-CTLA-4 et anti-PD-1. [4] | 16 |
| Figure 3 : Les étapes du mécanisme d'échappement tumoral [12] | 22 |
| Figure 4 : L'inhibition des LT médiée par le CTLA-4 [19] | 27 |
| Figure 5 : Le mécanisme d'action des anticorps anti-PD-1 [21] | 29 |
| Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier concernant l'OS (A.) et la PFS (B.) [24] | 32 |
| Figure 7 : Mécanisme d'action synergique des voies PD-1 et CTLA-4. [19] | 33 |
| Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier concernant la SSP dans la population en intention de traitée des groupes 1, 2 et 3. [29] | 36 |
| Figure 9 : Analyse du chemin par les indices d'ajustement [44] | 56 |
| Figure 10 : Les organes fréquemment affectés par les irAEs. [47] | 62 |
| Figure 11 : Répartition de l'âge des patients ayant répondu au questionnaire..... | 70 |
| Figure 12 : Répartition des patients répondants en fonction de leur catégorie socio- professionnelle. | 70 |
| Figure 13 : Répartition du stade de la maladie lors du diagnostic..... | 71 |
| Figure 14 : Nombre de patients porteurs de la mutation BRAF-V600..... | 71 |
| Figure 15 : Traitements antérieurs reçus par les patients avant l'immunothérapie. | 72 |
| Figure 16 : Durée de traitement sous immunothérapie au moment où les patients ont répondu au questionnaire..... | 73 |
| Figure 17 : Répartition des effets indésirables ressentis par les patients traités par immunothérapie et ayant répondu au questionnaire. | 74 |
| Figure 18 : Évaluation des domaines de la qualité de vie en fonction de leur importance : de « 1 : pas du tout important » à « 5 : très important »..... | 76 |
| Figure 19 : Perception de la qualité de vie des patients sous immunothérapie par rapport aux autres thérapeutiques reçues. | 77 |
| Figure 20 : Notation de l'impact qu'a eu le traitement par immunothérapie sur votre vie quotidienne : (De 1 « Peu important » à 5 « Très important ») | 78 |
| Figure 21 : Les différents facteurs qui ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients..... | 80 |
| Figure 22 : Notation des domaines qui ont le plus d'impact sur la qualité de vie des patients : (De 1 « Aucun impact » à 5 « Impact important ») | 81 |

Liste des tableaux :

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Analyse de la réponse au traitement [29]..... | 37 |
| Tableau 2 : Survenue des effets indésirables au sein des groupes 1, 2 et 3 [29] | 38 |
| Tableau 3 : Résultats obtenus avec un suivi à 6,5 ans dans les différents groupes [30] | 39 |
| Tableau 4 : Description des questionnaires utilisés dans différentes études [5] | 42 |
| Tableau 5 : Corrélations entre les variables psychosociales [44] | 56 |
| Tableau 6 : Principales caractéristiques des études référencées présentant les principales conclusions sur les résultats psychosociaux. [5]..... | 60 |
| Tableau 7 : Survenue des effets indésirables liés au traitement [48]..... | 64 |
| Tableau 8 : Taux d'incidence des effets indésirables dans le groupe 1 et 2 [48] | 64 |
| Tableau 9 : Les soins auxquels ont eu recours les patients afin d'améliorer leur qualité de vie. | 79 |
| Tableau 10 : Réponses des patients décrivant leur vécu de la maladie sous immunothérapie en trois mots..... | 82 |

Liste des abréviations :

| | |
|----------------|---|
| AMM | : Autorisation de Mise sur le Marché |
| APCs (ou CPA) | : Cellules Présentatrice d'Antigène |
| ASCO | : American Society of Clinical Oncology |
| ASMR | : Amélioration du Service Médical Rendu |
| CTCAE | : Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTLA-4 | : Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4 |
| EI | : Effets Indésirables |
| EMA | : Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency) |
| FDA | : Food and Drug Administration |
| GHS | : Groupe Homogène de Séjour |
| ICI | : Inhibiteurs de Checkpoint Immunitaire |
| IFNs | : Interférons |
| IgG | : Immunoglobuline G |
| IL-2 | : Interleukine 2 |
| IO | : Immuno-Oncologie |
| irAEs | : Immune-Related Adverse Events |
| IV | : Intraveineuse |
| L _T | : Lymphocytes T |
| NIVO+IPI | : nivolumab + ipilimumab |
| ORR | : taux de réponse objectif (Objective Response Rate) |
| PD-1 | : Programmed Death 1 |
| PDS | : Professionnels De Santé |
| PPS | : Programme Personnalisé de Soins |
| PRO | : Patients Reported Outcomes |
| RTU | : Recommandation Temporaire d'Utilisation |
| SG (ou OS) | : Survie Globale |
| SI | : Système Immunitaire |
| SSP (ou PFS) | : Survie Sans Progression |
| TLR | : Toll Like Récepteur |
| TMB | : Tumor Mutational Burden |
| TME | : Microenvironnement Tumoral |

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| REMERCIEMENTS | 3 |
| LISTE DES FIGURES : | 5 |
| LISTE DES TABLEAUX : | 6 |
| LISTE DES ABREVIATIONS : | 7 |
| INTRODUCTION : | 10 |
| I. MELANOME : LA QUALITE DE VIE SOUS IMMUNOTHERAPIE..... | 11 |
| 1. LE MELANOME | 11 |
| A. <i>Physiopathologie</i> | 11 |
| B. <i>Diagnostic et pronostic</i> | 12 |
| C. <i>Prise en charge des patients</i> | 13 |
| D. <i>Traitements disponibles</i> | 14 |
| a. Concernant les thérapies ciblées :..... | 15 |
| b. Concernant les immunothérapies : | 15 |
| 2. LES IMMUNOTHERAPIES EN ONCOLOGIE | 18 |
| A. <i>Définitions</i> | 18 |
| a. Les inhibiteurs de checkpoints : | 19 |
| B. <i>Les immunothérapies en oncologie</i> | 20 |
| a. Apparition des immunothérapies en cancérologie | 20 |
| b. Rôle du SI dans la lutte contre le cancer | 21 |
| c. Compréhension des mécanismes d'échappement tumoral | 22 |
| d. Les immunothérapies dans les cancers aujourd'hui..... | 24 |
| C. <i>Les immunothérapies dans le mélanome</i> | 26 |
| a. L'ipilimumab | 26 |
| b. Le nivolumab | 27 |
| c. Immunothérapie en monothérapie ou en association | 30 |
| d. Indications | 33 |
| e. Schémas posologiques..... | 34 |
| f. L'étude CheckMate 067..... | 35 |
| 3. LA QUALITE DE VIE..... | 41 |
| A. <i>Définitions</i> | 41 |
| B. <i>Les différents aspects de la qualité de vie</i> | 41 |
| C. <i>Les outils de mesure</i> | 42 |
| a. Le questionnaire SF-36 | 42 |
| b. Les PRO (Patients Reported Outcomes) | 43 |
| c. L'évaluation de la qualité de vie en cancérologie..... | 46 |

| | | |
|------------------------|---|------------|
| D. | <i>La qualité de vie dans le mélanome</i> | 48 |
| a. | La qualité de vie en oncologie | 48 |
| • | La prise en considération du bénéfice clinique ressenti par le patient | 48 |
| • | L'impact non négligeable de l'aspect psychologique..... | 49 |
| • | La prise en considération de la qualité de vie dans l'évaluation des futures thérapeutiques..... | 50 |
| • | La prise en charge de la qualité de vie en oncologie | 52 |
| b. | Spécificité du mélanome | 53 |
| • | Aspects psychologiques chez les survivants du mélanome | 58 |
| E. | <i>La qualité de vie sous immunothérapie</i> | 60 |
| a. | Les effets indésirables immunologiques sous immunothérapie (irAEs)..... | 61 |
| b. | Dosage des immunothérapies et qualité de vie | 63 |
| | | |
| II. | ETUDE : RESULTATS DE L'ETUDE SUR LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN MELANOME ET TRAITES PAR IMMUNOTHERAPIE | 66 |
| | | |
| 1. | MISE EN PLACE ET REALISATION DE L'ETUDE | 68 |
| 2. | METHODE D'ANALYSE DES RESULTATS..... | 69 |
| 3. | LES RESULTATS OBTENUS | 69 |
| A. | <i>Diagnostic et débuts de la maladie</i> | 71 |
| B. | <i>Les traitements</i> | 72 |
| C. | <i>La qualité de vie</i> | 75 |
| D. | <i>Discussion</i> | 84 |
| | | |
| CONCLUSION : | | 87 |
| | | |
| BIBLIOGRAPHIE : | | 90 |
| | | |
| ANNEXES : | | 94 |
| ANNEXE 1 : | LE QUESTIONNAIRE SF-36 | 94 |
| ANNEXE 2 : | LE QUESTIONNAIRE EORTC QLQ-C30 | 98 |
| ANNEXE 3 : | LE QUESTIONNAIRE QUANTITATIF | 100 |
| ANNEXE 4 : | LES RESULTATS DU QUESTIONNAIRE QUANTITATIF | 117 |
| ANNEXE 5 : | LE GUIDE D'ENTRETIEN | 133 |
| ANNEXE 6 : | ENTRETIEN QUALITATIF N°1 | 136 |
| ANNEXE 7 : | ENTRETIEN QUALITATIF N°2 | 143 |

INTRODUCTION :

Dans une société où les progrès de la médecine ne cessent de se développer, parmi ces avancées, nous retrouvons le développement des médicaments. La recherche avance et de nouvelles molécules voient le jour afin d'améliorer la prise en charge des patients et leur permettre de vivre plus longtemps.

Le domaine de la cancérologie se développe et de véritables avancées ont été réalisées ces dernières années. Alors que l'oncologie possède une image plutôt péjorative, associée à des craintes importantes et un taux de mortalité élevé, aujourd'hui cet horizon évolue.

Alors que certains traitements plus anciens comme les chimiothérapies possèdent une connotation négative, l'arrivée des thérapies ciblées et des immunothérapies a apporté un nouveau souffle dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer. Certains types de cancers, comme le mélanome métastatique, laissaient aux patients une survie très réduite. Ainsi, l'apport des nouvelles thérapeutiques a permis aux patients répondeurs, d'augmenter leur survie, mais également de reprendre leur vie presque normalement. Les patients atteints d'un cancer peuvent bénéficier aujourd'hui d'une survie bien plus longue et dans de meilleures conditions. Cela a amené l'apparition d'une nouvelle population de patients encore en vie après 5 ans, que l'on appelle « les longs survivants ».

Enfin, au travers de cette thèse nous allons nous intéresser à la qualité de vie de ces patients atteints d'un cancer, particulièrement d'un mélanome, et qui bénéficient de ces nouvelles thérapies. **En effet, qu'en est-il de la qualité de vie des patients répondeurs aux immunothérapies et qui voient leur durée de vie allongée ?** L'objectif ici sera d'analyser si, ce temps de vie gagné par les patients, leur permet d'augmenter leur survie tout en maintenant une « bonne » qualité de vie.

Après une première revue bibliographique sur le sujet, nous tenterons d'analyser si ce qui est rapporté dans la littérature, est conforme à la qualité de vie perçue par les patients, dans la vraie vie.

I. MELANOME : LA QUALITE DE VIE SOUS IMMUNOTHERAPIE

1. LE MELANOME

A. Physiopathologie

Les cancers cutanés sont très variés, ils le sont autant que nous avons de couches cellulaires différentes, qui composent la structure de notre peau. Le mélanome est une maladie liée à des cellules présentes au niveau de la peau, appelées mélanocytes. Le regroupement et la multiplication de ces mélanocytes peuvent induire 2 types de tumeurs :

- Le nævus : appelé aussi grain de beauté, qui est une tumeur bénigne, non cancéreuse.
- Le mélanome : qui est une tumeur maligne, dite cancéreuse.

Ces cellules produisent une molécule appelée la mélanine, possédant de nombreuses propriétés. Elle est responsable de la coloration de la peau, des yeux, mais aussi des phanères comme les poils et les cheveux. Elle possède également un effet protecteur de l'ADN contre le soleil, en le protégeant des rayons UV.

Comme nous l'avons vu le mélanome est un cancer de la peau qui résulte d'une multiplication anormale de mélanocytes. Il existe 4 types de mélanome : le mélanome superficiel extensif, le mélanome nodulaire, le mélanome de Dubreuil et le mélanome acrolentigineux.

Le mélanome peut être caractérisé par son caractère :

- localisé : ne créant qu'une atteinte des tissus avoisinant la tumeur
- propagé : via des métastases, localisées dans d'autres régions du corps.

Le développement d'un mélanome survient, dans 80% des cas à partir de la peau saine, et dans 20% des cas il se développe à partir d'un nævus. [1]

De par l'effet protecteur de la mélanine contre le soleil, la fréquence d'apparition du mélanome est liée au taux d'exposition solaire. Mais attention, cette corrélation est complexe, elle va dépendre d'autres facteurs. En effet, la pigmentation de la peau ainsi que sa réactivité au soleil vont également jouer un rôle dans la survenue du cancer. Le facteur génétique joue aussi un rôle important. Un grand nombre de grains de

beauté est le reflet d'une bonne capacité des mélanocytes à se multiplier. De plus, la présence d'un ou plusieurs mélanomes dans l'entourage familial augmente son risque d'apparition, « 10% des mélanomes sont familiaux ». [2] Ces mélanomes dits « familiaux » seraient favorisés dans 40% des cas, par les gènes CDKN2A et CDK4.[3]

Aujourd'hui, certains facteurs de risque ont pu être mis en évidence :

- Les personnes présentant un « phénotype I ou II » ; c'est-à-dire les personnes qui ont les cheveux, les yeux et la peau, de couleur claire.
- Un grand nombre de grain de beauté sur l'ensemble du corps.
- Avoir 2 grains de beauté « atypiques » ou plus ; c'est-à-dire avec un grain de beauté irrégulier, avec une taille supérieure à 6 mm et un aspect marbré.
- Avoir déjà été atteint d'un cancer de la peau.
- Avoir deux personnes qui ont été atteinte d'un cancer de la peau, dans son entourage du 1^{er} degré, comme des parents ou enfants.
- Avoir la maladie « Xeroderma pigmentosum », responsable d'une sensibilité anormale de la peau aux rayons UV.
- Être fortement exposé au soleil ; en fonction de sa localisation géographique, mais aussi en fonction de la réalisation d'une activité professionnelle en extérieur, dans une région ensoleillée.
- La prise d'immunosuppresseurs ou la présence d'une maladie qui diminue l'efficacité du système immunitaire.

B. Diagnostic et pronostic

Le mélanome est une des formes les plus graves des cancers cutanés, c'est pourquoi sa prévention et son dépistage le plus précoce possible, sont importants. La surveillance des grains de beauté est primordiale pour prévenir et dépister au plus tôt l'apparition d'un mélanome. Nous comptons environ 15000 nouveaux cas de mélanome tous les ans en France. [2] Également, l'incidence du mélanome augmente tous les ans de 10%. Il touche davantage les femmes (53%) que les hommes (47%), et l'âge moyen du diagnostic se situe autour des 60 ans. Il est le cancer le plus fréquent chez les adultes jeunes : 25-50 ans. [2]

En ce sens, dès qu'un mélanome est suspecté chez un patient, on réalise dans un premier temps un examen au microscope, celui-ci permettra d'établir le diagnostic de certitude. Lors de l'examen clinique, certains signes d'évolution vont pouvoir être détectés par le médecin ou par le patient lui-même par « auto-dépistage ». Les signes d'évolution d'une tâche colorée sur la peau peuvent être détectés : par un changement de taille, de couleur ou de forme. En effet, l'aspect du mélanome évolue avec le temps et certains changements peuvent être perceptibles à l'œil nu. Ces changements peuvent être identifiables et repérables grâce à la règle d'évaluation dite « ABCDE ». [Figure 1] Cette règle permet de se rendre compte de l'évolution d'un grain de beauté, afin d'en déceler au plus vite, les premiers signes de développement d'un mélanome.[2]

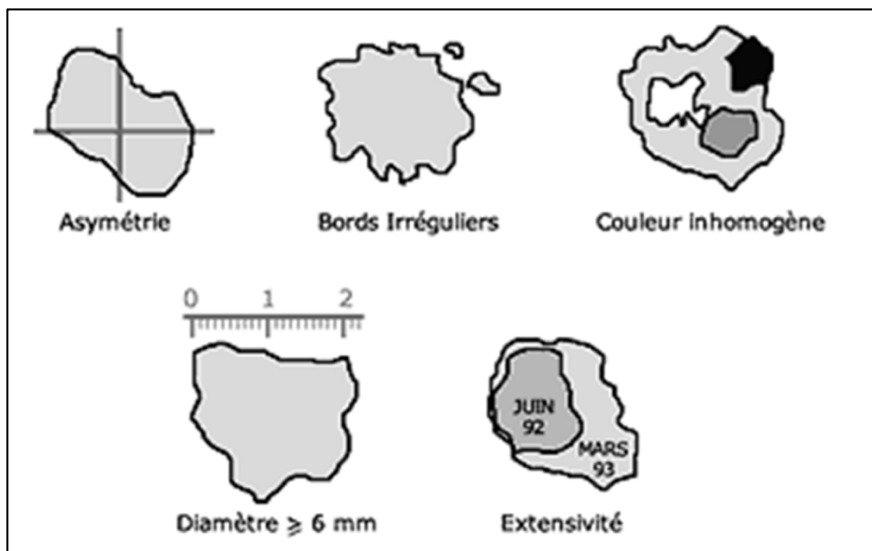


Figure 1 : La règle dite « ABCDE » [2]

C. Prise en charge des patients

Le traitement du mélanome est essentiellement chirurgical, via l'exérèse de la tumeur, en fonction de son type et de sa localisation, mais aussi en tenant compte de sa profondeur. [1]

La prise en charge des patients lorsque le diagnostic de mélanome est établi, peut se découper en 4 grandes étapes :

- L'examen clinique : qui permet de mettre en évidence la tumeur.
- La chirurgie : qui va permettre de retirer la tumeur, quand cela est faisable.

- L'examen anatomo-pathologique : qui va permettre d'analyser la tumeur, afin de déterminer avec certitude la nature maligne de la tumeur.
- Les examens d'imagerie : qui vont permettre de suivre l'évolution de la maladie et son éventuelle extension.

La prise en charge globale du patient comprend : les soins, plus des soins de soutien complémentaires en fonction des besoins, auxquels viennent s'ajouter la prise en charge des proches quand cela est nécessaire. Au cours de cette prise en charge il faut rester vigilants concernant certaines habitudes telles que : la consommation de tabac, la pratique d'une activité physique ou encore les apports nutritionnels des patients. C'est pourquoi, l'accompagnement et le suivi des patients sont réalisés par une équipe pluridisciplinaire.

D. Traitements disponibles

Le traitement de référence, comme nous avons pu le voir précédemment, reste la chirurgie via l'exérèse du mélanome. Cependant le choix du traitement se réalise en fonction des caractéristiques du mélanome : son type histologique, sa localisation, ainsi que son stade. Également, le choix des thérapeutiques peut s'effectuer lors d'une réunion regroupant différents professionnels de santé (PDS), tels que des dermatologues, des chirurgiens, des oncologues ou des pathologistes.

Les différents traitements disponibles actuellement dans le mélanome peuvent être classés en fonction du degré d'extension du mélanome :

- Mélanomes localisés → **l'exérèse chirurgicale**, qui peut nécessiter une reprise plus ou moins large d'une marge de peau saine, appelée « marge de sécurité », en fonction de l'indice de Breslow.
- Mélanome avec atteinte ganglionnaire → **le curage ganglionnaire**, qui permet de retirer la chaîne ganglionnaire proche de la zone touchée par le mélanome.
- Mélanome métastatique → dans un premier temps nous avons **les chimiothérapies**, mais on avait peu de réponses et le pronostic était défavorable. Aujourd'hui grâce aux avancées thérapeutiques, nous avons **les thérapies ciblées**, notamment anti-BRAF et anti-MEK (dans le cas de mutation BRAF positive), ou **les immunothérapies**. [2]

a. Concernant les thérapies ciblées :

Ce sont des traitements sous forme de comprimés oraux, qui peuvent se prendre à domicile, mais avec un suivi rapproché du patient nécessitant des consultations régulières à l'hôpital. Leur action est plutôt rapide et elle l'est davantage lorsqu'il y a beaucoup de « masse métastatique ». [2] Cependant nous pouvons observer des échappements secondaires face à ces traitements.

b. Concernant les immunothérapies :

Ce sont notamment les anticorps anti-PD-1 (programmed death 1) ou l'association anti-PD-1 et anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen) qui sont les plus utilisés. Ils s'administrent par voie intraveineuse (IV) à l'hôpital, toutes les deux ou trois semaines. Leur action est plus moins rapide mais elle est prolongée dans le temps, parfois pendant plusieurs années. Ces nouvelles thérapies vont avoir pour objectif de lutter contre les mécanismes d'échappement qui sont mis en place par les cellules cancéreuses pour lutter contre le système immunitaire. Ces mécanismes présents vont produire des molécules habituellement observées sur les cellules saines, à la surface des cellules cancéreuses, et ainsi empêcher le processus d'élimination de fonctionner correctement. On parle alors de stratégie de « camouflage », afin de s'échapper à la régulation mise en place par le système immunitaire.

Ainsi, les immunothérapies vont mobiliser le système immunitaire contre la tumeur, où les cellules seront reconnues comme des « éléments étrangers ». Deux molécules sont particulièrement utilisées aujourd'hui :

- L'ipilimumab : un anticorps monoclonal anti-CTLA-4 qui va permettre de rétablir l'activation des lymphocytes T (L_T) en diminuant les freins mis en place par les cellules cancéreuses.
- Le nivolumab et le pembrolizumab : des anticorps anti-PD-1 qui vont favoriser l'action de destruction des cellules tumorales par les L_T . [Figure 2] [4]

Cependant ces molécules ne vont pas activer seulement le système immunitaire contre les cellules cancéreuses, mais également contre les cellules saines de

l'organisme. Cette activation cellulaire va être responsable d'effets secondaires d'origine immunologiques. Ces thérapeutiques sont indiquées dans le mélanome métastatique, et notamment en cas de métastases cérébrales.

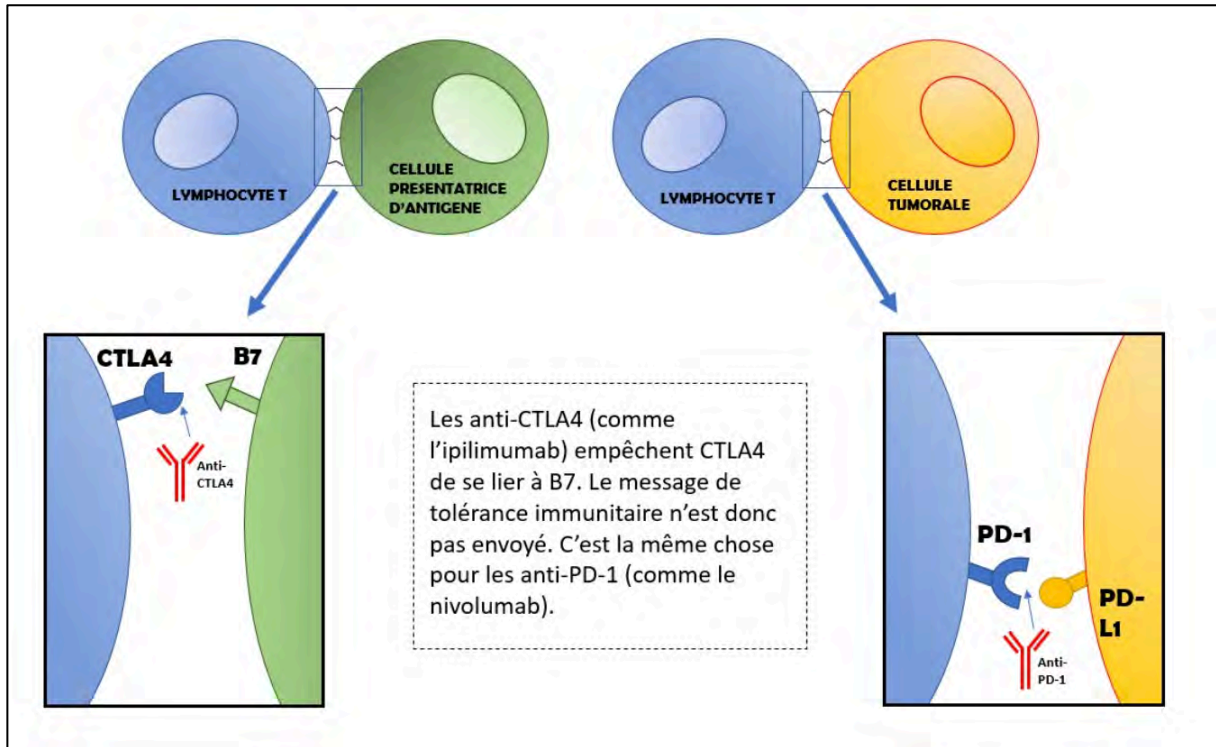


Figure 2 : Les sites d'action des anti-CTLA-4 et anti-PD-1. [4]

Leur administration s'effectue comme nous l'avons vu précédemment, par perfusion IV : 4 perfusions toutes les 3 semaines, puis une perfusion tous les 3 mois. L'efficacité est visible sur le long terme avec une possible « aggravation temporaire » en début de traitement. Cette augmentation est liée à l'action du système immunitaire autour de la tumeur, qui va induire une inflammation des lésions. Il est ainsi primordial de faire la différence entre une augmentation de la masse tumorale liée à l'action de l'immunothérapie, et qui témoigne de son efficacité, d'une augmentation de la masse tumorale résultant d'une non-réponse au traitement.

Grace aux avancées thérapeutiques dans le mélanome, nous voyons apparaître aujourd'hui un pourcentage non négligeable de patients toujours en vie après 5 ans. Depuis 2010, les immunothérapies et particulièrement les inhibiteurs de checkpoint immunitaire (ICI) ont permis d'augmenter significativement la survie des patients

atteints d'un mélanome avancé. La première immunothérapie approuvée dans le mélanome est l'ipilimumab en 2011. Il a permis l'amélioration de la durée médiane de survie à 10 mois, contre 6,4 mois avec la vaccination par les peptides.

Depuis 2015, c'est le nivolumab qui est devenu le premier traitement de choix d'immunothérapie dans le traitement du mélanome avancé. Les thérapeutiques anti-PD-1 ont démontrées une possibilité de gain en survie pouvant aller jusqu'à 5 ans lors du suivi des patients inclus dans des essais de phase 1, et avec une toxicité inférieure à celle observée sous ipilimumab. [5]

2. LES IMMUNOTHERAPIES EN ONCOLOGIE

A. Définitions

Nous savons aujourd'hui qu'il y existe un équilibre des interactions entre le système immunitaire (SI) et la tumeur. Le système immunitaire joue un rôle essentiel dans la lutte contre le cancer, la surveillance immunitaire suggère que notre corps est capable de lutter contre les cellules cancéreuses en les éliminant et en prévenant la formation de tumeurs. En effet, ces deux systèmes coexistent et jouent un rôle dans la progression de la maladie. Cependant certaines interactions entre le système immunitaire et la tumeur vont être détournées par la tumeur, afin qu'elle puisse proliférer et se répandre dans le corps sous forme de métastases. Des progrès significatifs dans la caractérisation génétique et moléculaire des cancers ont permis le développement des immunothérapies qui vont aider le système immunitaire des patients à reconnaître le cancer comme un corps étranger à l'organisme. [6] Ainsi l'objectif des immunothérapies va être de réguler la réponse immunitaire adaptative, en mobilisant sa spécificité et sa mémoire immunitaire sur le long terme, afin d'induire la régression de la tumeur et potentiellement amener le patient vers la guérison. Les immunothérapies peuvent avoir différentes formes comme : l'administration de cytokines exogènes ou de vaccins thérapeutiques afin d'induire l'augmentation du nombre de lymphocytes T (L_T) spécifiques de la tumeur, mais également de cellules effectrices de la réponse immunitaire spécifique. Plus récemment, les immunothérapies peuvent correspondre également à l'administration d'agonistes spécifiques de certains récepteurs impliqués dans des voies de contrôle immunitaire afin de surmonter les mécanismes immunosuppresseurs mis en place par la tumeur.

L'objectif des immunothérapies va être de booster et de restaurer la capacité du système immunitaire à lutter contre les cellules cancéreuses, mais aussi de prévenir le développement des tumeurs, en réutilisant les voies de signalisations qui permettent à la tumeur d'échapper au système immunitaire. On tente alors de rétablir l'équilibre des interactions en faveur du système immunitaire. Les immunothérapies sont dites actives ou passives, cela dépend : de l'interaction mise en place avec le système

immunitaire et du type de réponse généré. Si l'immunothérapie implique une immunité humorale ou à médiation cellulaire, elle sera dite active.

Ces nouveaux agents, que sont les cytokines, les vaccins ou les anticorps monoclonaux, présentent au début du traitement un certain délai de réponse durant lequel plusieurs modifications tumorales peuvent apparaître. Comme vu précédemment, une légère progression de la taille de la tumeur et/ou l'apparition de nouvelles lésions peuvent être observées. En ce sens, de nouveaux critères ont été mis en place pour aider les professionnels de santé, comme les cliniciens et les investigateurs, à distinguer aux vues des modifications qui peuvent être constatées, les patients répondeurs ou non au traitement, le plus tôt possible. [6]

Les premières approches d'immunothérapies ont consisté en l'administration de cytokines comme l'interleukine 2 (IL-2) ou en transférant des infiltrats de lymphocytes T au sein de la tumeur, dans l'objectif commun de rétablir et de booster la réponse immunitaire lymphocytaire. Après approfondissement des connaissances sur les interactions entre le SI et la tumeur, une autre approche a été de rendre plus performante la présentation des antigènes tumoraux aux L_T par les cellules présentatrices d'antigènes (APCs). Autrement, une autre approche a été d'agir sur le microenvironnement tumoral via l'administration d'interférons (IFNs) et des agonistes du « Toll-like » récepteur (TLR). Enfin, plus récemment, la compréhension des mécanismes régulateurs des L_T comme CTLA-4 et PD-1, appelés « immune checkpoint », ont permis le développement d'agents capables de moduler ces voies de contrôle immunitaire, on parle d'inhibiteurs de checkpoint (ICI).

a. Les inhibiteurs de checkpoints :

Un grand nombre de voies régulatrices sont intégrées dans le système immunitaire pour permettre le maintien de l'auto-tolérance et de l'homéostasie dans l'organisme. Le rôle principal de ces points de contrôle va être de protéger les tissus face aux agents pathogènes et étrangers, et de maintenir la tolérance aux auto-antigènes afin de prévenir l'auto-immunité.

Les recherches ont démontré que le principal mécanisme utilisé par la tumeur pour échapper au SI, sont les « immune checkpoint ». Le premier checkpoint identifié et utilisé en immunothérapie est CTLA-4. CTLA-4 est exprimé sur les lymphocytes T

activés, et sa principale fonction va être de réguler l'activation des L_T en contrant le signal co-stimulateur engendré par CD28. Cet « immune checkpoint » a permis le développement d'ipilimumab, un anticorps monoclonal anti-CTLA-4, le premier ICI à avoir été approuvé par la FDA dans le traitement du mélanome avancé. Ipilimumab permet de bloquer la cascade d'activation engendrée par la liaison de CD28 à CTLA-4 : prolifération des lymphocytes T et production de cytokines dans le microenvironnement tumoral.

Un autre ICI a été mis au point, le nivolumab, un anticorps monoclonal anti-PD-1, afin que l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands PDL-1 et PDL-2, soit modulée. Tout comme CTLA-4, PD-1 joue un rôle déterminant dans la régulation et le maintien de l'équilibre entre l'activation des L_T et l'auto-immunité.

Les immunothérapies en oncologie ont été étudiées et testées dans différents types de cancers et ont prouvé leur bénéfice en termes de survie chez les patients ayant un cancer avancé. Au départ ce bénéfice observable sur un nombre limité de patients, permet aujourd'hui d'avoir une efficacité d'action dans différents cancers, grâce au développement de ces thérapeutiques.

Cependant les ICI induisent une certaine toxicité, notamment liée à des effets immunologiques sur le long terme, on parle d' « immune-related adverse events » (irAEs). Les organes les plus touchés sont : la peau, le foie, les organes gastro-intestinaux, les organes pulmonaires et endocriniens. Leur détection et un traitement précoce permettent de limiter la sévérité de ces effets secondaires. Ils sont le plus souvent réversibles par l'arrêt du traitement, et peuvent parfois nécessiter la prise de corticostéroïdes. Une augmentation de l'incidence de ces effets secondaires est observée sous l'association nivolumab plus ipilimumab. [5]

B. Les immunothérapies en oncologie

a. Apparition des immunothérapies en cancérologie

L'utilisation des immunothérapies dans les cancers s'est développée grâce à la mise en avant de deux facteurs importants en cancérologie. Tout d'abord la découverte de l'importance et du rôle du système immunitaire dans la lutte contre le cancer, mais

également l'approfondissement des connaissances des voies de signalisations impliquées dans le développement tumoral.

L'immuno-oncologie, qui représente le domaine de l'immunothérapie dans les cancers, ne date pas d'aujourd'hui et a fluctué entre différentes périodes de succès et d'échec. La transition vers la thérapie ciblée s'est effectuée avec le développement des anticorps monoclonaux, puis sont apparus dans un second temps les anticorps monoclonaux ciblant des points de contrôle et de régulation du système immunitaire, également appelés « immune checkpoint ». [7]

b. Rôle du SI dans la lutte contre le cancer

Le système immunitaire joue un rôle important dans la lutte contre le cancer via l'activation de différentes voies d'action. Parmi les voies activées, nous retrouvons l'activation des lymphocytes T régulateurs qui vont lutter contre la prolifération tumorale, via leur action cytotoxique sur les cellules cancéreuses.

En effet, dans les années 2000, le développement des modèles murins a permis de mettre en avant l'importance de l'immunité adaptative, et tout particulièrement des lymphocytes T dans le contrôle de la croissance des tumeurs. [8] Les cellules présentatrices d'antigènes vont induire l'activation des L_T en présentant à leur surface des antigènes tumoraux, qui vont permettre aux lymphocytes de reconnaître la tumeur comme un élément à détruire. Les antigènes tumoraux vont permettre l'activation des L_T , qui sera responsable de leur prolifération et de l'augmentation de leur action cytolytique sur les cellules cancéreuses. [9]

Également, certaines données épidémiologiques viennent affirmer l'importance du système immunitaire dans le développement tumoral :

- Les patients atteints d'un **déficit immunitaire**, primaire ou acquis, ont une augmentation de la fréquence d'apparition de certains cancers. Cela est davantage marqué chez les patients présentant des déficits en lymphocytes T, où on observe une fréquence accrue de cancers.
- Les patients recevant des **traitements immunosuppresseurs**, et notamment la durée et l'intensité de ces thérapeutiques constituent des facteurs de risque de survenu de cancers chez ces patients. [8]

c. Compréhension des mécanismes d'échappement tumoral

Cependant pour continuer à se développer, les tumeurs parviennent à mettre en place des mécanismes de défense qui vont détourner l'effet du système immunitaire pour échapper à son action. Ce processus appelé « concept d'immunosurveillance » [8] ou « cancer immuno editing », représentant l'interaction entre le système immunitaire et la tumeur, se découpe en 3 grandes étapes : élimination, équilibre et échappement. [10] [Figure 3]

Dans la phase d'élimination, le système immunitaire parvient à identifier les cellules cancéreuses et à les éliminer efficacement.

Dans la phase d'équilibre, le SI ne parvient plus à éliminer correctement toutes les cellules cancéreuses et à prévenir d'éventuelle nouvelle apparition tumorale.

Dans la phase d'échappement, le SI n'est plus capable de réguler correctement la croissance tumorale. Le déséquilibre s'installe dans les interactions entre le SI et la tumeur, la tumeur va exercer une pression sur le SI et devenir capable de lui échapper. Ainsi, certaines cellules tumorales vont acquérir la capacité d'échapper au contrôle immunitaire, elles vont proliférer et induire la croissance de la tumeur. [11]

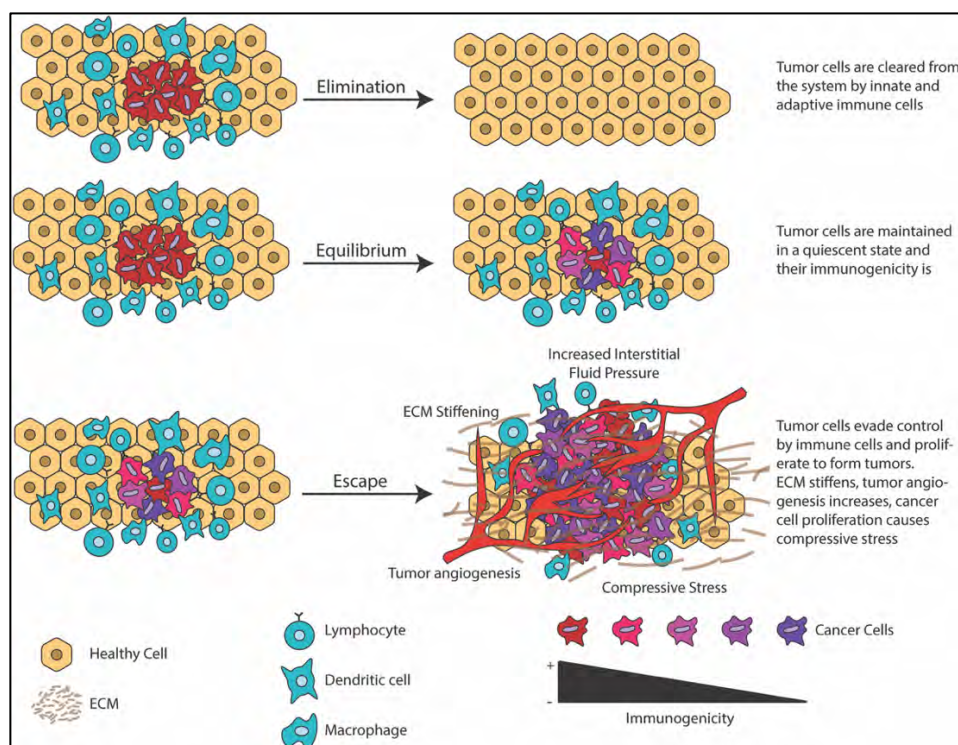


Figure 3 : Les étapes du mécanisme d'échappement tumoral [12]

Ce processus d'échappement est lié principalement à 3 phénomènes :

- la modification du phénotype des cellules tumorales,
- le détournement du système immunitaire par la tumeur à son propre profit, notamment via une modification du microenvironnement tumoral,
- la modification du phénotype des lymphocytes T qui vont devenir non fonctionnels.

La compréhension de ces mécanismes d'interaction entre le système immunitaire et la tumeur, montre l'importance de la réponse adaptative médiée par les lymphocytes T. Cela nous est confirmé par la mise en évidence d'une corrélation importante entre la présence d'un infiltrat de L_T et tout particulièrement de L_T CD_8^+ cytotoxiques et un pronostic favorable. La présence d'un infiltrat de L_T augmente le pronostic du patient et augmente sa probabilité d'être répondeur sur le long terme.

Malgré l'activation des L_T par les antigènes tumoraux, la tumeur accumule les mutations, elle devient de plus en plus résistante et se développe. Ainsi les inhibiteurs de checkpoint ont fait preuve d'efficacité dans différents cancers comme le cancer urothélial, les cancers de la tête et du cou, le cancer du poumon, le mélanome et le lymphome de Hodgkin. Également l'association de plusieurs immunothérapies comme anti-PD-1 et anti-CTLA-4, augmente le taux de survie des patients grâce à leur synergie d'action. En effet, les immunothérapies et tout particulièrement les inhibiteurs de checkpoints induisent des résultats robustes et durables chez un nombre significatif de patients, et notamment sur les tumeurs présentant un grand nombre de mutations, dites « high mutation burden ». [7] Au départ, les immunothérapies dans les cancers étaient réservées plutôt aux stades métastatiques, mais par la suite des études ont démontré la pertinence de ces thérapeutiques à des stades moins avancés de la maladie.

Concernant l'efficacité de ces thérapeutiques, il faut être vigilant en début de traitement car comme évoqué précédemment, une progression de la taille de la tumeur peut être observée, tout en étant accompagnée d'une diminution des symptômes. Ainsi, l'enjeu ici va être de trouver le juste milieu afin de ne pas induire de toxicités inutiles au patient en continuant l'administration d'un traitement inefficace, tout s'assurant de ne pas arrêter le traitement trop précocement. Un suivi clinique rapproché du patient est

important, afin de prendre en compte le bien-être et le bénéfice clinique rapporté par le patient. [13]

Comme nous avons pu le voir précédemment, une meilleure connaissance de ces mécanismes a permis le développement de ces nouvelles stratégies d'immunothérapies en oncologie. Par exemple, la compréhension des mécanismes de rétrocontrôle négatif des lymphocytes T CD8 a permis le développement de nouvelles thérapeutiques, que sont les anticorps immuno-modulateurs anti-PDL-1/anti-PD-1 et anti-CTLA-4. [14] En effet, la paralysie des L_T observée lors de la mise en place du processus d'échappement par la tumeur est lié à des molécules de co-stimulation inhibitrices que sont CTLA-4 et PD-1. Les anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab) et anti-PD-1 comme le nivolumab, permettent de rétablir les capacités fonctionnelles des L_T . [8] L'action de ces anticorps va lever certains freins participants à l'homéostasie du système immunitaire, c'est pourquoi nous voyons apparaître des effets secondaires auto-immuns avec ces thérapeutiques. CTLA-4 aurait un rôle physiologique plus central, ce qui expliquerait que ces effets secondaires soient plus marqués sous ipilimumab que sous nivolumab. Également, notons que ces effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement et qu'ils peuvent être traités lorsqu'ils deviennent trop invalidants pour le patient.

d. Les immunothérapies dans les cancers aujourd'hui

L'immunothérapie des cancers, appelée immuno-oncologie (IO), représente depuis plusieurs années une stratégie incontournable et en plein développement. La multiplication des études cliniques afin d'évaluer les stratégies thérapeutiques des immunothérapies dans différents contextes tumoraux, représente un espoir considérable à la fois pour les patients et les professionnels de santé, mais aussi un réel enjeu pour les laboratoires pharmaceutiques. En effet, les immunothérapies dans les cancers soulèvent toutefois un grand nombre de questions :

- le prix et le coût de traitement,
- les possibilités d'association IO-IO ou IO et d'autres thérapeutiques,
- la connaissance et le développement de facteurs prédictifs,
- les toxicités : précoces et à long terme,

- l'efficacité de ces nouvelles thérapies et l'évaluation de la réponse (le taux de patients répondeurs)
- ainsi que la place de l'IO dans les stratégies thérapeutiques. [13]

La recherche de biomarqueurs est un enjeu de taille face à ces traitements coûteux. En effet, cela permettrait de mieux sélectionner les patients éligibles et répondeurs à l'immunothérapie, tout en permettant de prédire les bénéfices cliniques. Parmi les biomarqueurs étudiés nous pouvons citer :

- les tumeurs présentant un fort taux de mutations (« **highly mutagenized tumors** ») : la charge mutationnelle va permettre la production d'antigènes tumoraux spécifiquement reconnus par les L_T, ce qui va contribuer à la réponse clinique du traitement. Il semblerait que les réponses spécifiques des L_T pour les néoantigènes seraient liées la charge mutationnelle, et contribueraient aux réponses cliniques observées sous immunothérapies. La charge mutationnelle de la tumeur (TMB, tumor mutational burden) a été analysé dans l'étude checkmate 067 [15]. Les auteurs ont montré que les valeurs médianes de TMB étaient plus fortes chez les patients répondeurs au nivolumab, NIVO+IPI ou ipilimumab.
- La présence de **L_T CD8 infiltrant la tumeur** : la présence d'infiltrats de L_T augmenterait la survie des patients sous immunothérapie anti-PD-1. [16]
- Le **taux d'expression de PDL-1** sur les cellules cancéreuses : plusieurs études ont mis en évidence que les patients avec des tumeurs exprimant PD-L1 ont un taux de réponse plus élevé à la thérapie anti-PD-1 ou anti-PD-L1. De plus, ces patients survivent en général plus longtemps par rapport aux patients qui n'expriment pas ou peu PD-L1 (PD-L1 low ou negative) [17]. Cependant, dans la plupart des études, des réponses ont également été observées chez des patients atteints de tumeurs PD-L1-low ou PD-L1-négatives ; donc ces patients ne doivent pas être exclus du traitement.

Au-delà des biomarqueurs, l'intégration de l'immunohistochimie ainsi que l'étude du profil génétique du microenvironnement tumoral doivent être explorées, pour classifier les cancers en fonction de leurs mécanismes d'échappement à la réponse immune. [18]

Rappelons également que les toxicités liées aux immunothérapies sont inférieures aux toxicités rencontrées avec les chimiothérapies cytotoxiques, notamment suivant les fréquences d'administration et leur intensité. Également, les toxicités liées aux immunothérapies sont le plus souvent de nature dysimmunitaire et peuvent être traitées via un traitement symptomatique ou une corticothérapie. Contrairement à d'autres thérapeutiques qui vont attaquer directement les cellules cancéreuses du patient, ici le mécanisme d'action des immunothérapies mobilise et exploite le système immunitaire du patient pour lutter contre la tumeur.

La combinaison de deux immunothérapies ou d'une immunothérapie avec d'autres thérapeutiques plus conventionnelles, pourrait permettre d'induire des réponses plus robustes et durables, dans de nombreux types de cancers, tout en évitant certains mécanismes de résistance qui peuvent apparaître sous monothérapie. En ce sens, différentes associations ont été étudiées dans des essais cliniques, comme :

- l'association nivolumab et ipilimumab,
- l'association ipilimumab et dacarbazine,
- l'association ipilimumab et radiothérapie,
- l'association carboplatin et paclitaxel plus ipilimumab. [18]

C. Les immunothérapies dans le mélanome

Dans le cadre de la prise en charge du mélanome, plusieurs thérapeutiques sont envisageables et notamment certaines immunothérapies, comme le nivolumab et l'ipilimumab en monothérapie, ou en association.

a. L'ipilimumab

Ipilimumab est le premier inhibiteur de checkpoints approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) puis l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans le mélanome métastatique en 2011, puis l'association ipilimumab et nivolumab en 2015.

L'anti-CTLA-4 est considéré comme le « chef de file » des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Il permet de bloquer les LT au stade initial de leur activation, et notamment au niveau des ganglions lymphatiques. [19]

Initialement CTLA-4 est localisé dans le compartiment intracellulaire. Dès que l'on a le signal TCR et la liaison CD28:B7, cela induit l'augmentation du CTLA-4 à la surface de la cellule par exocytose. Plus le signal TCR est fort plus on a d'exocytose de CTLA-4. La liaison entre le CTLA-4 :B7 va induire elle le blocage de l'activation cellulaire des LT en inhibant la production d'IL-2 et l'avancée dans le cycle cellulaire. [Figure 4] [19]

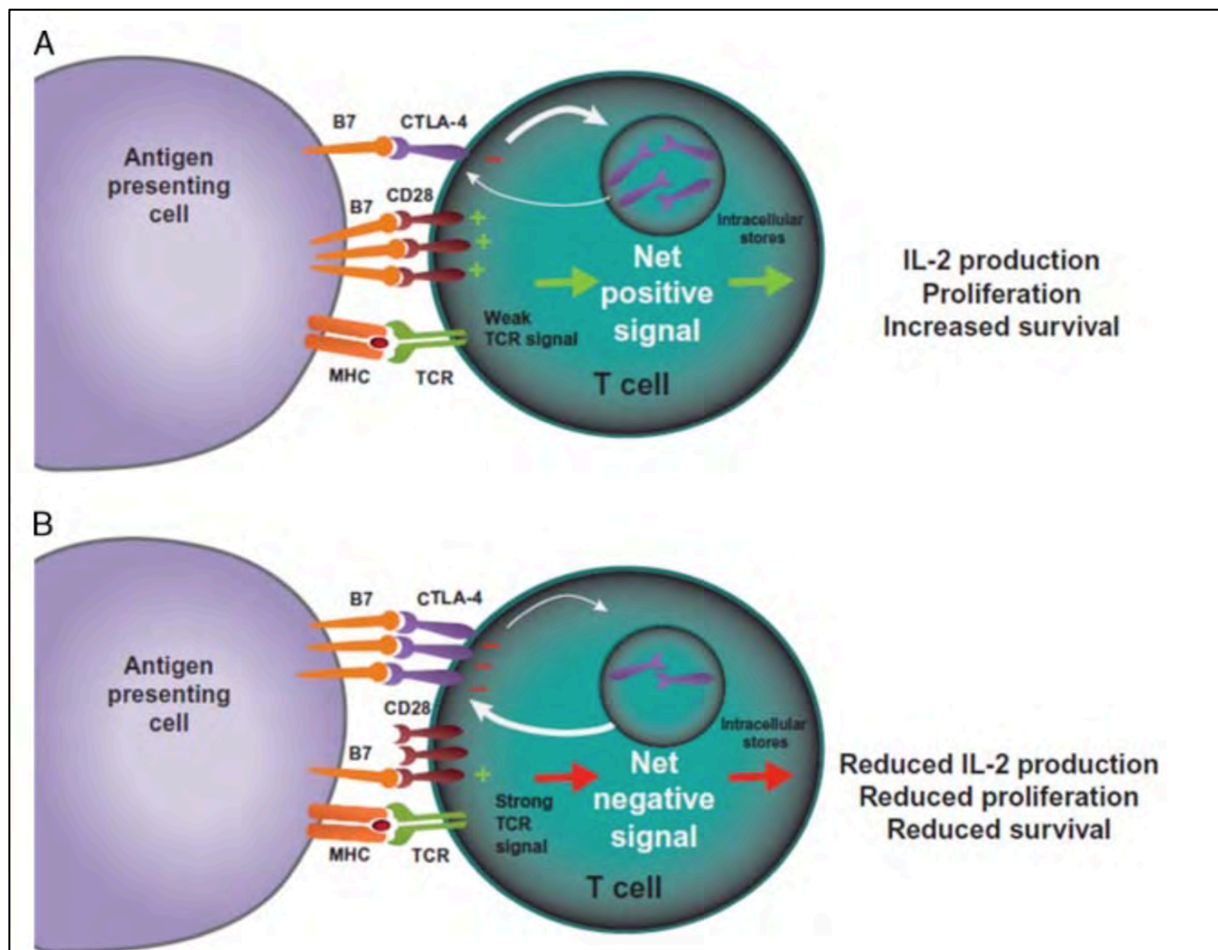


Figure 4 : L'inhibition des LT médiée par le CTLA-4 [19]

b. Le nivolumab

Le nivolumab est un anticorps monoclonal, une immunoglobuline G (IgG), et plus précisément une IgG4 qui possède une région plus stable au niveau de sa fraction Fc. Cette région stable va avoir 2 effets : l'augmentation de la stabilité et la diminution la variabilité de la réponse thérapeutique. Cet anticorps possède une forte affinité pour PD-1, un récepteur présent à la surface des L_T . Celle-ci va permettre de bloquer l'interaction entre PD-1 et ses ligands PDL-1 et PDL-2. Cette interaction est

responsable d'une diminution de la réponse immune via l'inactivation des L_T , elle-même responsable de la résistance de la tumeur à la cytolysse cytotoxique. [9] L'inhibition de cette l'interaction entre PD-1 et PDL-1 par le nivolumab va avoir 3 actions : elle va stimuler la mémoire de la réponse immunitaire des L_T contre les antigènes tumoraux, elle va induire la prolifération des lymphocytes T et elle va ralentir la croissance tumorale tout en facilitant l'élimination de la tumeur. [20] Également, l'inflammation va induire une augmentation de l'expression de PDL-1 dans le microenvironnement tumoral. PDL-1 va ainsi se lier facilement à PD-1 et induire une diminution de la réponse immunitaire, et tout particulièrement de la réponse lymphocytaire cytotoxique médiée par les L_T .

La découverte de cet inhibiteur de PD-1 est une des plus grandes avancées, avec à ce jour 15 indications thérapeutiques. Le nivolumab a été administré pour la première fois à un patient en 2006 lors d'un essai clinique de phase 1. Les résultats obtenus furent pleins d'espoir et ont induit l'accélération des essais cliniques, avec 37,5% de réponse tumorale, qui s'accompagne d'une toxicité légère et plutôt limitée.

En effet, l'activité anti-tumorale de PD-1 a été étudiée dans plusieurs types de cancer, et le nombre de « relapse » est bien plus faible que celui observé avec les thérapies ciblées, où on observe le développement de voies de résistances alternatives. Ces premiers résultats inespérés dans le cadre de la prise en charge de certains cancers, a fait naître l'espoir de voir apparaître des patients longs répondeurs. Aujourd'hui nous avons de nombreux essais cliniques qui démontrent l'efficacité du nivolumab dans différents cancers. Il a été approuvé par la FDA dans le mélanome en 2014, puis dans le cancer du rein et du poumon en 2015.

Au-delà de ces bons résultats un atout majeur vient s'ajouter au nivolumab, sa faible toxicité avec approximativement 5% de patients qui doivent arrêter le traitement pour cause de toxicité.

PDL-1 est très exprimé dans les infiltrats de lymphocytes T [20], ce qui explique certaines données indiquant que les patients qui répondent le mieux ont une réponse anti-tumorale lymphocytaire déjà bien active et des infiltrats de L_T au sein de la tumeur. Cela expliquerait que dans certains cancers, où nous ne retrouvons pas d'infiltrats lymphocytaires, cette thérapeutique soit moins pertinente. Cette absence d'infiltrats est liée aux cellules cancéreuses qui ont un faible taux de mutations immunogéniques. En effet, toutes les mutations n'ont pas la même capacité à induire une réponse

immunitaire robuste. [21] Cela expliquerait également le fait que le nivolumab présente une efficacité supérieure sur les tumeurs présentant un grand nombre de mutations, qui peuvent, en fonction de leur immunogénicité, engendrer une réponse lymphocytaire, plus ou moins importante.

Le taux d'expression de PDL-1 par les cellules cancéreuses jouerait également un rôle important et pourrait être explorée pour déterminer et identifier les patients qui auraient le plus de chance de répondre au traitement par anti-PD-1. Ainsi le taux d'expression de PDL-1 pourrait être utilisé comme un **biomarqueur**. Tout comme la colocalisation des lymphocytes T CD₈⁺ et de PD-1 dans le microenvironnement tumoral, qui aurait un rôle sur la réponse au traitement. En effet, les caractéristiques du microenvironnement tumoral (TME) jouent un rôle important dans la réponse thérapeutique du nivolumab. Une forte expression de PDL-1 dans le microenvironnement tumoral est corrélée à une réponse clinique au nivolumab dans beaucoup de cancers, tout comme l'expression de L_T CD₈⁺ à proximité de la tumeur indique une réponse immunitaire active et efficace. [21] [Figure 5]

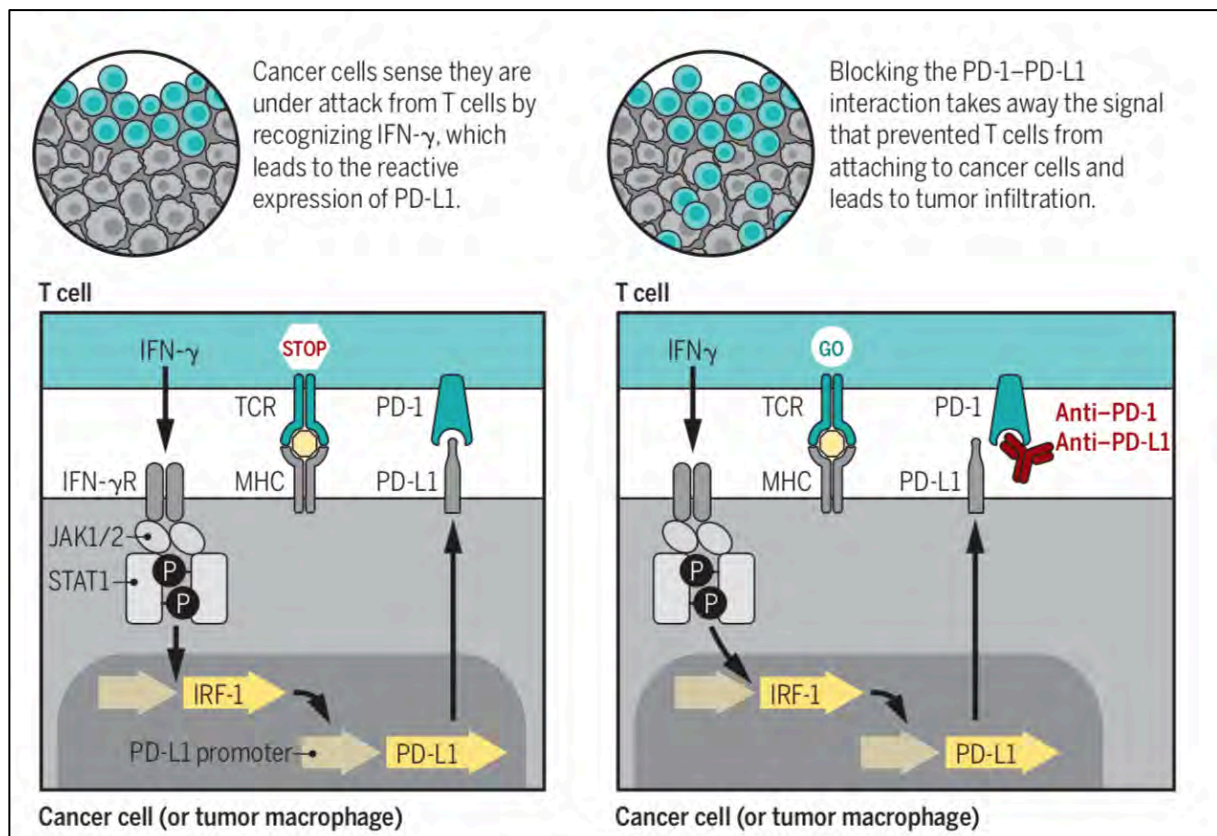


Figure 5 : Le mécanisme d'action des anticorps anti-PD-1 [21]

c. Immunothérapie en monothérapie ou en association

Pour augmenter l'efficacité de cette thérapeutique anti-PD-1, on associe le nivolumab à l'ipilimumab pour avoir une synergie d'action. On parle d'association d'immunothérapies. En effet, lorsque l'on associe c'est deux thérapeutiques nous avons une augmentation du taux de réponse mais qui, naturellement, va induire en parallèle une augmentation de la toxicité. Cette association représente une réelle chance pour les patients avec une survie de plus de 3 ans supérieure à celle observée sous monothérapie. [21]

En effet l'association nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) représente une réelle opportunité pour les patients atteints d'un mélanome. Cette association concomitante d'immunothérapie permet d'obtenir un taux de réponse supérieur par rapport au nivolumab et à l'ipilimumab en monothérapie. Cette combinaison permet également d'obtenir des réponses rapides de plus grandes ampleurs, ainsi que des réponses durables. Ces résultats permettent ainsi de démontrer la non-redondance de ces deux voies inhibitrices.

Concernant la survenue des effets indésirables sous l'association, le spectre des EI reste identique à celui sous monothérapie, mais le taux d'EI est lui supérieur. Notons cependant que l'ensemble de ces EI restent réversibles avec les algorithmes de prise en charge existants. L'association nivolumab plus ipilimumab peut donc être administrée avec un profil de sécurité gérable. [22]

En termes d'efficacité, la combinaison nivolumab plus ipilimumab permet une meilleure survie à 4 ans (étude Checkmate 067) [23]. Cette association permet d'obtenir une survie des patients à 4 ans de 53% et démontre ainsi un réel bénéfice sur le long terme.

En comparaison au nivolumab en monothérapie, l'association permet :

- d'augmenter la survie des patients : augmentation de la survie sans progression (SSP) et augmentation de la survie globale (SG),
- ainsi que d'augmenter le taux de réponses objectives (RO).

L'association NIVO+IPI permet également de diminuer le besoin de thérapies ultérieures et d'augmenter le délai d'initiation des thérapies ultérieures dans le cas où elles sont nécessaires. Une mémoire immunologique est aussi suggérée sur le long terme de part une SG et une SSP qui restent similaires entre les patients ayant interrompu le traitement précocement et ceux qui ne l'ont pas arrêté. [23]

Ces résultats sont également confirmés à 5 ans. En effet, la survie globale à long terme est davantage soutenue à 5 ans chez les patients ayant reçus l'association NIVO+IPI ou le nivolumab seul en comparaison à l'ipilimumab seul. La SG à 5 ans est de 52% avec l'association NIVO+IPI, 44% avec le nivolumab seul, et 26% avec l'ipilimumab seul. De plus, le taux de ORR et de réponses complètes observés sont supérieurs avec l'association NIVO+IPI. [Figure 6] [24]

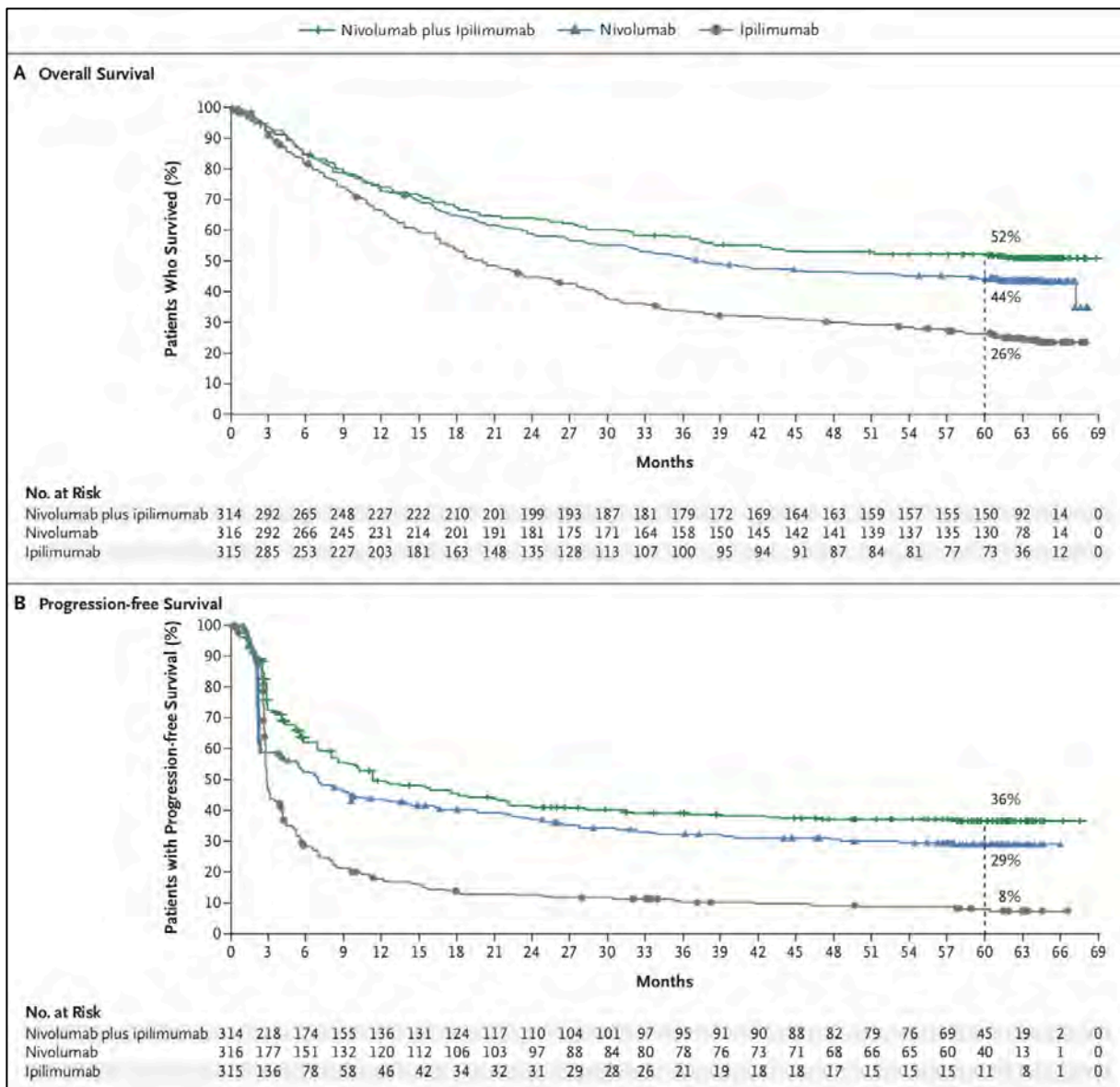


Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier concernant l'OS (A.) et la PFS (B.) [24]

Ces résultats s'expliquent par la synergie d'action de ces deux inhibiteurs de checkpoints :

- si je bloque CTLA-4 : j'obtiens l'activation et la prolifération des L_T ainsi qu'une diminution de l'immunosuppression induite par les L_T régulateurs ;
- si je bloque PD-1 : je restaure l'activité des L_T anti-tumoraux ;

ainsi la synergie de ces deux voies de régulation induit une réponse immunitaire anti-tumorale plus importante et plus durable [Figure 7] [19].

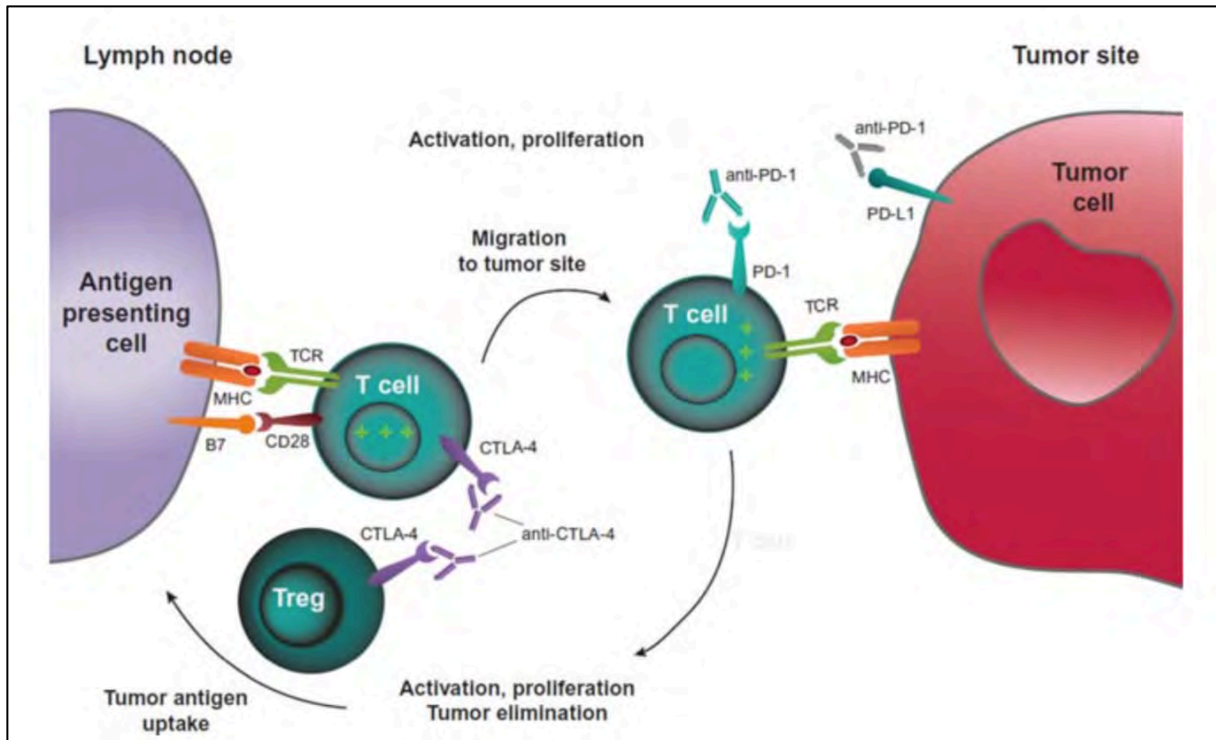


Figure 7 : Mécanisme d'action synergique des voies PD-1 et CTLA-4. [19]

d. Indications

. Ipilimumab :

L'ipilimumab obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 07/2011 dans le « mélanome avancé chez les patients ayant déjà reçu un traitement antérieur », avec un ASMR IV (Amélioration du Service Médical Rendu), un agrément aux collectivités et l'inscription sur la liste en sus des GHS.

En 2013, il y a une extension de l'AMM en première ligne dans le « mélanome cutané métastatique ». En 2016, présence d'une AMM miroir du nivolumab dans le « mélanome non résecable/métastatique en monothérapie ou en association à l'ipilimumab chez les adultes ». En 2018, radiation de la liste en sus des GHS et extension de l'AMM « dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé en association au nivolumab ». [25]

. Nivolumab :

Dans le mélanome en monothérapie : obtention de l'AMM le 06/2015 dans le mélanome avancé, avec un ASMR III, un agrément aux collectivités et l'inscription sur la liste en sus des GHS (Groupe Homogène de Séjour). Passage en 2018 à une posologie du nivolumab à dose fixe.

Dans le mélanome en association : extension de l'AMM le 05/2016 dans le « mélanome non résecable/métastatique en monothérapie ou en association à l'ipilimumab chez les adultes », avec un ASMR IV en première ligne chez les patients BRAF non muté.

Dans le mélanome adjuvant : extension de l'AMM le 07/2018 en monothérapie, accord d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), d'un ASMR III, un agrément aux collectivités et l'inscription sur la liste en sus des GHS. [26]

e. Schémas posologiques

. Nivolumab en monothérapie :

Le nivolumab est indiqué en monothérapie dans « le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) » et dans « le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète. »

La dose recommandée pour ces indications est de :

- 240mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes, ou
- 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes. [27]

Dans le cas où il serait nécessaire de faire passer un patient d'un schéma posologique à un autre :

- si passage de la posologie à 240mg à la posologie de 480 mg, alors la première dose à 480mg devra être administrée 2 semaines après la dernière dose à 240mg ;
- si passage de la posologie à 480 mg à la posologie de 240 mg, alors la première dose à 240mg devra être administrée 4 semaines après la dernière dose à 480mg. [27]

. Nivolumab en association à l'ipilimumab :

L'association NIVO+IPI est indiquée « dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique) ».

Le schéma posologique recommandé pour cette indication est :

- une phase d'association : 1 mg/kg de nivolumab en perfusion IV durant 30 minutes, suivi de 3 mg/kg d'ipilimumab en perfusion IV durant 90 minutes ; toutes les 3 semaines sur 4 cycles, et
- une phase de nivolumab en monothérapie : à la dose de 240mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes, ou 480mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes. [27]

Il n'est pas recommandé de modifier les doses de nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab. En fonction de la tolérance du patient il conviendra peut-être de suspendre ou d'arrêter de traitement. [28]

f. L'étude CheckMate 067

CheckMate 067 est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée et en double aveugle. [29] Elle a pour objectif d'évaluer l'impact à 5 ans sur la survie pour les patients traités par nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab. On compare ainsi la sécurité et l'efficacité du nivolumab seul ou en association par rapport à l'ipilimumab seul, chez les patients atteints d'un mélanome métastatique non traité.

Au total 1296 patient sont inclus dont 945 sont randomisés dans 3 groupes :

- Groupe 1 (316 patients) : nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines puis un placebo assimilé à l'ipilimumab
- Groupe 2 (314 patients) : nivolumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines plus ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines, durant 4 doses, suivi de nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines
- Groupe 3 (315 patients) : ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines, durant 4 doses, puis un placebo.

Les critères d'évaluation primaires sont la SSP et la SG. Concernant les critères secondaires évalués : le taux de réponse objective (ORR), l'expression tumorale de PD-L1 (biomarqueur d'efficacité) et la sécurité.

Les résultats obtenus montrent que le nivolumab seul ou en association à l'ipilimumab est plus efficace que l'ipilimumab seul chez les patients atteints d'un mélanome métastatique, même chez les patients présentant des tumeurs PD-L1 négatives où l'association a été plus efficace que les mêmes agents en monothérapie.

La PFS est de 6,9 mois, 11,5 mois et 2,9 mois respectivement dans les groupes 1, 2 et 3. [Figure 8] Elle est significativement plus longue avec l'association NIVO+IPI par rapport au nivolumab en monothérapie, ainsi que dans le nivolumab en monothérapie par rapport à l'ipilimumab seul.

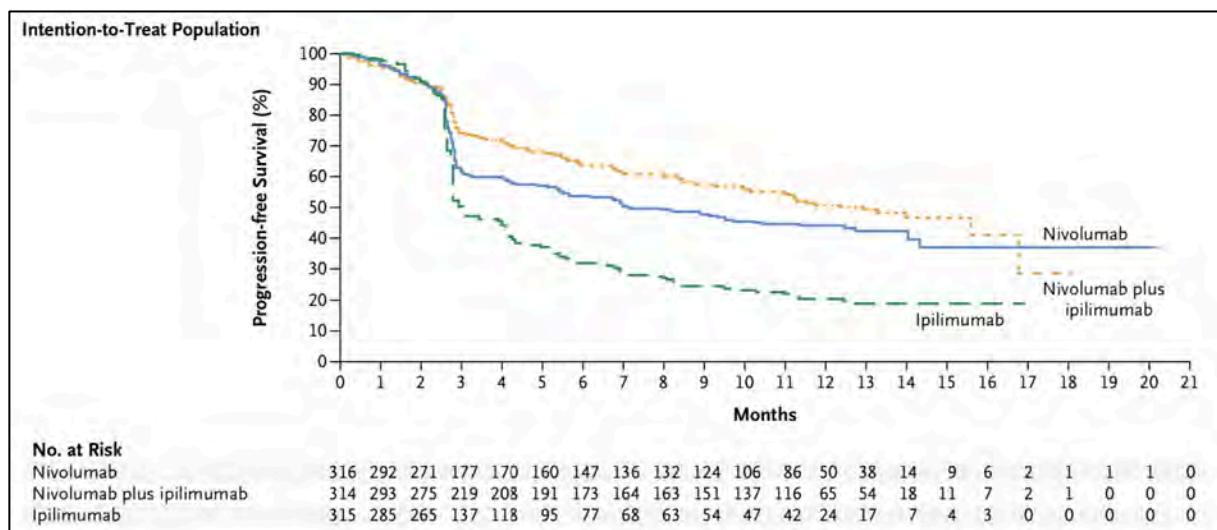


Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier concernant la SSP dans la population en intention de traitée des groupes 1, 2 et 3. [29]

Concernant l'ORR, elle est de 43,7%, 57,6% et 19% respectivement dans les groupes 1, 2 et 3. En effet la réponse complète est plus élevée dans le groupe traité par l'association que dans les groupes sous monothérapie. [Tableau 1]

| Variable | Nivolumab (N=316) | Nivolumab plus Ipilimumab (N=314) | Ipilimumab (N=315) |
|---|----------------------|---|-----------------------|
| Best overall response — no. (%) [*] | | | |
| Complete response | 28 (8.9) | 36 (11.5) | 7 (2.2) |
| Partial response | 110 (34.8) | 145 (46.2) | 53 (16.8) |
| Stable disease | 34 (10.8) | 41 (13.1) | 69 (21.9) |
| Progressive disease | 119 (37.7) | 71 (22.6) | 154 (48.9) |
| Could not be determined | 25 (7.9) | 21 (6.7) | 32 (10.2) |
| Objective response [†] | | | |
| No. of patients with response | 138 | 181 | 60 |
| % of patients (95% CI) | 43.7 (38.1–49.3) | 57.6 (52.0–63.2) | 19.0 (14.9–23.8) |
| Estimated odds ratio (95% CI) [‡] | 3.40 (2.02–5.72) | 6.11 (3.59–10.38) | — |
| Two-sided P value | <0.001 | <0.001 | — |
| Time to objective response — mo | | | |
| Median | 2.78 | 2.76 | 2.79 |
| Range | 2.3–12.5 | 1.1–11.6 | 2.5–12.4 |
| [*] The best overall response was assessed by the investigator according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. [†] Data included patients with a complete response and those with a partial response. The calculation of the confidence interval was based on the Clopper–Pearson method. These analyses were conducted with the use of a two-sided Cochran–Mantel–Haenszel test stratified according to PD-L1 status, <i>BRAF</i> mutation status, and metastasis stage. [‡] The comparison is with the ipilimumab group. | | | |

Tableau 1 : Analyse de la réponse au traitement [29]

Si on analyse les effets indésirables (EI), on observe un taux de survenue chez 82,1%, 95,5% et 86,2% des patients respectivement dans les groupes 1, 2 et 3. [Tableau 2] L'incidence des EI de grades 3 et 4 est plus élevée dans le groupe traité par association NIVO+IPI par rapport aux groupes sous nivolumab ou ipilimumab en monothérapie. En effet les EI les plus fréquents sous l'association sont : la diarrhée (44,1%), la fatigue (35,1%) et le prurit (33,2%). [29]

| Event | Nivolumab (N=313) | | Nivolumab plus Ipilimumab (N=313) | | Ipilimumab (N=311) | |
|--|--|--------------|--------------------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | Any | Grade 3 or 4 | Any | Grade 3 or 4 | Any | Grade 3 or 4 |
| | <i>number of patients with event (percent)</i> | | | | | |
| Any adverse event | 311 (99.4) | 136 (43.5) | 312 (99.7) | 215 (68.7) | 308 (99.0) | 173 (55.6) |
| Treatment-related adverse event† | 257 (82.1) | 51 (16.3) | 299 (95.5) | 172 (55.0) | 268 (86.2) | 85 (27.3) |
| Diarrhea | 60 (19.2) | 7 (2.2) | 138 (44.1) | 29 (9.3) | 103 (33.1) | 19 (6.1) |
| Fatigue | 107 (34.2) | 4 (1.3) | 110 (35.1) | 13 (4.2) | 87 (28.0) | 3 (1.0) |
| Pruritus | 59 (18.8) | 0 | 104 (33.2) | 6 (1.9) | 110 (35.4) | 1 (0.3) |
| Rash | 81 (25.9) | 2 (0.6) | 125 (40.3) | 15 (4.8) | 102 (32.8) | 6 (1.9) |
| Nausea | 41 (13.1) | 0 | 81 (25.9) | 7 (2.2) | 50 (16.1) | 2 (0.6) |
| Pyrexia | 18 (5.8) | 0 | 58 (18.5) | 2 (0.6) | 21 (6.8) | 1 (0.3) |
| Decreased appetite | 34 (10.9) | 0 | 56 (17.9) | 4 (1.3) | 39 (12.5) | 1 (0.3) |
| Increase in alanine amino-transferase level | 12 (3.8) | 4 (1.3) | 55 (17.6) | 26 (8.3) | 12 (3.9) | 5 (1.6) |
| Vomiting | 20 (6.4) | 1 (0.3) | 48 (15.3) | 8 (2.6) | 23 (7.4) | 1 (0.3) |
| Increase in aspartate amino-transferase level | 12 (3.8) | 3 (1.0) | 48 (15.3) | 19 (6.1) | 11 (3.5) | 2 (0.6) |
| Hypothyroidism | 27 (8.6) | 0 | 47 (15.0) | 1 (0.3) | 13 (4.2) | 0 |
| Colitis | 4 (1.3) | 2 (0.6) | 37 (11.8) | 24 (7.7) | 36 (11.6) | 27 (8.7) |
| Arthralgia | 24 (7.7) | 0 | 33 (10.5) | 1 (0.3) | 19 (6.1) | 0 |
| Headache | 23 (7.3) | 0 | 32 (10.2) | 1 (0.3) | 24 (7.7) | 1 (0.3) |
| Dyspnea | 14 (4.5) | 1 (0.3) | 32 (10.2) | 2 (0.6) | 13 (4.2) | 0 |
| Treatment-related adverse event leading to discontinuation | 24 (7.7) | 16 (5.1) | 114 (36.4) | 92 (29.4) | 46 (14.8) | 41 (13.2) |

* The safety population included all the patients who received at least one dose of study drug. The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

† The treatment-related adverse events listed here were those reported in at least 10% of the patients in any of the three study groups.

Tableau 2 : Survenue des effets indésirables au sein des groupes 1, 2 et 3 [29]

L'incidence des EI de grades 3 et 4 liés au traitement est plus élevée dans le groupe traité par l'association en comparaison aux groupes sous monothérapie. On observe en effet des taux supérieurs pour la plupart des EI sous l'association NIVO+IPI. Cependant le profil de sécurité sous la combinaison NIVO+IPI est conforme à celui observé sous nivolumab ou ipilimumab en monothérapie. De plus, ces EI sont gérables avec les recommandations de prise en charge existantes.

Grâce à cette étude nous pouvons dire que la SSP et l'ORR sont supérieurs sous nivolumab en association ou en monothérapie par rapport à l'ipilimumab seul, indépendamment du statut tumoral PD-L1, de la mutation BRAF et du stade métastatique.

Toutes ces observations démontrant un bénéfice clinique durable et soutenu à 5 ans dans les groupes traités par le nivolumab en association ou en monothérapie par rapport au groupe traité par l'ipilimumab, sont confirmées avec les nouvelles données de suivi à 6,5 ans, présentées lors du congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021. [30]

La SG est de 72,1 mois avec l'association NIVO+IPI, 36,9 mois sous nivolumab seul et 19,9 mois sous ipilimumab seul. [Tableau 3]

| | NIVO + IPI (N = 314) | NIVO (N = 316) | IPI (N = 315) |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|
| Median OS: all pts, mo (95% CI) | 72.1 (38.2-NR) | 36.9 (28.2-NR) | 19.9 (16.8-24.6) |
| 6.5-y OS rate: all pts, % (95% CI) | 49 (44-55) | 42 (37-42) | 23 (19-28) |
| <i>BRAF</i> mutant | 57 (47-66) | 43 (33-53) | 25 (17-34) |
| Median PFS: all pts, mo (95% CI) | 11.5 (8.7-19.3) | 6.9 (5.1-10.2) | 2.9 (2.8-3.2) |
| 6.5-y PFS rate: all pts, % (95% CI) | 34 (29-40) | 29 (23-34) | 7 (4-11) |
| Investigator-assessed ORR, % (95% CI) | 58.3 (52.6-63.8) | 44.9 (39.4-50.6) | 19.0 (14.9-23.8) |
| Duration of response, mo (95% CI) | NR (61.9-NR) | NR (45.7-NR) | 19.3 (8.8-47.4) |

Tableau 3 : Résultats obtenus avec un suivi à 6,5 ans dans les différents groupes [30]

Concernant les EI de grades 3 et 4, nous avons une survenu chez 59% des patients sous l'association NIVO+IPI, 24% des patients sous nivolumab seul et 28% des patients sous ipilimumab seul.

Pas de nouveaux signaux de sécurité ou de décès liés au traitement observés à 6,5 ans par rapport au suivi à 5 ans.

En conclusion pour un suivi à 6,5 ans on observe une amélioration durable des résultats sous nivolumab seul ou en association à l'ipilimumab par rapport à l'ipilimumab seul. On notera également que nous pouvons observer une amélioration de la SG, de la SSP et de l'ORR avec l'association NIVO+IPI en comparaison au nivolumab seul. [30]

3. LA QUALITE DE VIE

A. Définitions

« En termes simples, la qualité de vie d'une personne est sa capacité de faire et d'apprécier les choses qui comptent le plus pour elle dans sa vie, en se sentant aussi bien que possible. » [31] Cela reste donc subjectif, et peut ne pas représenter la même chose pour tout le monde. Qualité de vie, santé perçue, bien être, autant de vocabulaire employé pour parler de la qualité de vie. Aujourd'hui le vocabulaire n'est pas totalement déterminé. L'idée sous-jacente derrière l'ensemble de ces termes est que pour mieux soigner les patients il faut prendre en compte son ressenti personnel, le ressenti qu'il a sur lui-même, pour ne pas envisager uniquement la santé du point de vue biomédical, mais prendre en considération les autres dimensions. [32]

B. Les différents aspects de la qualité de vie

Comme cela a été souligné, la qualité de vie est multidimensionnelle et subjective. Le ressenti des séquelles par le patient va influencer lourdement sur sa qualité de vie physique et psychique. Cependant d'autres facteurs vont entrer en compte : le sexe, le niveau d'étude, le revenu ou encore le statut professionnel va influencer la perception de la qualité de vie.

Prenons pour exemple une enquête nationale sur les conditions de vie des personnes atteintes d'un cancer, qui interroge des patients 2 ans après leur diagnostic. Il a été mis en évidence que :

- les femmes ont une moins bonne qualité de vie sur le plan mental
- la qualité de vie mentale est meilleure chez les patient âgés
- la qualité de vie augmente avec le niveau d'étude et le niveau des revenus
- ne pas vivre en couple diminue la qualité de vie sur le plan mental. [32]

Les 5 domaines les plus fréquemment exprimés entre les patients et les soignants sont, par ordre de priorité : la famille, la santé, les loisirs, la vie sociale et les enjeux professionnels. Cette mise en avant identique entre les soignants et les patients est intéressante car elle nous montre que les mesures individualisées sont modérément corrélées avec d'autres mesures standardisées de la qualité de vie. Cela vient confirmer que les instruments génériques, spécifiques et individualisés peuvent

permettre d'explorer différentes facettes de la qualité de vie auto-perçue. Il semblerait ainsi pertinent d'utiliser une combinaison de différents questionnaires individualisés et standardisés car les informations délivrées seront différentes. Les questionnaires individualisés apportent des informations sur des domaines importants et non prédéfinis, alors que les questionnaires standardisés nous renseignent sur la perception de soi et sur des domaines dits secondaires. [33]

C. Les outils de mesure

Mesurer la qualité de vie n'est pas chose facile, aujourd'hui cette mesure est obtenue en répondant à des questionnaires standardisés, qui ont pour objectifs d'améliorer le bien-être des patients en rendant les interventions médicales plus pertinentes. [Tableau 4]

| Instrument | Goals | Cancer specific | Melanoma specific | Survivor-specific | Subscales | Remarks |
|-----------------------------|--------------|-----------------|-------------------|-------------------|--|--|
| EORTC QLQ-C30 [28] | Global HRQOL | yes | no | no | 5 functional scales: physical, emotional, role, cognitive 9 symptom scales: fatigue, pain, nausea, dyspnea, appetite loss, insomnia, constipation, diarrhea 1 summary scale. 30 items | Possible lack of sensitivity for use in melanoma survivors to evaluate HRQOL [41]. Symptoms not specific for melanoma survivors. Not validated in cancer survivorship or in melanoma patients. |
| FACT-General [30] | Global HRQOL | yes | no | no | 4 functional scales: physical, emotional, social, functional wellbeing. 27 items | Can be completed by the FACT-M scale. |
| FACT-Melanoma [31] | Global HRQOL | yes | yes | no | 3 functional scales: physical, emotional, social, wellbeing. 27 items FACT-G + 24 FACT-M items | Melanoma specific with a specific post-surgery scale. Validated in all stages of melanoma. |
| Assessment of QLQ-8 [61] | Global HRQOL | yes | no | no | 8 dimensions: 3 physical dimensions (independent living, pain, senses) and 5 mental dimensions (mental health, happiness, coping, relationships, self-worth). 35 items | Is sensitive to changes in mental and emotional health. May also be useful to capture the benefit of psychological interventions and to measure their cost effectiveness. |
| Impact of cancer (IOC) [29] | Global HRQOL | no | no | no | 8 scales: physical functioning, vitality, social functioning, general health, bodily pain, physical and emotional role, mental health. 37 items | Adjustment to changes. Measures positive as well as negative impact of cancer. Not validated in cancer survivorship. |

Tableau 4 : Description des questionnaires utilisés dans différentes études [5]

a. Le questionnaire SF-36

Le questionnaire SF-36 est le questionnaire le plus utilisé aujourd'hui dans le monde. C'est un questionnaire dit « générique » comprenant 36 questions qui portent sur les 4 semaines précédant le remplissage du questionnaire. 8 dimensions de la qualité de vie y sont abordées : l'activité physique, les limitations liées à l'état physique, les douleurs physiques, la vie relationnelle, la santé psychique, les limitations liées à l'état

psychologique, la vitalité et la santé perçue. Les réponses au questionnaire permettent de mettre en évidence 2 scores : le score composite physique (PCS) et le score composite mental (MCS). Certaines dimensions de la qualité de vie vont être plus ou moins importantes en fonction des patients, en effet comme nous l'avons vu précédemment la qualité de vie reste une notion subjective. Un patient peut qualifier sa qualité de vie de « bonne » malgré des compétences physiques limitées, tout simplement car elles sont liées à la situation. Également, au-delà de la subjectivité, la temporalité va venir jouer un rôle dans l'estimation de la qualité de vie des patients. En fonction de la période de la maladie, les patients ne vont pas ressentir les mêmes besoins et les mêmes craintes. Les craintes s'accroissent chez les « survivants » du cancer : la crainte de la rechute, mais également des craintes liées au retour à une vie active, à une vie « normale », qui peut perturber les patients.

La mesure de la qualité de vie, de par sa subjectivité, est fortement basée sur les opinions des malades. Ainsi réduire des informations de nature qualitatives en données quantitatives, risque toutefois d'altérer la qualité des résultats. Il est important de garder en tête que la qualité de vie reste multidisciplinaire et que son analyse doit intégrer des compétences différentes ainsi que des cadres théoriques différents. [32]

b. Les PRO (Patients Reported Outcomes)

Nous ne pouvons pas parler de l'évaluation de la qualité de vie des patients sans parler des PRO. Les PRO permettent de prendre en compte de façon régulière le ressenti des patients face à leur maladie et de voir comment ils apprécient leur qualité de vie au quotidien. La prise en charge des PRO en clinique apporte de nombreux bénéfices sur la survie globale des patients mais également sur leur qualité de vie. En effet, prendre en compte les PRO permettrait une meilleure prise en charge des effets secondaires et une détection plus précoce des récidives ou progressions de la maladie. Également, au-delà des bénéfices patients, la prise en compte régulière des PRO apporte de meilleures satisfactions aux médecins en améliorant la relation avec les patients, mais également en améliorant la prise de décisions partagées. Cela facilite les conversations entre soignant et patient et permet d'aborder plus facilement des sujets jugés comme délicats. De même, cela améliore la fluidité du circuit de prise en charge. Il semble essentiel de garder en mémoire que de manière globale

l'utilisation des PRO en pratique clinique, améliore la prise en charge des patients en oncologie.

En d'autres termes, les PRO permettent d'avoir les perceptions physiques, mentales et sociales des patients sans interprétation d'une personne intermédiaire, comme l'oncologue par exemple. Cela permet d'inclure et de prendre en compte la voix du patient, tout en bénéficiant d'une réelle interprétation de l'expérience patient face au traitement. Les PRO constituent d'autre part une aide pour les praticiens, les agences d'évaluation et réglementaires pour l'évaluation de la tolérance et des bénéfices d'une thérapie, ou pour faire la différence entre deux options possibles de traitement.

Dans le cadre des immunothérapies, les PRO sont pertinents par rapport à :

- la durée de traitement qui est de plus en plus longue,
- la présence de survie à long terme de certains patients,
- et la valorisation de l'espoir d'une survie améliorée grâce à ces nouvelles thérapeutiques.

Les ICI ont des profils de tolérance meilleurs en comparaison aux traitements conventionnels que sont les traitements cytotoxiques et les thérapies ciblées. Ces traitements sont susceptibles d'amener des effets indésirables sévères qui nécessitent une prise en charge spécifique et une surveillance accrue afin de prévenir les complications.

Les PRO appliqués dans les essais cliniques incluant nivolumab, utilisent des questionnaires tels que le « generic HRQOL mesures », le EuroQoL (EQ-5D) et le EORTC QLQ-C30. Ces questionnaires permettent de recueillir des données sur : les symptômes du patient, le bien-être général et le ressenti physique.

Les premiers résultats obtenus avec ces PRO sont primordiaux pour comprendre l'importance de la prise en considération de la qualité de vie des patients, associée à une thérapie donnée. Prenons pour exemple le nivolumab qui stabilise ou augmente le score de HRQOL chez les patients ayant un cancer avancé. Cela apporte un bénéfice clinique notable par rapport aux thérapies conventionnelles (chimiothérapies et thérapies ciblées), qui sont plutôt associées à une détérioration de la qualité de vie. Si on combine la prise en charge classique sous nivolumab et qu'on ajoute les PRO,

on voit que l'on a des effets positifs sur le patient : une diminution des symptômes ainsi qu'une diminution de la toxicité liée au traitement. [34]

Cependant mettre en place cette évaluation régulière des PRO n'est pas chose facile et présente certaines limites :

- en routine clinique, où des limites logistiques et informatiques qui peuvent être rencontrées,
- l'implication des patients à remplir les questionnaires ponctuellement,
- la nécessité de mettre en place un apprentissage et une éducation minutieuse des patients avant de les laisser remplir les questionnaires en autonomie,
- la charge de travail supplémentaire que cela représente pour les soignants. [35]

Nous nous tournons aujourd'hui vers la digitalisation des PRO, appelés « e-PRO ». La digitalisation représente toutefois un certain nombre d'avantages :

- une collecte directe des informations auprès du patient,
- plus de retranscription des résultats grâce à la digitalisation,
- l'accès à une représentation graphique des résultats dans le temps,
- et le suivi des PRO depuis le début du traitement.

Cependant, cette digitalisation représente un coût d'investissement non négligeable pour mettre en place ce système, comme le coût des licences ou l'accès à internet. [36] Aujourd'hui il existe une application qui permet d'enregistrer les ePRO de patients sous inhibiteurs de checkpoints (ICI), elle se nomme Kaiku® Health Elle comporte 18 questions relatives à la présence et la sévérité des symptômes. Elle est complétée tous les 3 à 7 jours pendant 1 à 2 mois en intervalle avec le QLQ-C30. L'objectif ici va être de comparer les données obtenues avec Kaiku® Health (ePRO) et celles obtenues dans les essais cliniques et couplés aux symptômes rapportés. Cette application est présente sur téléphone et ordinateur. Ces ePRO permettent de convertir les grades issus du NCI-CTAE v.4.03 en symptômes décrits par le patient. Cette traduction permet au patient de bien comprendre et de sélectionner ce qui lui correspond le mieux. D'autre part, un algorithme d'urgence envoi à l'équipe soignante une alerte lorsque le patient rapporte des symptômes sévères ou une forte altération. Cette analyse a permis de mettre en avant certaines corrélations :

- la valeur clinique des symptômes rapportés augmente quand l'analyse individualisée des symptômes est combinée à des analyses standards,

- l'utilisation des ePRO dans les ICI est fiable. En effet la variété des symptômes, leur incidence et leur grade suivent les données recueillies dans les essais cliniques. [37]

Retenons que les PRO et l'utilisation des nouvelles technologies permettent d'obtenir une image plus complète de l'expérience du patient, ce qui facilite pour le praticien la prise en charge du patient. La prise de décision est facilitée et plus précise, et la gestion de l'ensemble des patients est simplifiée. [36] Ainsi, il semblerait pertinent d'inclure les PRO dans les essais cliniques et de les prendre en compte dans l'évaluation des thérapeutiques et la fixation du prix des médicaments. [34]

c. L'évaluation de la qualité de vie en cancérologie

Une standardisation des questionnaires semble en discussion et envisageable pour assurer une bonne qualité de la prise en charge des patients quel que soit la pathologie et le praticien. Mais cela à condition que l'outil soit utilisé et mis en œuvre correctement, après évaluation et vérification de la bonne prise en compte des critères importants pour la population cible, tout en répondant aux besoins de la réponse recherchée. Cette standardisation n'est pas évidente d'autant plus que la prise en charge des maladies évolue avec le temps, tout comme les stratégies thérapeutiques. Il est donc nécessaire que ces outils soient mis à jour régulièrement pour être en accord avec les nouvelles recommandations et procédures de prise en charge, comme une nouvelle méthode de chirurgie, de nouveaux examens ou encore l'arrivée de nouveaux traitements.

Cette standardisation ne fait pas l'unanimité, et certains praticiens pourraient ne pas être d'accord avec ce procédé. Certains effets indésirables ne sont pas prévisibles. L'objectif ici va être de comprendre l'impact des effets indésirables sur la qualité de vie et non pas de les évaluer.

La difficulté d'évaluation de la qualité de vie des patients atteints d'une pathologie peut être l'une des raisons pour laquelle certains organismes de réglementation, comme la FDA, ont du mal à accepter les PRO comme principaux critères d'évaluation pour l'approbation des médicaments. Une réticence liée à la crainte que l'évaluation des PRO soit mal menée et que ces études prospectives ne soient pas bien conçues. [36]

Observons qu'en cas de métastase, la grande majorité des patients sont traités par immunothérapie, en monothérapie ou en association, avec des inhibiteurs de checkpoints. Ces thérapeutiques augmentent la survie des patients, mais les effets indésirables peuvent être graves et invalidants pour les patients. C'est pourquoi il est important de réaliser une prévention et une bonne prise en charge de ces toxicités afin de les détecter le plus tôt possible et d'éviter les potentielles complications. En ce sens, l'utilisation des Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) permet d'évaluer la toxicité dans les essais cliniques comme en routine clinique au travers de 790 événements indésirables regroupés en 3 catégories : les événements de laboratoire, les événements d'examen physique et les effets indésirables symptomatiques.

La fréquence d'évaluation des symptômes via les questionnaires reste un élément important dans la prévention des toxicités. Un temps d'intervalle trop important entre 2 questionnaires pourrait amener à un risque de passage de symptômes légers à sévères durant cette période de non-évaluation.

Une déclaration des symptômes par les patients, de façon plus fréquente et libre, a été mise en place afin de permettre l'optimisation de la surveillance, mais également de contrebalancer la sous-estimation de l'apparition et de la gravité des symptômes par les cliniciens, en comparaison aux déclarations effectuées par les patients. Ce sont les PRO-CTCAE, qui permettent une version adaptée aux déclarations faites directement par les patients. Constitué de 124 questions qui vont permettre de décrire 78 symptômes ainsi que : leur interaction avec les activités de la vie quotidienne, leur gravité et leur fréquence.

L'utilisation de ces PRO en oncologie est encore discutée et débattue, mais les données actuelles suggèrent une amélioration des symptômes physiques après l'utilisation de PRO.

Également, la conception de ces outils PRO doit être adaptée en fonction du profil de toxicité de la maladie et du traitement administré. Alors, quels seraient les items correspondants pour l'auto-évaluation des patients atteints de mélanome et traités par immunothérapie ? Cette recherche permettrait l'ajout de ces items facilitant l'auto-évaluation dans le mélanome, aux autres items déjà existants dans l'outil PRO-CTCAE. Cette recherche a été effectuée à travers un groupe de travail, une revue de

littérature, une évaluation des graphiques et un recueil d'informations auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) sur les produits utilisés : Opdivo®, Yervoy® et Keytuda®, dans l'objectif d'être exhaustifs sur l'ensemble des effets indésirables. Les effets indésirables fréquemment rencontrés sont : les nausées, l'anorexie, les douleurs abdominales, les éruptions cutanées, le prurit, l'arthralgie, la fatigue, les vomissements, la constipation, la dyspnée, la myalgie, les réactions au point d'injection, les maux de tête, les frissons, l'asthénie, la fatigue et la dépression. L'ensemble de ces informations recueillies semblent conformes et représentatives des patients ayant un mélanome et recevant une immunothérapie.

Dans la construction de l'outil il est également important de prendre en compte le fait que ce questionnaire soit facile et rapide à remplir pour les patients, que cela ne leur prenne pas trop de temps. Ces outils permettant le recueil de PRO doivent aider les patients à mieux se concentrer sur leurs effets indésirables, et ne doivent pas devenir une corvée. [38]

D. La qualité de vie dans le mélanome

a. La qualité de vie en oncologie

- La prise en considération du bénéfice clinique ressenti par le patient

Au-delà de la dimension de qualité de vie que l'on connaît en santé, la qualité de vie en oncologie va prendre en compte d'autres dimensions, plus spécifiques à la maladie et à son traitement. En effet, en oncologie la qualité de vie intègre l'évaluation de l'efficacité des prises en charges qui est un critère très important. Il est centré sur le patient, il va analyser à la fois le bénéfice clinique et les bénéfices relatifs à la tumeur. L'impact de la qualité de vie est ici un critère non dissociable de la prise en charge des patients cancéreux. Au-delà de la dimension d'efficacité thérapeutique, il faut tenir compte des bénéfices ressentis par les patients et des éventuelles répercussions sur sa vie. L'équilibre est essentiel entre le bénéfice clinique du patient et le bénéfice tumoral.

Cela prend tout son sens quand on commence à s'intéresser aux longs survivants. Les patients vivent de plus en plus longtemps après le cancer, c'est pourquoi l'équipe soignante doit prendre en compte différentes dimensions de la qualité de vie tout au long du parcours de soins du patient. Différentes dimensions de la santé sont prises en considération comme la dimension physique, morale ou encore sociale. On parle même de médecine de précision, dans laquelle la prise en charge du patient va évoluer en fonction de la qualité de vie du patient au cours du temps. Il faut identifier les besoins du patient afin d'adapter la prise en charge en lui proposant des soins répondant à ces attentes. Les soins de supports se développent et deviennent davantage disponibles dans les établissements de santé, et tout particulièrement au sein de structures accueillant des patients atteints d'un cancer. [39]

- L'impact non négligeable de l'aspect psychologique

« Qu'est-ce que je veux faire du temps qu'il me reste ? », une question qui survient lors d'un cancer. Cette maladie peut amener certaines réflexions et conduit le patient à s'interroger sur ce qui compte réellement pour lui. Ces questions sont présentes quel que soit le pronostic, qu'il soit bon ou mauvais, et que la fin soit proche ou non. Ce que l'on souhaite faire de ce temps est une réflexion très personnelle, nourrie par ses propres objectifs et sa liste de souhaits. Le cancer est une maladie lourde, avec des répercussions qui parfois vont durer dans le temps. C'est pourquoi il est important d'avoir un moteur pour surmonter les imposants traitements et les effets indésirables déplaisants qui viennent alourdir le quotidien des patients. Ce moteur va permettre de surmonter la maladie pour pouvoir profiter du temps qui leur ait donné et réaliser leurs souhaits.

Parfois certaines personnes vont même décider d'arrêter des traitements, jugés comme trop lourds et dont les effets indésirables altèrent significativement leur qualité de vie. Le patient souhaite ainsi profiter du temps qu'il lui reste sans contraintes supplémentaires sur sa vie quotidienne, et consacrer son temps à profiter pleinement de la vie. [31]

Il faut que le patient prenne conscience qu'il est important de prendre soin de lui. Il faut tout faire pour maintenir la meilleure santé possible, c'est primordial pour la poursuite des traitements. Il peut être pertinent pour le patient de mettre en place un plan de

mieux être, c'est à dire une série de gestes qu'il va pouvoir réaliser au quotidien pour se sentir bien. Cela peut prendre différents aspects comme :

- réaliser un peu d'activité physique adaptée afin de soulager certains effets indésirables, comme par exemple permettre de mieux gérer sa fatigue quotidiennement,
- développer sa force et sa résistance,
- gérer le stress et les angoisses,
- mais également de limiter l'apparition d'autres problèmes de santé.

Prendre soin de soi ne se limite pas à l'aspect physique, la composante mentale est également très importante. On parle **d'oncopsychologie**. En effet, la moitié des personnes atteintes d'un cancer vont éprouver des difficultés d'ordre psychologique et celles-ci pourront survenir à n'importe quel moment de leur parcours de soin. Dans le cas d'un patient traité par immunothérapie, nous retrouvons deux grands paramètres qui vont jouer un rôle essentiel dans la prise en charge du patient :

- **l'incertitude** : effectivement beaucoup de patients sous immunothérapie ont reçus des traitements antérieurs perçus comme décevants et qui se sont soldés par une inefficacité. Ainsi « l'immunothérapie sera-t-elle efficace ? » Cette interrogation peut représenter une source d'anxiété importante pour le patient.
- **l'implication et le rôle actif du patient** : sous immunothérapies les effets indésirables majoritairement observés sont d'origine immunologique et demandent au patient une réelle implication dans leur détection. En effet, afin de détecter précocement les éventuels effets indésirables et éviter toute complication, le patient doit signaler à son équipe soignante tous symptômes ou changements qui lui semblent anormaux. [40]

- La prise en considération de la qualité de vie dans l'évaluation des futures thérapeutiques

Une des spécificités rencontrées concernant la qualité de vie en cancérologie c'est son éventuelle **prise en considération dans l'évaluation des futures thérapeutiques**. En effet, les critères de jugement clinique considérés comme pertinents pour les patients dans le cadre d'un médicament anticancéreux sont :

- l'amélioration de la survie sans progression (SSP),

- l'amélioration des symptômes liés à la maladie ainsi que la tolérance,
- l'amélioration ou l'absence notable de dégradation de la qualité de vie.

La qualité de vie est un critère notable dans le choix des nouvelles thérapeutiques dans le cancer. Premièrement via l'augmentation de la survie sans progression, où la qualité de vie et les PRO sont intéressants pour définir le réel impact clinique du traitement. Et secondairement via la comparaison de deux thérapeutiques « identiques » en termes d'efficacité et ne montrant aucune non-infériorité dans les essais cliniques. La qualité de vie et les PRO vont pouvoir rentrer en compte dans le choix de la balance pour choisir entre les deux thérapeutiques possibles. [37]

Lors de l'évaluation médico-économique des médicaments, certains critères cliniques vont être pertinents quel que soit la maladie : la morbidité, la mortalité ou encore la qualité de vie. La qualité de vie est évaluée au travers de questionnaires spécifiques de la maladie ou via des questionnaires généralistes. Cette évaluation est importante pour certaines organisations, comme les organismes et agences d'évaluation, mais aussi pour les payeurs. [41]

De plus, les PRO pourraient avoir un rôle notable dans les essais cliniques pour éviter les sous-estimations des effets indésirables subjectifs ressentis par les patients. Cela permettrait également de diminuer le risque de sous-évaluation des toxicités par les praticiens et évaluateurs. En d'autres termes, la qualité de vie est un critère intéressant auquel les scientifiques et les autorités réglementaires s'intéressent davantage. L'EMA dit même que « l'évaluation de l'expérience client et l'impact du traitement sur le bien-être et la vie quotidienne sont des aspects conséquents de l'évaluation des bénéfices cliniques des nouvelles thérapeutiques ». [37]

En ce sens, les résultats en termes de qualité de vie sont de plus en plus présents dans les publications avec une inclusion des PRO dans les protocoles des essais cliniques. La prise en compte de l'impact de la qualité de vie doit être marquante pour la prise de décision dans la balance bénéfice / risque, autant pour les cliniciens que pour les patients. Évidemment cela impactera le devenir de la molécule en tant que nouvelle thérapeutique. Lors des essais cliniques, leur interprétation ne devrait pas se faire sans l'analyse des résultats de qualité de vie couplés aux résultats d'efficacité, malgré quelques exceptions qui peuvent néanmoins apparaître et en particulier en oncologie. [37]

- La prise en charge de la qualité de vie en oncologie

La notion de qualité de vie n'est pas figée dans le temps. Ce que représente la qualité de vie pour un patient au temps t ne sera pas forcément identique à ce que représentera pour lui la qualité de vie dans quelques années. Cette notion de qualité de vie est très importante pour le quotidien des patients et il faut oser en parler avec son équipe soignante. Cela permettra au patient de construire et de rechercher avec elle, les meilleures alternatives possibles pour profiter pleinement de ce qui compte vraiment pour lui. [31]

Plusieurs accompagnements et suivis sont possibles, il faut trouver ce qui correspond le mieux aux attentes du patient, tout en prenant en compte les besoins liés à son traitement. Un suivi personnalisé peut être proposé, le plus souvent avec un psychologue dans son cabinet, sous la forme de séances qui vont durer plus ou moins longtemps en fonction des patients, et avec une durée de suivi qui va dépendre du patient et de ses besoins.

Autrement un suivi avec des groupes de parole peut être proposé. Cette possibilité permet de faciliter les échanges et le partage d'expérience, tout en mettant à disposition des patients des outils pour les aider à mieux gérer certaines situations de la vie quotidienne. On parle ici de groupes psychothérapeutiques. [40]

La prise en charge de la qualité de vie en cancérologie passe majoritairement par les soins de support. On entend par soins de support « tous les soins qui prennent en charge les conséquences de la maladie et des traitements ». [42] Ces soins vont avoir différentes finalités et objectifs qui peuvent se regrouper sous différentes catégories :

- prendre en charge la douleur,
- prendre en charge la fatigue,
- prendre en charge les effets secondaires du traitement,
- aider au maintien ou à la reprise d'une activité physique,
- apporter un soutien psychologique,
- favoriser le rétablissement de l'image de soi,
- réaliser un suivi social,
- prendre en charge les problèmes diététiques,
- accompagner les patients en cas de soins palliatifs.

Ainsi les soins de support permettent une prise en charge globale du patient, quel que soit ses besoins. Toutes ces possibilités permettent aux soins de supports de prendre en considération différents aspects de la vie courante, telle que la fatigue, le sport, la sexualité ou encore la douleur. Cependant pour prendre en charge le patient dans sa globalité il est nécessaire d'avoir à disposition des compétences diverses, c'est pourquoi les soins de supports sont assurés par des équipes pluridisciplinaires. Elles vont se coordonner autour du patient, afin d'assurer une continuité de la prise en charge du patient, que ce soit en libéral ou au sein de structures spécialisées.

Les objectifs des soins de supports sont variés, et vont s'adapter aux attentes du patient ainsi qu'aux besoins mis en avant par l'équipe soignante :

- avoir une approche globale du patient
- avoir la meilleure qualité de vie possible
- prendre en compte les besoins sur le plan physique, psychologique et social
- faire partie intégrante de la prise en charge
- prendre en compte la diversité des besoins du patient et de l'entourage.

Les soins de support peuvent être mis en place avec l'équipe soignante à différents moments du parcours de soin en fonction du ressenti et des besoins du patient. Ils sont inscrits dans le programme personnalisé de soin (PPS), et vont évoluer dans le temps en fonction de la progression des nécessités du patient. Aujourd'hui certaines consultations en soins de support sont prises en charge par l'assurance maladie. Il est important de se renseigner également auprès de sa complémentaire santé, qui parfois peut proposer des remboursements. [42]

b. Spécificité du mélanome

« Pour mesurer la qualité de vie, il fallait déjà qu'il y ait une vie ! », annonce le Pr Jean-Jacques Grob. [43] Grace aux nouveaux traitements tels que l'immunothérapie et les thérapies ciblées, les patients atteints de mélanome avancé voient leur survie prolongée.

Certaines études comme l'étude Combi-V permettent d'évaluer différents indicateurs potentiellement impliqués dans la qualité de vie comme : la fatigue, l'état émotionnel,

la perte d'appétit, l'insomnie, la dyspnée, les nausées et les interactions sociales. Pour évaluer cette qualité de vie 3 questionnaires ont été utilisés :

- EORTC QLQ-C30 : qui évalue la qualité de vie des patients atteints d'un cancer
- EQ-5D : qui est un questionnaire plus transversal
- FACT-Melanoma : qui est lui un questionnaire spécifique au mélanome.

Le cancer étant en train de se transformer en maladie chronique, il faut prendre en compte des échelles plus transversales qui vont permettre de prendre en compte de nouveaux aspects de la qualité de vie dans les cancers, comme par exemple les rapports sociaux et les interactions professionnelles. [43]

Dans le cas du mélanome, la qualité de vie évaluée grâce au questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC est maintenue, voire améliorée, lors de la prise de certains traitements comme : l'ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab. Il a également été mis en évidence que certains facteurs étaient impliqués dans la diminution de la qualité de vie des patients :

- le statut marital,
- l'âge,
- le sexe,
- le manque de soutien social,
- la gravité du mélanome au moment du diagnostic,
- et les comorbidités. [5]

L'aspect psychologique est particulièrement présent dans le mélanome. En effet, l'anxiété et la dépression sont des réactions communes au diagnostic de cancer, et tout particulièrement dans le mélanome. Une détresse psychologique est aussi observée dans les périodes post-opératoires. Ici vient se poser **le souci de l'image corporelle** qui est une réaction courante dans les cancers de la peau et donc dans le mélanome. Les changements physiques vont considérablement modifier l'image corporelle du patient et causer des cicatrices visibles.

En effet, le mélanome set une pathologie avec beaucoup de détresse au niveau du diagnostic et pendant les phases initiales du traitement. Les études checkmates 067 et 069 n'ont pas montré de détérioration de la qualité de vie des patients mesurée par les questionnaires QLQ-C30 et EQ-5D. [11]

Intéressons-nous maintenant plus précisément à la qualité de vie des patients présentant des tumeurs de la peau. Aujourd'hui un tiers des tumeurs diagnostiquées sont des tumeurs cutanées. Plus la détection de ses tumeurs est précoce, plus le pronostic est bon. Concernant le diagnostic du mélanome : il augmente avec l'âge et est fortement associé à des variables psychosociales. En effet, selon le modèle d'adaptation psychosociale aux maladies chroniques et incapacités, la qualité de vie est le principal résultat négatif de la maladie chronique.

Ce processus d'adaptation implique :

- des réactions à la maladie
- des influences contextuelles (comme des variables cliniques)
- des caractéristiques sociodémographiques
- des attributs psychosociaux
- et des caractéristiques environnementales. [44]

Pareillement, d'autres facteurs vont venir influencer la qualité de vie des patients, de façon plus ou moins directe. L'âge, le genre, l'activité et le statut professionnel, la zone et la durée de la maladie sont des facteurs qui ne sont pas prédictifs de la qualité de vie. A contrario, être marié, avoir des antécédents familiaux de mélanome, et avoir fait des études supérieures sont eux des facteurs prédictifs de la qualité de vie. L'emploi est en effet fortement corrélé à la qualité de vie du patient. Également, il est mis en évidence que la qualité de vie des patients est supérieure lorsque la durée du diagnostic de la maladie est plus longue.

Tous ces facteurs vont venir construire et modifier la représentation de la maladie par le patient. La qualité de vie est plus faible quand les patients sont davantage inquiets et ont des perceptions négatives de la maladie en termes de conséquences et de symptômes. L'âge vient ici influencer cette perception de la maladie, plus le patient est jeune, plus la perception de la maladie est positive. De même, les patients avec des études supérieures ont une meilleure compréhension de la maladie. Certaines caractéristiques environnementales vont également entrer en jeu. Un environnement familial cohésif et peu en conflit est corrélé à une meilleure adaptation, alors que le stress familial à une incidence négative sur la qualité de vie. Ainsi le soutien social et particulièrement le soutien familial jouent un rôle clé dans le mélanome, et notamment

lorsque : le pronostic est mauvais, que les cicatrices sont visibles et qu'elles impactent l'image corporelle du patient, et lorsque des symptômes dépressifs sont présents comme la dépression et l'anxiété. Tout ceci va ainsi conduire à une meilleure qualité de vie pour le patient. [44] [Tableau 5] [Figure 9]

| Psychological Variables | Correlations Among Psychological Variables | | | | | | |
|---------------------------------------|--|---------|---------|----------|-------|---------|---------|
| | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) |
| (1) Cognitive illness representations | - | | | | | | |
| (2) Emotional illness representations | .691*** | - | | | | | |
| (3) Illness comprehension | .329** | .102 | - | | | | |
| (4) Social support | -.235* | -.251** | -.217* | - | | | |
| (5) Family stress | .171 | .186 | .095 | -.318*** | - | | |
| (6) Psychological morbidity | .534*** | .416*** | .458*** | -.309*** | .237* | - | |
| (7) Body image | .368*** | .342*** | .051 | -.188 | .174 | .402*** | - |
| (8) Quality of life | .571*** | .533*** | .109 | -.237* | .132 | .505*** | .470*** |

*P < .05.
 **P < .01.
 ***P < .001.

Tableau 5 : Corrélations entre les variables psychosociales [44]

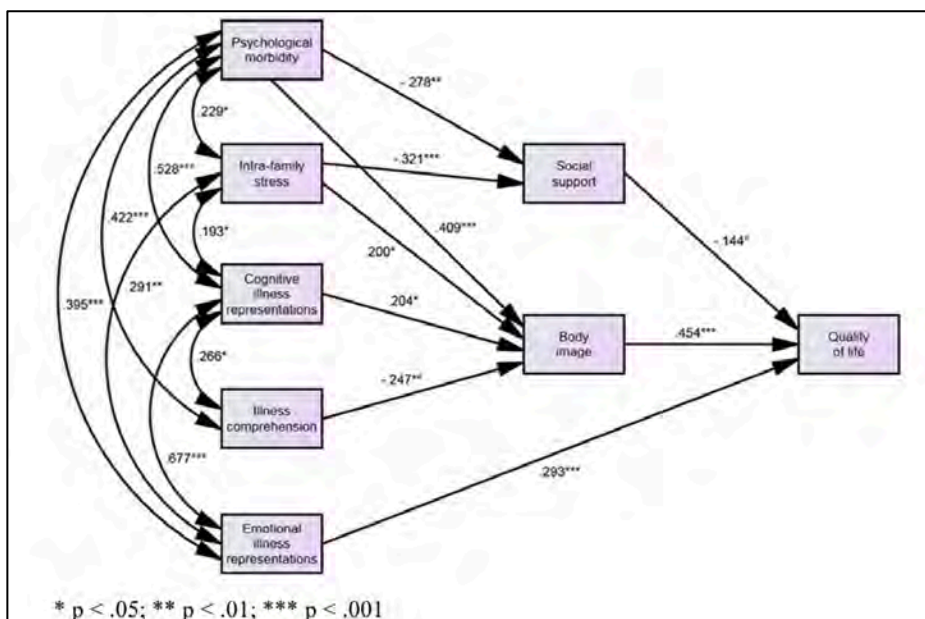


Figure 9 : Analyse du chemin par les indices d'ajustement [44]

Dans le mélanome, la composante psychologique semble avoir une grande importance et un impact non négligeable sur la qualité de vie. En effet, dans le mélanome la dépression est davantage présente que dans les autres tumeurs de la peau et l'impact psychologique semble y être plus conséquent.

Le mélanome présente peu de symptômes mais il peut être considéré comme une maladie chronique et potentiellement mortelle. Cela se répercute sur le bien-être et les aspects émotionnels du patient qui peuvent être destructeurs. Ainsi, l'impact du mélanome sur la qualité de vie des patients dépend beaucoup de la gravité et de la période de la maladie. Nous pouvons identifier 3 grandes périodes :

- Le diagnostic : avec un niveau élevé de déficience en termes de qualité de vie et tout particulièrement lors de biopsie où l'anxiété est bien présente
- Le traitement : où on retrouve des craintes liées aux potentielles récurrences
- Le suivi : où les personnes en détresse vont être susceptibles d'avoir une qualité de vie moins bonne car, les stratégies d'adaptation mises en place sont inadaptées, et les conséquences perçues sur les recommandations de dépistage et de prévention sont négatives. [45]

L'apparition d'une nouvelle population de patients, que sont les survivants d'un mélanome avancé et traités par un inhibiteur de checkpoint, augmente le nombre de patients vivant avec un diagnostic de mélanome métastatique. On parle de « survivants du mélanome métastatique ». [46] Néanmoins, cette population peut rencontrer des obstacles dans la restauration et le maintien de certains domaines physiques de la qualité de vie, à cause de la toxicité liée au traitement par inhibiteurs de checkpoints. Les impacts sont non négligeables sur les voies de régulation du système immunitaire. Cela est lié à l'activité de ces thérapies qui vont agir sur l'activation du système immunitaire tout en modulant l'ampleur et la durée de la réponse immunitaire. Cette toxicité va aussi dépendre la thérapie administrée au patient. Dans le cas d'effets secondaires invalidants, il sera recommandé d'administrer des corticostéroïdes.

Certains obstacles psychosociaux sont également présents chez ces patients :

- l'incertitude liée à la réponse au traitement, est-ce que je vais être répondeur ?
- la peur de la progression et de la récurrence de la maladie,
- les impacts négatifs sur les relations et le travail,
- et la gestion des effets indésirables inattendus du traitement sur la vie quotidienne.

On observe chez les survivants des scores significativement inférieurs par rapport à un ensemble de données normalisées dans : le fonctionnement physique, le fonctionnement social, le rôle physique et la santé générale. Il en va de même pour les rôles émotionnels, le fonctionnement et la vitalité où les scores sont numériquement inférieurs. Gardons cependant en tête qu'il y a une grande variation des scores en fonction de l'inhibiteur de checkpoint administré. Cette population est unique et mérite d'être étudiée de par les besoins spécifiques de survie qu'elle possède, notamment en termes de survie. [46]

On observe de nouveaux besoins spécifiques liés à cette population de patients : la charge des symptômes, la qualité de vie et les besoins en termes de services de santé et de prise en charge spécifiques. Or, ces besoins ne sont pas bien décrits à l'heure d'aujourd'hui, des recherches approfondies sont nécessaires pour optimiser la prise en charge et l'augmentation du nombre de ces patients.

On observe chez ces patients une fatigue élevée, tout en ayant une charge des symptômes modérée et une qualité de vie bonne, et cela malgré une forte prévalence d'avoir eu un irAEs. Parmi les symptômes les plus fréquents rapportés, on retrouve : les céphalées, les douleurs musculaires et les douleurs articulaires, avec une fréquence et une gravité augmentée. [5]

- Aspects psychologiques chez les survivants du mélanome

Avec l'augmentation du nombre de survivants à long terme d'un mélanome avancé, il devient de plus en plus important de prendre en compte leurs besoins pour leur offrir des soins adaptés. Cependant chez ces patients on observe une diminution du bien-être, un niveau élevé de détresse et une crainte de la récurrence. [Tableau 6]. Certains facteurs de risque sont liés à une plus grande détresse : le sexe féminin, le jeune âge, une évaluation négative de la maladie et des stratégies de survies négatives.

Les niveaux d'anxiété élevés ainsi que les craintes liées à la récurrence vont parfois amener à des comportements d'évitement des patients face aux contrôles dermatologiques. [5]

| First author | Study design | AJCC stage Time (T) since diagnosis | Questionnaires | Sample size (response rate) | Main findings on HRQOL | Main findings on psychosocial outcome |
|---|-----------------------------------|--|--|--------------------------------|--|--|
| Beutel M. E. et al [36] Fishbeck S. et al [43] | Cross-sectional Survey | Mainly stage I/II (41% staging was missing) T since diagnosis: 6 - 9 yrs. (70%), ≥ 10 yrs. (30%) | EORTC QLQ-C30 [28] Health Questionnaire Depression (PHQ-9) [51] Multidimensional General Anxiety disorder (GAD-7) [52] Illness specific support Scale (ISSS) [53] | 1320 (52%) | Global HRQOL was comparable to general population Lower emotional, cognitive and social functioning and higher symptom burden compared to general population. | Increased depression and anxiety compared to the general population. 36% was in need of psychosocial support. Fear of recurrence of disease caused the highest burden. |
| Cromwell K.D. et al [45] | Prospective longitudinal study | Stage III T since diagnosis: 0-30 mos. | FACT-M [31] Lymphedema and Breast cancer questionnaire (LBCQ) [54] | 277 (71%) | Lymphedema impacts HRQOL. | Lower extremity lymphedema pts. cope less effectively but improve over time Household chores and sleep are most impacted by lymphedema. |
| Palesh O. et al [37] | Cross-sectional survey | Stage unknown Median T since diagnosis 77 mos, range(0-336) | Non validated electronically administered survey | 893 (18%) | | Melanoma survivors experience continuing anxiety long after treatment. 30% of the pts. reported emotional distress. Long term survivors decreased use of skin protection and frequency of skin screening. |
| Schubert-Fritze et al [38] Schlesinger Raab A. et al [44] | Cross-sectional survey | Stage I/II T since diagnosis: 2 yrs. | EORTC QLQ-C30 [28] FACT-G [30, 55] Mental Adjustment to Cancer Scale [56] | 1085 (61%) | Global HRQOL was comparable with the general population. Number of co-morbidities, age and lymphadenectomy increased the risk for worse global HRQOL, role functioning and worry about the future. | Doctor patient communication was correlated with emotional and social functioning. 42% of the pts. worried about recurrence of disease. |
| First author | Study design | AJCC stage Time (T) since diagnosis | Questionnaires | Sample size (response rate) | Main findings on HRQOL | Main findings on psychosocial outcome |
| Hamama-Raz Y et al [39, 40] | Cross-sectional survey | Stage I/II T since diagnosis: 5 yrs. (36%) ≥ 5 yrs. (64%) | Mental Health Inventory (MHI) [57] Cognitive Appraisal of Health Scale [58] | 400 (75%) | Mean well-being score and mean distress score are similar compared to general population | Subjective factors, such as appraisal of the threat, may be more predictive than medical factors in coping with cancer. Men and women cope differently. |
| Waldmann et al [41] | Cross-sectional survey | Stage I/II (59%) Stage III (17%) Stage IV (1.9%) T since diagnosis: Q1: 15 mos. Q2: 39 mos. | EORTC QLQ-C30 [28] | 762 (59%) | No clinical meaningful differences on global HRQOL between Q1 and Q2. | |
| Holterhues C et al [42] | Cross sectional survey | Stage I/II (81%) Stage III (8%) Mean T since diagnosis: 4.6 (2.6) yrs. | Short Form Health Survey (SF-36) [59] Impact of Cancer scale (IOC) [60] | 699 (80%) | Medical co-morbidity and female were the main predictors of impaired HRQOL. Impairment of HRQOL seems to be melanoma specific. | Time since diagnosis, tumor stage and co-morbidity were predictors of negative IOC scores. 85 pts. (35%) reported difficulties in obtaining life insurance, 98 (15%) obtaining mortgage. |
| Dieng M. et al [47] | Cross sectional survey | Stage 0/I/II Mean T since diagnosis: 7.6 (6.5) yrs. | FACT-M [31] Assessment of QOL-8 dimension scale (AQoL-8D) [61] Fear of cancer recurrence Inventory (FCRI) [62] | 183 (89%) | High fear of recurrence was associated with a significant decrease of HRQOL. AQoL8D is an alternative to the FACT-M, more sensitive to changes in psychological health and fear of recurrence and can be used to asses utility based health status. | |

| First author | Study design | AJCC stage Time (T) since diagnosis | Questionnaires | Sample size (response rate) | Main findings on HRQOL | Main findings on psychosocial outcome |
|----------------------|---------------------------|--|--|--------------------------------|---------------------------|---|
| Loquai C. et al [63] | Cross-sectional survey | Stage 0/I/II (81%) Stage III (13%) Stage IV (5%) T since diagnosis 0-2 yrs. (44%) 2-5 yrs. (26%) ≥ 5yrs. (31%) | Distress Thermometer (DT) with Problem List (PL) [64] | 734 (71%) | | 52 % reported ≥1 emotional problem Presence of emotional problems, family problems and younger age were strongly associated with higher distress. DT and PL reliable identify distressed melanoma patients. |

Tableau 6 : Principales caractéristiques des études référencées présentant les principales conclusions sur les résultats psychosociaux. [5]

E. La qualité de vie sous immunothérapie

Sous immunothérapie, certains effets secondaires vont être particulièrement présents et vont impacter de façon significative le quotidien des patients. Prenons pour exemple la fatigue qui est un effet secondaire fréquent sous immunothérapies. Il est important pour le patient d'apprendre à l'accepter car elle est parfaitement normale dans la situation où se trouve le patient. Elle va faire partie de son quotidien et il va falloir mettre en place des actions pour pouvoir l'apprivoiser, la comprendre et limiter son impact sur la qualité de vie du patient. Pour cela, plusieurs conseils peuvent être donnés au patient :

- en parler avec son équipe soignante afin de comprendre l'origine de la fatigue, mais également pour pouvoir l'évaluer, et si nécessaire arrêter le traitement si celle-ci est liée à d'autres effets secondaires du traitement et qu'elle devient invalidante pour le patient.
- Se reposer : il est important pour le patient de faire de bonne nuit de sommeil, mais également de réaliser des siestes s'il en ressent le besoin. Il faut savoir s'écouter. Il est conseillé de gérer ses activités, comme réaliser des activités qui ne demandent pas trop d'énergie pour ne pas se fatiguer davantage.
- Il faut prendre son temps et vivre à son rythme. Le patient doit adapter son quotidien à ses capacités.
- Toutefois il ne faut pas rester inactif et continuer à bouger : il faut rester physiquement actif car l'activité physique va permettre de diminuer la fatigue oncologique. Nous parlons ici d'une activité physique adaptée aux possibilités du patient, tout en répondant à ses envies (yoga, gymnastique douce, marche nordique...).

Le plus important pour ces patients va être de prendre soin de lui et surtout de prendre du temps pour lui. Les patients atteints de cancer ont des besoins spécifiques et il est pertinent de les aider à se sentir mieux au quotidien. Certaines activités comme prendre soin de sa peau ou de ses ongles, peuvent paraître banales, mais vont avoir un réel bénéfice pour les patients. Cela permet de se sentir mieux et d'être plus sûr de soi. Aujourd'hui il existe des esthéticiennes spécialisées et formées à réaliser des soins de la peau et du corps sur des patients atteints d'un cancer. En effet, les traitements vont avoir un impact sur la peau et l'ensemble du corps c'est pourquoi elles vont être formées pour prendre en charge les soins sur des personnes fragilisées par les traitements. On conseille aux patients de n'utiliser que des produits naturels et de faire appels à du personnel qualifié pour les aider au quotidien.

Quand on a un cancer prendre soin de soi est réconfortant, cela apporte un réel bien-être physique mais également moral. Il faut savoir s'écouter et se chouchouter pour favoriser sa récupération. [40]

a. Les effets indésirables immunologiques sous immunothérapie (irAEs)

Les toxicités engendrées par les immunothérapies représentent une réelle préoccupation pour les autorités de santé et limitent l'utilisation de ces thérapies en combinaison. Cependant ces thérapies permettent de prolonger de façon durable la survie des patients. Les immunothérapies les plus efficaces aujourd'hui sont les anticorps monoclonaux anti-CTLA-4, anti-PD-1 et anti-PD-L1.

En parallèle de leur efficacité clinique ces immunothérapies s'accompagnent de fortes toxicités immunologiques qui peuvent toucher l'ensemble du corps. Elles sont la cause d'une morbidité pouvant induire l'arrêt du traitement et engendrer des conséquences à long terme. Ces toxicités sont diverses [Figure 10.A.], elles peuvent toucher un ou plusieurs organes, et leur distribution est sujet dépendante, aussi bien en termes de localisation que de délais d'apparition. Les organes les plus touchés sont : la peau, l'intestin, le foie, ainsi que l'épithélium respiratoire.

On note également que sous anti-CTLA-4 les toxicités sont plus fréquentes que sous anti-PD-1/PD-L1, et que cette fréquence augmente lors de combinaison entre ces molécules.

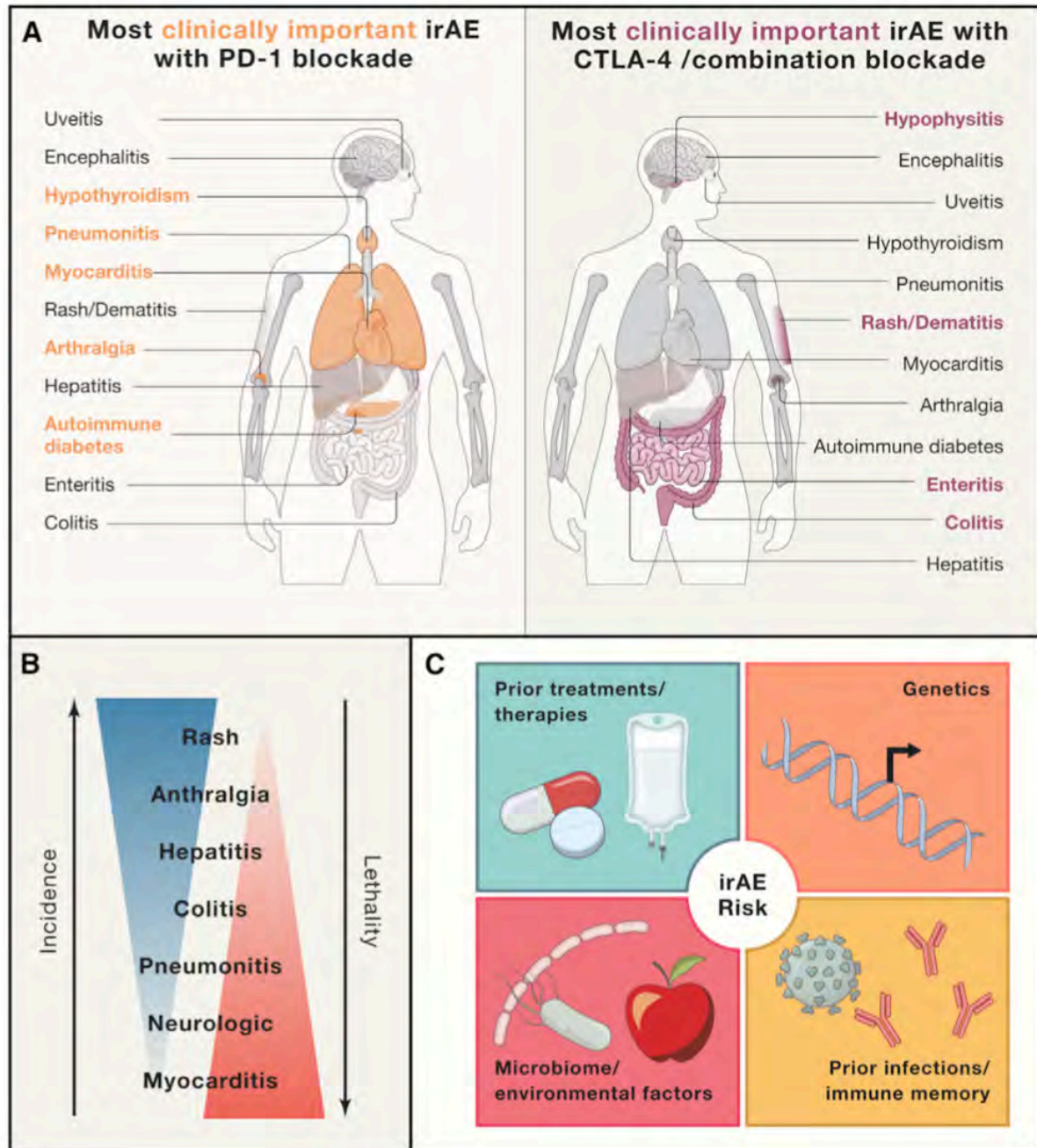


Figure 10 : Les organes fréquemment affectés par les irAEs. [47]

Certaines de ces toxicités liées à la prise d'immunothérapie sont fréquentes mais peu graves, alors que d'autres toxicités plus rares peuvent s'avérer fatales [Figure 10.B.]. La survenue de ces toxicités causées par le blocage de ces voies de régulation permet

de mieux comprendre leur fonction sur l'homéostasie, ainsi que le rôle de ces voies sur différents groupes cellulaires. Nous avons à ce jour peu de connaissances sur les facteurs de risque de développer des toxicités spécifiques à l'inhibition d'une de ces voies régulatrices [Figure 10.C.].

Ces toxicités engendrent des problématiques de récurrences mais elles peuvent dans ce cas être traitées par substitution hormonale, ou un autre traitement concomitant comme des corticoïdes à forte dose le plus souvent. L'objectif reste de trouver des stratégies de prise en charge des irAEs qui diminuent la toxicité tout en préservant l'efficacité anti-tumorale. [47]

b. Dosage des immunothérapies et qualité de vie

Comme nous avons pu l'analyser précédemment au cours de ce travail, l'association NIVO+IPI permet d'augmenter la survie des patients, mais est-ce que cette association permet de maintenir la qualité de vie des patients ?

Cela semble surprenant mais chez les patients ayant reçu l'association nous n'observons pas de détérioration durable de la qualité de vie liée à la santé. [24]

L'étude Checkmate 511 permet de nous éclairer sur le sujet en comparant 2 groupes de patients : le groupe 1 recevant du nivolumab à 3 mg/kg et de l'ipilimumab à 1 mg/kg, et le groupe 2 recevant du nivolumab à 1 mg/kg et de l'ipilimumab à 3 mg/kg. [48]

Plusieurs observations sont réalisées avec le groupe 1 en comparaison au groupe 2 :

- diminution de l'incidence des EI de grades 3 à 5,
- diminution du taux de RO,
- et augmentation de la SSP.

Parmi ces observations seule la diminution de l'incidence des EI de grades 3 à 5 est significative entre les 2 groupes, nous avons ainsi une influence sur la survenue de certains EI, mais pas en termes d'efficacité. [48]

En effet, nous observons des taux d'apparition plus faibles pour la plupart des EI liés au traitement dans le groupe 1 [Tableau 7], ainsi que des taux d'incidences des EI de grades 3 à 5 inférieurs dans le groupe 1 [Tableau 8].

| AE | NIVO3+IPI1 (n = 180) | | NIVO1+IPI3 (n = 178) | |
|--------------------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | Any Grade | Grade 3 and 4 | Any Grade | Grade 3 and 4 |
| Any treatment-related AE | 154 (85.6) | 60 (33.3) | 167 (93.8) | 86 (48.3) |
| Diarrhea | 47 (26.1) | 5 (2.8) | 55 (30.9) | 11 (6.2) |
| Fatigue | 44 (24.4) | 1 (0.6) | 39 (21.9) | 1 (0.6) |
| Pruritus | 43 (23.9) | 1 (0.6) | 47 (26.4) | 0 |
| Rash | 31 (17.2) | 0 | 47 (26.4) | 0.6 |
| Asthenia | 29 (16.1) | 0 | 42 (23.6) | 3 (1.7) |
| Hypothyroidism | 25 (13.9) | 0 | 36 (20.2) | 0 |
| Nausea | 32 (12.2) | 0 | 33 (18.5) | 5 (2.8) |
| Hyperthyroidism | 19 (10.6) | 0 | 31 (17.4) | 3 (1.7) |
| Decreased appetite | 19 (10.6) | 0 | 19 (10.7) | 3 (1.7) |
| Vitiligo | 19 (10.6) | 0 | 11 (6.2) | 0 |
| ALT increased | 16 (8.9) | 3 (1.7) | 32 (18.0) | 8 (4.5) |
| AST increased | 14 (7.8) | 1 (0.6) | 27 (15.2) | 5 (2.8) |
| Pyrexia | 14 (7.8) | 0 | 35 (19.7) | 2 (1.1) |
| Headache | 13 (7.2) | 0 | 25 (14.0) | 0 |
| Dry mouth | 11 (6.1) | 1 (0.6) | 21 (11.8) | 1 (0.6) |
| Vomiting | 9 (5.0) | 1 (0.6) | 22 (12.4) | 3 (1.7) |

NOTE. Data are presented as No. (%). Data include AEs reported between the first dose and 30 days after the last dose of study therapy.
Abbreviations: AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NIVO1+IPI3, nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg; NIVO3+IPI1, nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg.

Tableau 7 : Survenue des effets indésirables liés au traitement [48]

| Variable | NIVO3+IPI1 (n = 180) | NIVO1+IPI3 (n = 178) |
|--|-----------------------|----------------------|
| Treatment-related grade 3-5 AEs (95% CI), % | 33.9 (27.0 to 41.3) | 48.3 (40.8 to 55.9) |
| Difference (95% CI), % | -14.4 (-24.5 to -4.3) | |
| P | .006 | |
| Treatment-related AEs | 154 (85.6) | 167 (93.8) |
| Grade 3 and 4 | 60 (33.3) | 86 (48.3) |
| Grade 5 | 1 (0.6) | 0 |
| Serious AEs of any cause | 86 (47.8) | 113 (63.5) |
| Grade 3 and 4 | 61 (33.9) | 85 (47.8) |
| Grade 5 | 6 (3.3) | 3 (1.7) |
| Treatment-related AEs leading to discontinuation | 43 (23.9) | 59 (33.1) |
| Grade 3 and 4 | 30 (16.7) | 49 (27.5) |
| Grade 5 | 1 (0.6) | 0 |

NOTE. Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated. Data include AEs reported between the first dose and 30 days after the last dose of study therapy.
Abbreviations: AE, adverse event; NIVO1+IPI3, nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg; NIVO3+IPI1, nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg.

Tableau 8 : Taux d'incidence des effets indésirables dans le groupe 1 et 2 [48]

En conclusion nous pouvons dire qu'en comparaison avec le groupe 2, le groupe 1 présente : une incidence des EI de grades 3 à 5 liés au traitement plus faible, que l'impact sur la qualité de vie est faible voire nul d'un point de vue clinique, et que la durée de traitement est plus longue (surement lié à un taux d'arrêt du traitement plus élevé dans le groupe 2). [48]

Cependant les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence un impact significatif sur la QDV. La qualité de vie mesurée par l'échelle QLQ-C30 et l'échelle EQ-5D était stable dans les deux groupes à la semaine 40.

II. ETUDE : RESULTATS DE L'ETUDE SUR LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN MELANOME ET TRAITES PAR IMMUNOTHERAPIE

Dans un premier temps, avant de nous intéresser directement aux résultats obtenus par l'étude, reprenons les informations que nous apportent la littérature actuelle.

La qualité de vie est une notion complexe et subjective. Elle tient compte du ressenti du patient et prend en compte différentes dimensions comme : la santé, la famille, la vie sociale, l'aspect physique et l'aspect psychologique. La qualité de vie est également multifactorielle, avec des facteurs qui vont venir influencer sur la qualité de vie des patients. La qualité de vie évolue dans le temps, elle n'est pas figée, elle va évoluer avec la maladie et les différents traitements. Également, 5 domaines sont cités comme étant importants pour les patients et les professionnels de santé : la famille, la santé, les loisirs, la vie sociale et les enjeux professionnels.

La qualité de vie est mesurée par l'équipe soignante et tout particulièrement par le médecin oncologue, via différents outils, comme des questionnaires ou lors d'entretiens avec le patient. Les PRO ont pris une place importante dans l'évaluation de la qualité de vie. Cela permet de prendre en considération le ressenti du patient, directement, sans intermédiaire ou interprétation du médecin.

Quelques spécificités sont toutefois à notifier quand on parle de la qualité de vie dans le domaine de la cancérologie. En effet, les traitements sont souvent lourds, avec des effets secondaires potentiellement graves, et qui vont avoir des répercussions sur la vie quotidienne des patients et sur leur qualité de vie. Certains effets indésirables et leurs conséquences amèneront même à l'arrêt du traitement chez certains patients.

En ce sens, la prise en charge de la qualité de vie est importante pour les patients, afin d'assurer une bonne continuité des traitements et d'éviter d'éventuelles complications. La qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer est rythmée par la maladie et son évolution : une maladie qui devient chronique et des patients qui vivent de plus en plus longtemps ; mais aussi par les différents traitements et leurs effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquents sont : les nausées, l'anorexie, les douleurs abdominales, les éruptions cutanées, le prurit, l'arthralgie, la fatigue, les vomissements, la constipation, la dyspnée, la myalgie, les réactions au point d'injection, les maux de tête, les frissons, l'asthénie, la fatigue et la dépression.

Notons également le fort impact de l'aspect psychologique dans la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. On parle d'oncopsychologie. En effet, cette maladie amène les patients à s'interroger sur eux-mêmes et sur leurs réelles envies, tout en ayant en permanence des craintes et préoccupations comme : la notion d'incertitude, mais aussi l'importance de leur rôle actif face à leurs traitements, et tout particulièrement sous immunothérapies. Les immunothérapies apportent de nombreux effets secondaires mais également une fatigue importante. Les patients doivent être sensibilisés et prévenus de l'apparition de ces effets secondaires, afin qu'ils puissent être détectés le plus tôt possible, et ainsi éviter des complications.

La prise en charge de la qualité de vie en oncologie se doit d'être pluridisciplinaire, avec différents professionnels de santé, afin de maintenir la meilleure santé possible. C'est pourquoi le patient doit discuter avec son équipe soignante, afin de prendre en considération ses besoins et attentes en termes de qualité de vie. La possibilité de la mise en place d'un programme personnalisé de soins pourra être proposée au patient. La prise en charge de la qualité de vie s'effectue le plus souvent avec des soins de supports, qui vont avoir différents objectifs, donc l'objectif final sera la prise en charge globale du patient.

Quand on parle des patients atteints d'un mélanome, la notion de qualité de vie est bien plus présente aujourd'hui grâce aux nouvelles thérapeutiques qui augmentent la survie des patients. Ici l'impact psychologique est encore plus important. Comme pour les autres cancers de la peau, le « soucis de l'image de soi » et l'impact sur l'aspect émotionnel des patients sont bien présents. La dépression est d'ailleurs plutôt présente chez ces patients. Cet impact psychologique évolue aussi en fonction : des périodes de la maladie (en post-opératoire), des perceptions négatives que peuvent avoir les patients sur la maladie, ainsi que des conséquences perçues. Également certains problèmes psychosociaux apparaissent chez les survivants à long terme d'un mélanome avancé. L'environnement joue aussi un rôle important sur la qualité de vie des patients comme : l'entourage du patient et le soutien familial et social.

En ce sens, nous pouvons émettre quelques hypothèses, que nous allons essayer d'affirmer ou d'infirmer grâce aux données de vraies vie collectées au cours de l'étude quantitative effectuée.

Nous pouvons dans un premier temps émettre l'hypothèse que **l'aspect psychologique est un facteur prédominant qui affecte significativement la qualité de vie des patients atteints d'un mélanome et traités par nivolumab ou nivolumab + ipilimumab.**

Également, nous émettons l'hypothèse que **le soutien des proches et de l'entourage joue un rôle prédominant pour maintenir une bonne qualité de vie.**

Enfin, nous émettons l'hypothèse que **les immunothérapies, et notamment le nivolumab ou l'association nivolumab + ipilimumab, permettent aux patients atteints d'un mélanome, de gagner en survie tout en maintenant une qualité de vie convenable, voire même la possibilité de reprendre une vie « normale ».**

1. Mise en place et réalisation de l'étude

Afin de confronter les données recueillies dans la littérature et les données de vie réelle obtenues grâce à une étude terrain, nous avons décidé de réaliser une étude quantitative, grâce à un questionnaire en ligne. Ce questionnaire comporte dans son intégralité 41 questions, réparties sur 3 grandes thématiques : informations relatives au patient et à l'historique de la maladie, les traitements et la qualité de vie.

Ce questionnaire a été diffusé sur internet, sur des groupes de discussions et d'échanges réservés aux patients et personnes souhaitant obtenir des informations et des conseils sur : le mélanome, son diagnostic, son développement ou encore sur les différents traitements existants. En effet, la cible de mon questionnaire est très précise : **les patients atteints d'un mélanome et traités ou ayant été traités par nivolumab ou nivolumab + ipilimumab.** C'est pourquoi, l'aide des associations de patients pour diffuser le questionnaire sur ces groupes a été indispensable, afin de toucher un maximum de patients correspondant à cette cible.

Le questionnaire est resté en ligne durant 30 jours. Cela a permis d'obtenir un total de 55 réponses, dont :

- 22 réponses exploitables, correspondant à tous les critères de la cible,
- et 33 réponses non exploitables, car les patients répondant n'avaient pas tous les critères recherchés.

Pour venir compléter ces résultats, nous avons pu réaliser deux entretiens qualitatifs de patients, dont les informations vont pouvoir venir compléter celles recueillies grâce au questionnaire.

2. Méthode d'analyse des résultats

Afin d'analyser les résultats obtenus, nous avons choisi d'analyser les résultats du questionnaire en termes d'effectifs et non pas sous forme de pourcentages, qui n'auraient pas été représentatifs de la réalité au vu du faible nombre de réponses. Les questions du questionnaire ont été analysées une à une, puis nous avons croisés les résultats de différentes questions afin d'analyser si certains facteurs ont une influence sur d'autres facteurs évalués.

Pour les entretiens qualitatifs, aux vues de la situation sanitaire que nous connaissons, les deux entretiens ont été réalisés à distance : un par téléphone et un par appel vidéo. Ces entretiens ont été enregistrés puis retranscrits afin que les réponses restent identiques et ne soient pas influencées par une interprétation personnelle. Enfin, leur analyse a été effectuée par rapport aux différentes thématiques soulevées au travers du questionnaire, et de l'analyse de la littérature actuelle. L'objectif final étant d'affirmer ou d'invalider les hypothèses émises.

3. Les résultats obtenus

Parmi les 22 répondants, nous avons eu autant de femmes que d'homme, 11 femmes et 11 hommes, ce qui est très intéressant pour l'analyse de ce questionnaire. La catégorie d'âge la plus représentée est celle entre 51 et 60 ans (8 répondants sur 22). [Figure 11] Comme nous l'apprend les données de littératures, le mélanome est le premier cancer chez les jeunes adultes (entre 25 et 50 ans), ce qui semblerait plutôt cohérent avec l'âge des trois catégories de patients les plus représentées : entre 31 et 40 ans, entre 41 et 50 ans et entre 51 et 60 ans. Mais aussi l'âge moyen du diagnostic qui se situe autour des 60 ans.

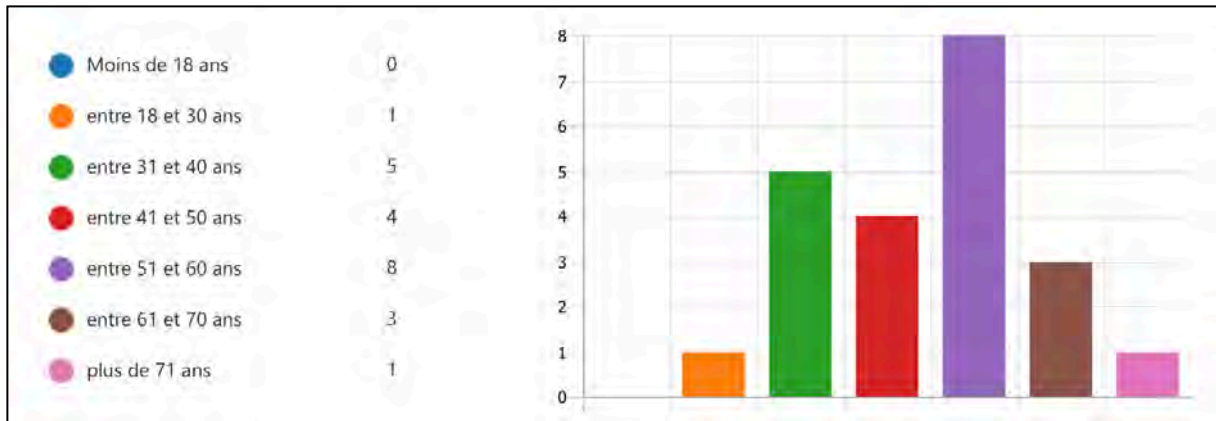


Figure 11 : Répartition de l'âge des patients ayant répondu au questionnaire.

Sur les 22 patients qui ont répondu au questionnaire, 19 sont en couple et 19 ont des enfants. Parmi eux, 18 sont à la fois en couple et ont des enfants.

De même, la catégorie socio-professionnelle la plus représentée est celle des employés (9 répondants sur 22) [Figure 12].

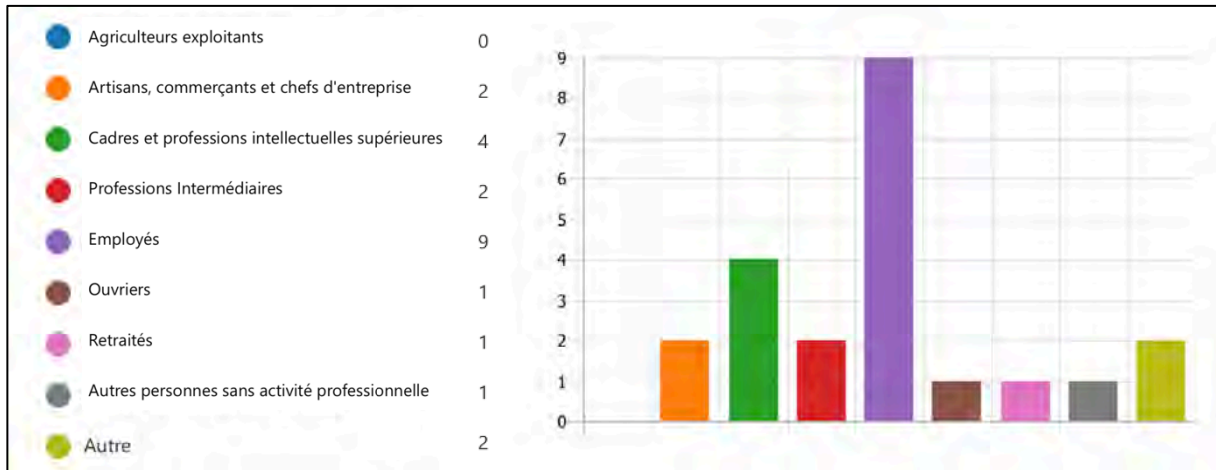


Figure 12 : Répartition des patients répondants en fonction de leur catégorie socio-professionnelle.

A. Diagnostic et débuts de la maladie

Au moment du diagnostic, nous avons :

- 8 patients atteints d'un mélanome sans métastases
- et 14 patients atteints d'un mélanome avec métastases. [Figure 13]

Également, sur ces 22 patients atteints d'un mélanome, 12 sont porteurs de la mutation BRAF-V600. [Figure 14]

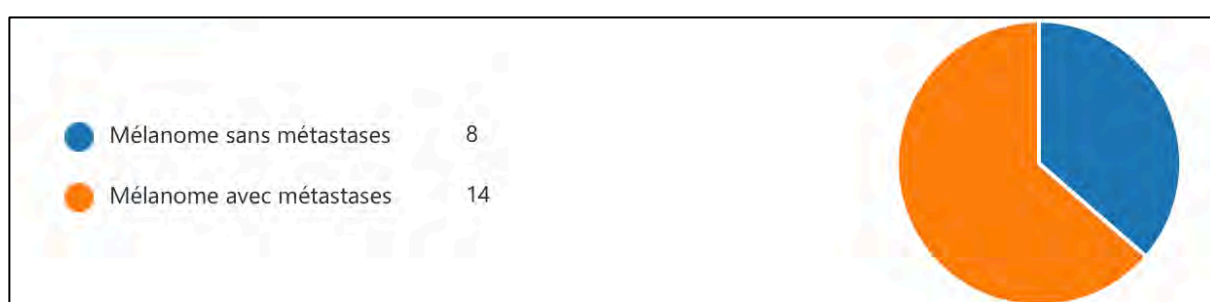


Figure 13 : Répartition du stade de la maladie lors du diagnostic.

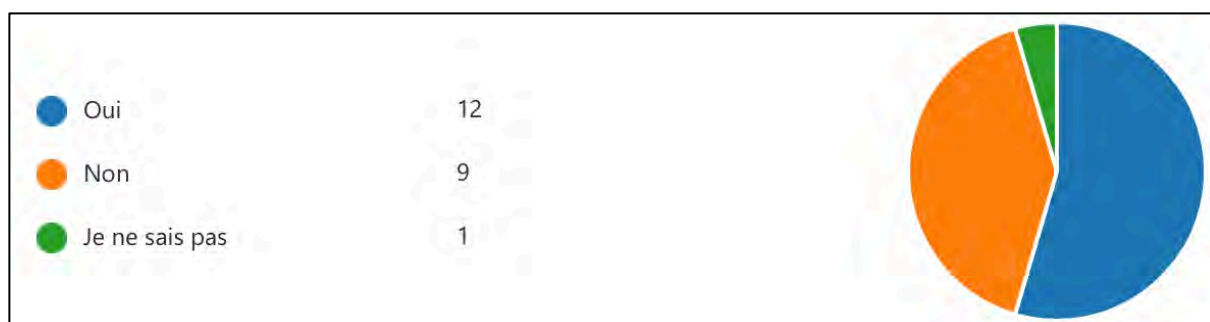


Figure 14 : Nombre de patients porteurs de la mutation BRAF-V600.

Au début de la maladie, les patients décrivent **une qualité de vie de 6,77 /10 en moyenne**. En effet la qualité de vie elle n'est « *pas bonne au début de la maladie, parce que, on ne sait pas, on n'a pas les compétences, on ne les a toujours pas, mais on ne sait pas ce que l'avenir va nous réserver, donc soit on positive, soit on s'enfoncé.* », nous confie Virginie. [Annexe 7]

Également, les patients connaissent et comprennent plutôt bien leur maladie, en effet, **ils annoncent connaître leur maladie avec une moyenne de 4,18 /5.**

B. Les traitements

Concernant l'administration des immunothérapies, nous avons une répartition homogène des différentes situations qui ont amené les patients à recevoir une immunothérapie : [Annexe 3]

- 8 patients ont reçu le nivolumab (anti-PD-1) en traitement complémentaire d'une exérèse du mélanome
- 7 patients ont reçu le nivolumab dans le cadre d'un mélanome avancé avec des atteintes inopérables,
- et 7 patients ont reçu l'association nivolumab et ipilimumab (anti-CTLA-4) dans le cadre d'un mélanome avancé avec des atteintes inopérables.

Cependant avant de recevoir l'immunothérapie, 15 patients sur les 22 répondants ont eu au préalable une intervention chirurgicale de retrait du mélanome et 10 ont eu une intervention au niveau ganglionnaire. [Figure 15]

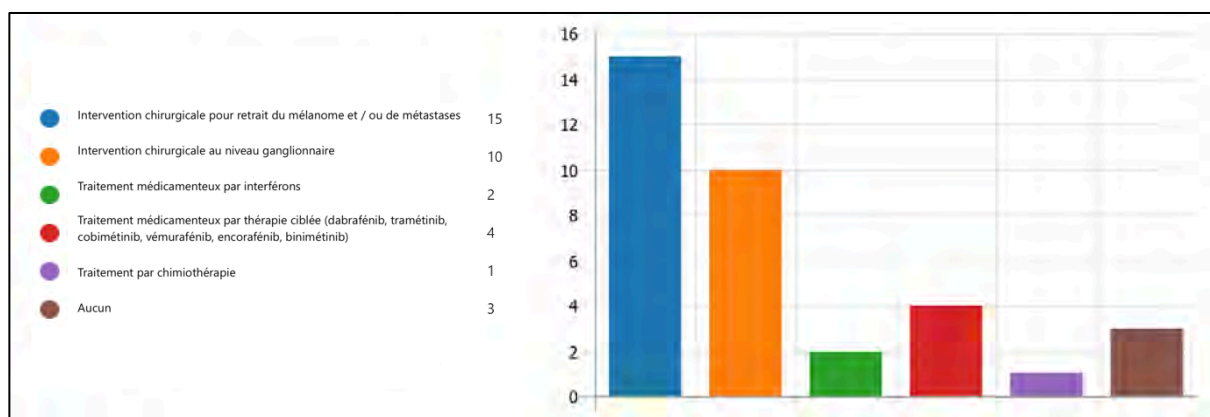


Figure 15 : Traitements antérieurs reçus par les patients avant l'immunothérapie.

Concernant la durée de traitement sous immunothérapie, la répartition est aussi homogène : 8 patients sont sous immunothérapie depuis moins de 6 mois, 8 patients sont sous immunothérapie depuis 6 mois à 1 an, et 7 patients sont sous immunothérapie depuis plus d'un an. [Figure 16]



Figure 16 : Durée de traitement sous immunothérapie au moment où les patients ont répondu au questionnaire.

Si nous nous intéressons maintenant aux effets indésirables ressentis par les patients suite au traitement par immunothérapie, les effets indésirables les plus présents dans les réponses des patients sont :

- la fatigue (21 réponses sur 22 patients)
- les démangeaisons de la peau (12 patients sur 22)
- les douleurs articulaires (9 patients sur 22)
- les maux de tête (9 patients sur 22)
- une faiblesse générale du corps (8 patients sur 22)
- et les éruptions cutanées (8 patients sur 22). [Figure 17]

Nous pouvons dire ici à la vue de ces résultats, que la fatigue semble être un des effets indésirables des plus présent, et c'est également ce qui est ressorti des entretiens : « il y a quelques effets secondaires, ben la fatigue, je suis obligé de faire une sieste tous les jours, hein, je fais une sieste de 1h/ 1h et demi tous les jours, pour pouvoir faire quelque chose l'après-midi. », nous confie Robert. [Annexe 6]

Pour les patients, la répercussion qu'ont eu ces effets indésirables sur leur qualité de vie est plutôt signifiante, ils chiffrent cet impact à 3,59 /5. Également, pour 12 patients sur 22, les effets indésirables ressentis ont nécessité une prise en charge médicamenteuse, et 3 patients ont dû arrêter le traitement.

Parmi les 22 répondants, 16 patients ont accepté de décrire ces répercussions sur leur qualité de vie. Les notions qui ont été les plus cités par ces patients sont :

- la fatigue (6 réponses sur 16)
- le fait de devoir arrêter de travailler (6 réponses sur 16)

- la perte d'autonomie (5 réponses sur 16)
- le fait de vivre au « ralenti » (4 réponses sur 16)
- la perte d'envie et de moral (4 réponses sur 16)
- le manque d'énergie (2 réponses sur 16)
- et l'isolement social (2 sur 16).

Il est intéressant de noter également que 6 patients sur les 22 répondants ont eu recours à des médecines alternatives, comme : l'homéopathie (2 patients), l'hypnose et des crèmes (1 patient) et l'ostéopathie (1 patient). Également, Virginie lors de notre entretien m'a confié être allée voir un magnétiseur. [Annexe 7]

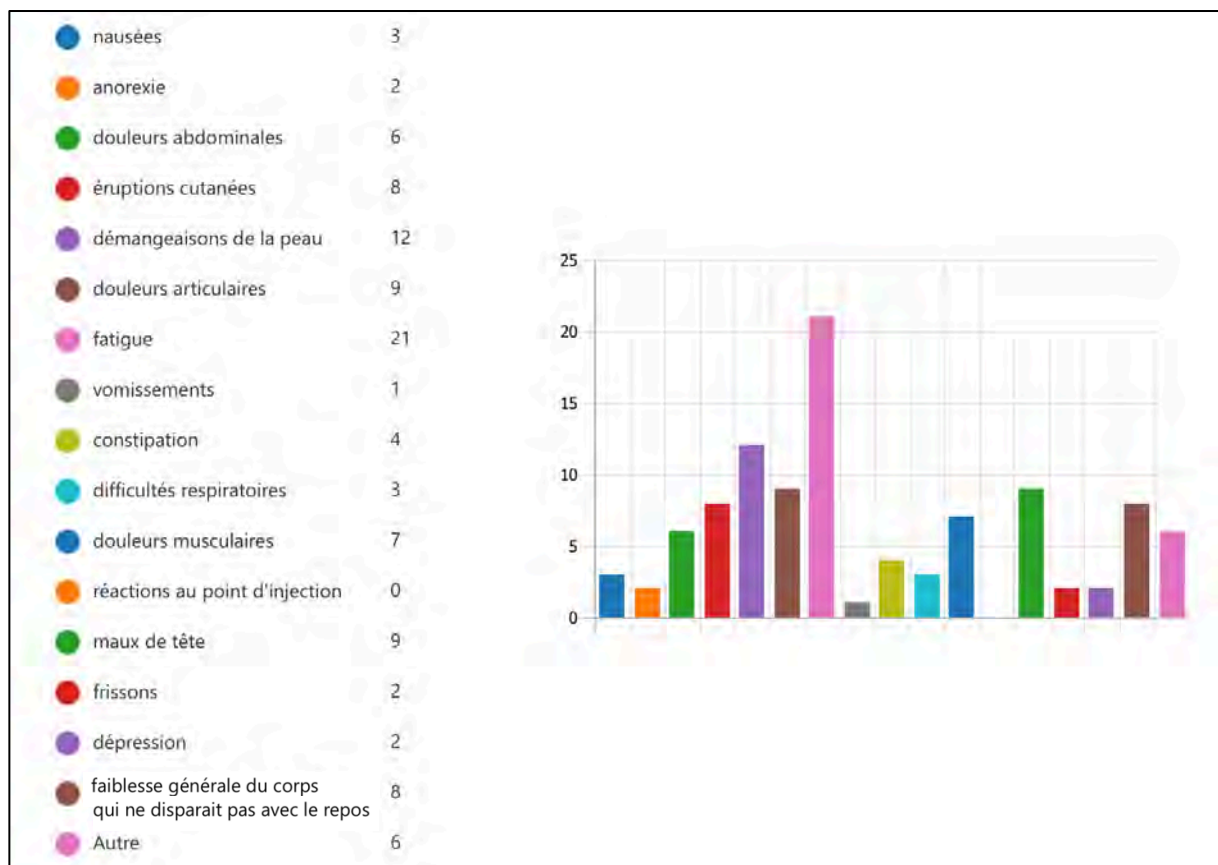


Figure 17 : Répartition des effets indésirables ressentis par les patients traités par immunothérapie et ayant répondu au questionnaire.

C. La qualité de vie

Quand on demande aux patients de nous décrire ce que représente la qualité de vie pour eux, nous retrouvons beaucoup de fois les mêmes termes ou expressions, comme : « comme avant », « vie normale ou vivre normalement », « continuer », « vivre », « profiter », « famille » et « activités quotidiennes ». Autant de notions qui nous rappelle l'importance pour les patients de continuer à vivre normalement, comme avant, et de pouvoir continuer à vivre et à profiter avec leur proches, tout en maintenant un bon niveau d'autonomie pour continuer à réaliser les différentes tâches de leur vie quotidienne. Cette définition de la qualité de vie, regroupant ces différentes notions citées par les patients lors de leurs réponses au questionnaire, est aussi partagée par Virginie pour qui « *La qualité de vie c'est de vivre normalement, pour moi, c'est-à-dire faire dans la mesure du possible ce que l'on faisait avant la maladie. Donc, ben pouvoir continuer à avoir une vie sociale, une vie familiale et sociale.* » [Annexe 7]

Pour 15 patients cette définition de la qualité de vie a évolué avec le temps. Cela vient confirmer ce que nous apprend la littérature. En effet, la notion de qualité de vie est amenée à évoluer avec le temps, en fonction de l'évolution de la maladie, mais également en fonction des traitements reçus par le patient.

Quand on demande aux patients de classer les différents domaines de la qualité de vie par importance, de « 1 : pas du tout important » à « 5 : très important », les domaines de la qualité de vie considérés comme les plus importants par les patients sont, par ordre de priorité :

- **La santé** : « 5 : très important » pour 20 patients sur 22, dont « 5 : très important » pour 19 patients pour la santé physique et « 5 : très important » pour 20 patients pour la santé psychique
- **La famille** : « 5 : très important » pour 18 patients sur 22
- **Le bien-être**
- **Les loisirs**
- **La vie sociale**
- **Et les enjeux professionnels** [Figure 18]

Cela est en accord avec ce que nous apprend la littérature. En effet, nous avons pu voir lors de la revue de littérature que les 5 domaines par ordre de priorité des professionnels de santé, mais aussi des patients sont : la famille, la santé, les loisirs, la vie sociale et les enjeux professionnels.

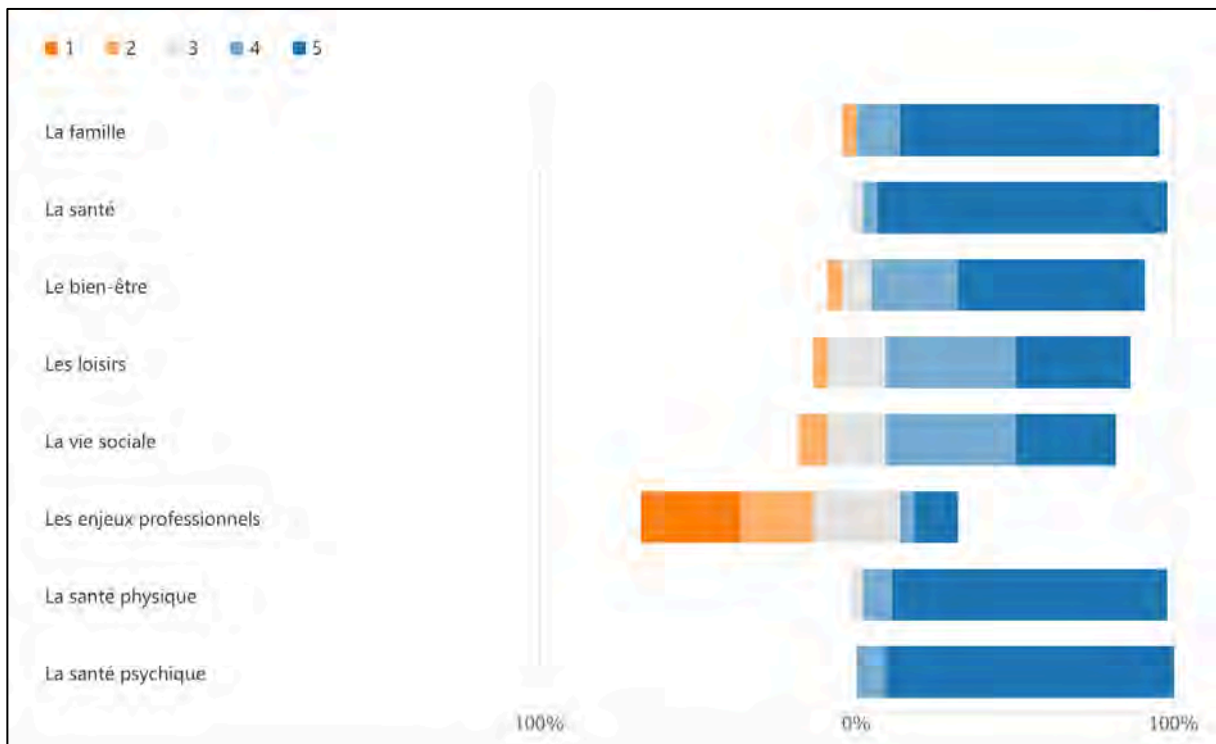


Figure 18 : Évaluation des domaines de la qualité de vie en fonction de leur importance : de « 1 : pas du tout important » à « 5 : très important ».

Concernant l'évaluation de la qualité de vie, **seulement 10 patients ont vu leur qualité de vie évaluée**. Parmi ces réponses, la qualité de vie a été évaluée par l'oncologue (4 patients), d'autres professionnels de santé (4 patients) et par les patients eux-mêmes (2 patients). Cette évaluation a été effectuée en majorité lors d'entretien avec le patient (pour 6 patients) et par questionnaire seulement pour 3 patients. Après l'évaluation de la qualité de vie, celle-ci a été prise en charge pour 6 patients sur les 10. Cette prise en charge a été effectuée en majorité par d'autres professionnels de santé (3 patients sur 6) et seulement par l'oncologue pour 1 patient.

Également, cette prise en charge peut évoluer dans le temps, et ce fut le cas pour 3 patients sur 6.

Nous avons de même demandé aux patients de classer par ordre de priorité différents domaines de la qualité de vie : la famille, la santé, les loisirs, les enjeux professionnels et la vie sociale. Cependant nous ne pouvons analyser que 12 réponses à cette question car celle-ci n'a pas été correctement complétée par les autres répondants. Parmi les réponses exploitables, nous pouvons classer les domaines comme suit :

- **Première position : la santé et la famille**, avec 5 réponses respectivement,
- **Deuxième position : la famille et la santé**, avec 4 réponses respectivement,
- **Troisième position : la vie sociale**, avec 7 réponses,
- **Quatrième position : les loisirs**, avec 7 réponses,
- **Et cinquième position : les enjeux professionnels**, avec 9 réponses.

Si nous nous intéressons à la qualité de vie perçue des patients sous immunothérapie, nous pouvons voir que celle-ci semble plutôt mitigée. En effet, **les patients notent 5,4 /10 leur qualité de vie sous immunothérapie**. Cependant elle semble toutefois supérieure à la qualité de vie des patients sous d'autres thérapeutiques. Les patients ont majoritairement répondu que leur qualité de vie sous immunothérapie est meilleure par rapport aux autres thérapeutiques reçues (10 patients sur 22). Cinq patients indiquent toutefois qu'elle reste identique et 7 patients indiquent que leur qualité de vie sous immunothérapie est davantage dégradée qu'avec les autres thérapeutiques reçues. [Figure 19]

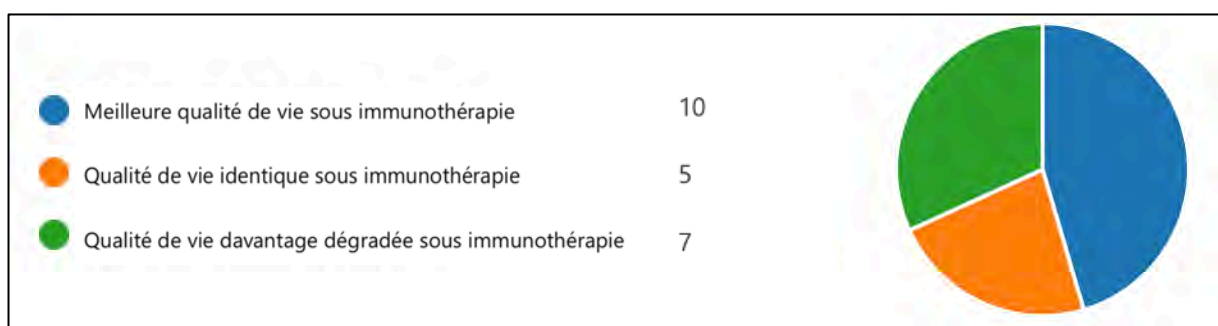


Figure 19 : Perception de la qualité de vie des patients sous immunothérapie par rapport aux autres thérapeutiques reçues.

En effet, le traitement par immunothérapie sous nivolumab ou sous l'association nivolumab et ipilimumab va avoir de nombreuses répercussions et impacts sur la vie quotidienne des patients, mais où ces impacts sont les plus importants ?

Nous avons demandé aux patients de nous indiquer quels sont les domaines de leur vie qui ont été les plus impactés par le traitement sous immunothérapie. Nous obtenons alors l'ordre suivant, du domaine le plus impacté au moins impacté :

- Le plan professionnel,
- Le plan physique,
- La vie quotidienne,
- Les loisirs,
- La vie sociale,
- La vie familiale,
- et le plan psychique. [Figure 20]

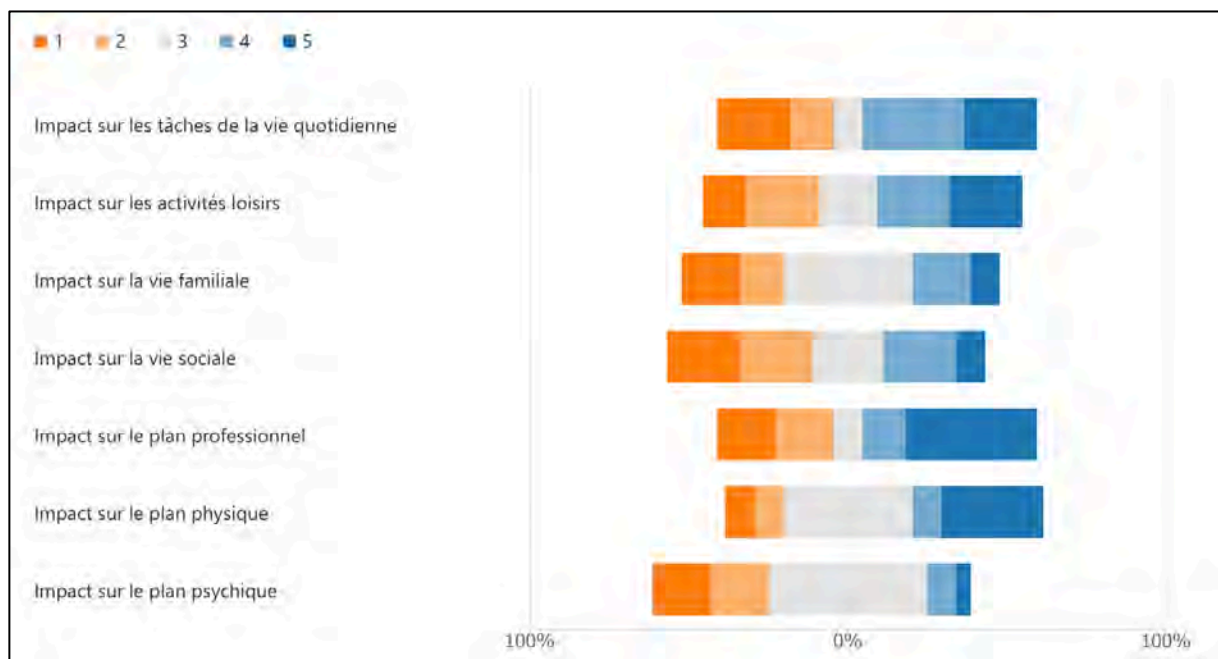


Figure 20 : Notation de l'impact qu'a eu le traitement par immunothérapie sur votre vie quotidienne : (De 1 « Peu important » à 5 « Très important »)

Ces informations recueillies viennent toutefois contredire certains points soulevés par les patients lors des entretiens qualitatifs. En effet, l'impact sur le plan psychique semble toutefois important, mais nous supposons que cela est davantage induit par la maladie elle-même, par le cancer, que par les traitements : « *en fait ce n'est pas* »

l'immunothérapie en elle-même qui modifie la qualité de vie, c'est d'avoir un cancer. Parce que je n'ai plus d'effets indésirables attention, aujourd'hui comme je n'ai plus d'effets secondaires, donc voilà, mais ce n'est pas une qualité de vie qui est revenue normale parce qu'on a cette épée Damoclès sur la tête quand même, mais pour ma part elle est correcte, si je fais abstraction, je vais dire le mot « du cancer », j'ai une qualité de vie à peu près normale », nous dit Virginie.

Un autre point semble toutefois contradictoire avec certaines données recueillies au travers de ce questionnaire. En effet, alors que les répercussions du traitement semblent toutefois impacter la qualité de vie des patients, seulement 3 patients ont eu recours à des soins permettant d'améliorer leur qualité de vie. A l'unanimité, ces 3 patients ont eu en commun des soins permettant : la prise en charge de la douleur, ainsi qu'un soutien psychologique. [Tableau 9] Il semblerait ainsi que le soutien psychologique soit l'une des premières choses proposées par les professionnels de santé aux patients atteints d'un cancer et notamment d'un mélanome dans notre cas. Virginie nous confie que la qualité de vie de manière générale n'a pas été vraiment abordée mais que si besoin un soutien psychologique pouvait être apporté : « *pas du tout abordé. A part que si on avait des problèmes qu'il y avait des psy à notre disposition.* ».

| | | |
|---|-----------|---|
| 1 | anonymous | ["prise en charge de la fatigue ","prise en charge de la douleur ","apport d'un soutien psychologique"] |
| 2 | anonymous | ["prise en charge de la douleur ","apport d'un soutien psychologique"] |
| 3 | anonymous | ["prise en charge de la douleur ","aide à la reprise d'une activité physique ","apport d'un soutien psychologique"] |

Tableau 9 : Les soins auxquels ont eu recours les patients afin d'améliorer leur qualité de vie.

Pour la grande majorité des patients ce qui a permis d'améliorer leur qualité de vie c'est le soutien des proches (pour 20 patients sur 22). [Figure 21] Mais c'est également ce qui est ressorti des entretiens qualitatifs. Virginie nous dit : « *le soutien des proches*

c'est indispensable, donc faut avoir la chance d'avoir des proches qui sont là, présents, et ce qui n'est pas toujours le cas pour les accompagnants, ça s'est très compliqué, moi j'ai cette chance là d'avoir un mari qui est là et une famille qui est là, et puis d'avoir des amis qui sont là, et ça c'est super important. »

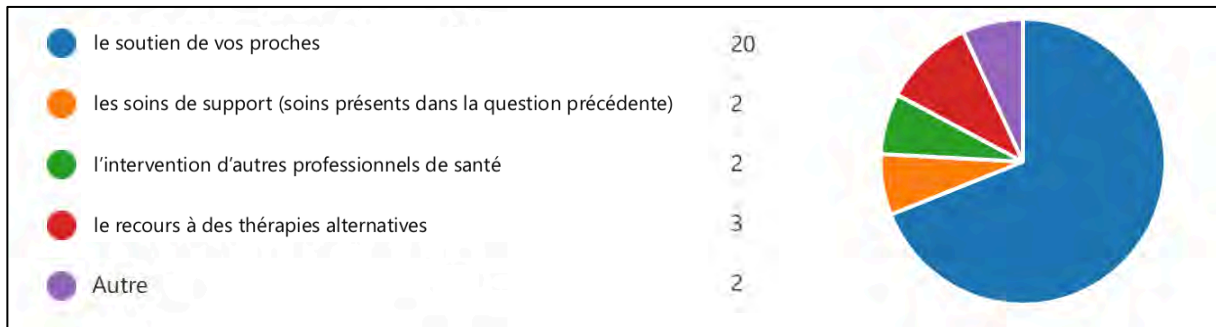


Figure 21 : Les différents facteurs qui ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients.

Enfin, pour comprendre davantage ce qui impacte la qualité de vie des patients atteints d'un mélanome et traités par immunothérapie (nivolumab ou l'association nivolumab + ipilimumab), nous avons interrogés les patients sur ce qui a eu le plus d'impact sur leur qualité de vie. En premier ce sont les effets indésirables liés au traitement, en second les craintes et les peurs personnelles et enfin en troisième ce sont les changements liés à l'image corporelle. [Figure 22] Lors de notre entretien, Virginie souligne toutefois l'impact important qu'a le traitement d'immunothérapie sur l'image corporelle : *« ça joue énormément. Moi j'ai la peau elle est... je suis déjà blanche de nature mais j'ai la peau qui est complètement... [...] limite transparente ce n'est pas très joli, et on a les cernes qui se creusent, [...] j'ai les vaisseaux sanguins qui pètent les uns après les autres, j'ai des bleus, on a des bleus on se demande comment, pourquoi, où. (Rire) Et le visage, on prend un coup, on vieillit quand même. »*

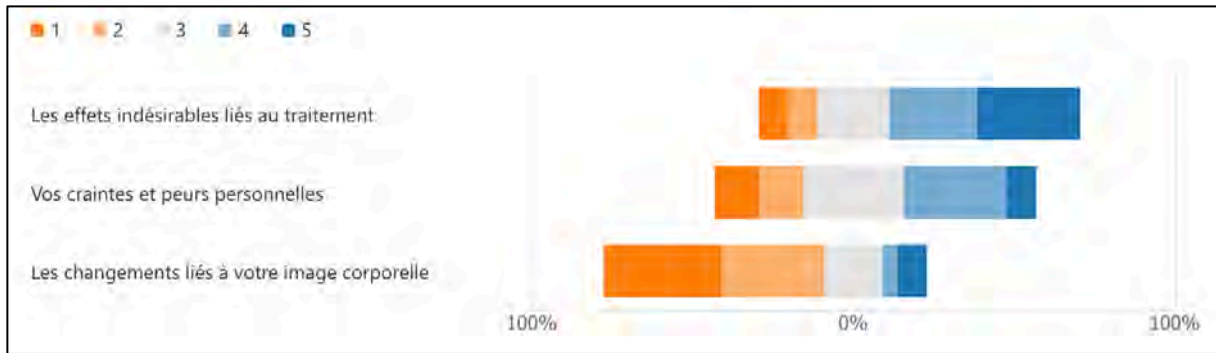


Figure 22 : Notation des domaines qui ont le plus d'impact sur la qualité de vie des patients : (De 1 « Aucun impact » à 5 « Impact important »)

Enfin pour terminer les entretiens ainsi que le questionnaire, nous avons demandé aux patients de nous indiquer en 3 mots leur vécu de la maladie sous immunothérapie. Les réponses apportées sont parfois différentes et variées, mais nous pouvons tout de même regrouper sous des notions plus larges certains termes entre eux. [Tableau 10] Ainsi, nous pouvons mettre en avant 6 grandes notions :

- la notion de « fatigue », qui amène à un « ralentissement » de la vie,
- la notion d'« espoir », avec des termes tels que la « chance », l'« avenir », la « guérison », et tout simplement aussi la notion de « vie »,
- la notion de « stress » et d'« angoisse », liées aux « peurs » et aux « interrogations » qu'ont les patients sur la maladie et les différents traitements,
- la notion de « volonté » et de positivisme, en prenant en compte l'importance du « soutien » des proches,
- la notion d'« attente » et d'« impatience », mais aussi d'« ignorance »
- et également la notion de « maladie », ainsi que des traitements et de leurs effets indésirables sur la vie quotidienne, engendrant de la « souffrance » pour les patients.

| ID | Réponses |
|----|-------------------------------|
| 1 | Détresse, désespoir, asthénie |
| 2 | Espoir, Fatigue, Sécurité |
| 3 | Volonté, vie sérénité |

| ID | Réponses |
|----|--|
| 4 | Stress angoisse cauchemar |
| 5 | Pas de sensation d'être sous traitement. |
| 6 | Fatigue, contrainte, interrogation |
| 7 | Espoir Peur Avenir |
| 8 | Fatigue repos espoir |
| 9 | Perte du contrôle de ma vie |
| 10 | Ralentissement Fatigue Invisible (je n'étais pas socialement "marquée" (je faisais et je parais en forme) ce qui est bien, évidemment. En revanche, ma fatigue n'était pas prise en compte par mon entourage. J'aurais aussi apprécié avoir plus de soutien. |
| 11 | Le hasard de l'existence. |
| 12 | Contrainte Fatigue Changement |
| 13 | Fatigue douleurs impatience |
| 14 | Chance Stress Fatigue |
| 15 | Souffrance Ignorance Dégradation |
| 16 | Explosion guérison la vie |
| 17 | Nominal |
| 18 | Attente Espoir Tristesse |
| 19 | Confiance routine soutien |
| 20 | Sport, qualité de vie normale, non contraignant |
| 21 | Parenthèse Maladie Patience |
| 22 | peur, contrainte, démangeaisons |

Tableau 10 : Réponses des patients décrivant leur vécu de la maladie sous immunothérapie en trois mots.

Ces grandes notions reprennent en grande partie beaucoup de thématiques qui ont pu être abordées précédemment. En ce sens, le choix des trois mots pour décrire leur vécu de la maladie, n'est pas anodin et prend ici toute son importance. Il permet de mettre en avant ce qui a touché le patient pendant les traitements et notamment au décours de la maladie. Cela vient appuyer les différentes notions qui ont pu être mises en évidence grâce au questionnaire, mais également grâce aux entretiens réalisés.

Enfin, pour essayer d'aller plus loin dans l'apport d'information de ce questionnaire, nous avons croisé certaines questions afin que voir si certains facteurs ont une influence sur d'autres facteurs.

En ce sens, **nous avons croisé l'âge du patient, avec l'évaluation de l'impact du traitement sur le plan psychique.** En effet, nous avons pu voir au travers de la revue de littérature que les patients plus jeunes avaient tendance à avoir une qualité de vie sur le plan mental inférieure. Les résultats obtenus sont :

- Pour les patients de 50 ans ou moins : la moyenne de l'impact du traitement du plan psychique est de 2,9 sur 5,
- Pour les patients de 51 ans ou plus : la moyenne de l'impact du traitement du plan psychique est de 2,4 sur 5.

Ici nous pouvons notifier que l'âge et l'impact du traitement sur le plan mental est en cohérence avec les données recueillies lors de la revue de littérature. En effet, l'impact est moindre chez les patients plus âgés, ainsi leur qualité de vie pourrait être considérée comme meilleure. Cependant il faut rester vigilant, le nombre de répondants est trop faible pour que nous puissions affirmer les résultats de façon significative.

Également, nous avons croisés le sexe du patient avec les conséquences ressenties sur le plan psychique, et dans un second temps sur la qualité de vie de manière générale. Les résultats obtenus sont :

- **Pour les hommes :**
 - L'importance de la santé psychique est en moyenne de 4,8 sur 5.
 - L'impact du traitement sur le plan psychique est en moyenne de 2,9 sur 5.
 - La qualité de vie de façon générale sous immunothérapie est en moyenne de 6,2 sur 10.

- **Pour les femmes :**

→ L'importance de la santé psychique est en moyenne de 5 sur 5.

→ L'impact du traitement sur le plan psychique est en moyenne de 2,4 sur 5.

→ La qualité de vie de façon générale sous immunothérapie est en moyenne de 4,5 sur 10.

Nous pouvons ici annoter que les femmes accordent plus d'importance à l'aspect psychique que les hommes mais que le traitement impacte moins leur qualité de vie sur le plan psychique. Cependant, les hommes ont une qualité de vie sous immunothérapie meilleure que celle des femmes. Nous pouvons ici conclure que cela n'est pas tout à fait en cohérence avec les données recueillies lors de la revue de littérature, où les femmes auraient une qualité de vie sur le plan mental inférieure à celle des hommes.

D. Discussion

Ici, toutes les données ne sont pas réellement en alignement avec les différentes informations recueillies lors de la revue de littérature. Il faut donc rester vigilants et ne pas interpréter trop précipitamment les résultats obtenus. La cible du questionnaire est une cible restreinte, plutôt difficile à atteindre, et peut-être davantage avec la situation sanitaire que nous connaissons avec la COVID-19. En ce sens, nous avons un faible taux de réponse à notre questionnaire, ce qui empêche les résultats d'être significatifs. Il faut donc prendre les résultats de ce questionnaire comme une indication, et non pas pour des informations validées à l'échelle de la population cible.

Afin de valider les résultats il faudrait réaliser un questionnaire à plus grande échelle, avec un nombre plus important de répondants, afin de pouvoir réaliser des tests significatifs et ainsi être en mesure d'extrapoler les résultats à la population cible.

Nous pouvons cependant analyser que les résultats obtenus sont de façon générale en accord avec les informations recueillies dans la revue la littérature. Nous avons des patients atteints d'une maladie qui vient impacter de façon soudaine leur vie, et tout bouleverser. De nombreux changements apparaissent dans la vie de ces patients, sur leur vie quotidienne et sur différents domaines de leur vie tels que la famille, la vie sociale ou encore la vie professionnelle.

Les traitements administrés sont des traitements lourds, qui malgré les nombreux progrès effectués ces dernières années, les thérapeutiques impactent lourdement la qualité de vie des patients. Les immunothérapies sont toutefois venues bouleverser ce schéma, en apportant au patient une survie plus longue, tout en maintenant un certain niveau de qualité de vie. Les effets secondaires sont importants, parfois invalidants au point de devoir arrêter le traitement. Virginie nous raconte : « *Ma thyroïde qui a lâchée [...] J'ai fait un psoriasis grade 3, donc psoriasis sur tout le corps, et là c'est vraiment moche, heureusement je n'en ai pas eu sur le visage, par contre j'en ai eu dans les cheveux, et j'ai perdu, moi qui avais une tignasse pas possible, j'en ai encore un petit peu mais j'en ai perdu beaucoup, ça ça joue beaucoup, j'ai fait une colite. Euh, bon voilà et puis les démangeaisons, hors psoriasis* ». Cependant, lorsque les patients sont répondeurs au nivolumab ou à l'association nivolumab plus ipilimumab, ce sont des années de vie de gagner, et parfois le maintien d'une vie, quasiment normale. Robert nous raconte : « *Les 6 premiers mois étaient très très durs, je vous le dis honnêtement, mais depuis que j'ai repris le travail, [...] j'ai repris depuis ce moment-là quasiment toutes mes activités, à part la petite sieste que je dois faire tous les jours (rires)* ».

Le plan psychologique est fortement touché chez ces patients atteints d'un mélanome. Les patients ont besoin du soutien de leur proche, et de leur entourage pour pouvoir surmonter les moments difficiles. Robert nous dit : « *Ma famille m'a donné des grands coup pied dans le derrière pour que je me bouge vous voyez [...] c'est malgré tout, malgré la fatigue, malgré les douleurs, c'était de bouger, [...] à mon rythme, à mon aise, petit à petit, et mes enfants et ma femme me disait, faut t'occuper un petit peu, parce qu'il faut s'occuper l'esprit, pour remplir et ne pas penser tout le temps à la maladie, faut s'occuper l'esprit. [...] et ça fait partie de la guérison, de ne pas penser à la maladie 24h sur 24* », vers la fin de l'entretien il ajoute aussi : « *Voilà je crois que l'aspect psychologique, gestion de tout ça au niveau psychologique est très important, et chacun le fait à sa manière et à sa manière de le faire* ».

Le maintien de cette qualité de vie est primordial pour le bon suivi du traitement et la potentielle « guérison » du patient. Elle ne doit pas être négligée et être bien prise en considération par l'ensemble de l'équipe soignante prenant en charge ces patients. Robert nous raconte lors de l'entretien : « *notre oncologue est très humain, je demande une copie de tous les rapports de mon oncologue, et dans chaque rapport il*

parle de la qualité de vie, il parle de notre état à mon épouse et à moi [...] il voyait très bien quand on était plus stressés, quand mon épouse ça n'allait pas de son côté, que moi ça allait, voilà, on fait vraiment un bloc avec l'oncologue ». Les échanges entre l'équipe soignante et le patient sont importants pour instaurer un climat de confiance afin de pouvoir comprendre les attentes et les besoins du patient concernant la qualité de vie. Il existe des soins permettant de prendre en compte certaines problématique de qualité de vie, ainsi que de prévenir les éventuelles complications que peuvent engendrer les effets secondaires.

Les immunothérapies, et ici le traitement par nivolumab et/ou par l'association nivolumab plus ipilimumab redonnent de l'espoir aux patients. Il leur donne la possibilité de vivre plus longtemps, tout en maintenant une qualité de vie, considérée comme plutôt bonne par les patients. Robert se confie : *« Moi je l'ai vécu comme un don du ciel quoi. Malgré les souffrances et les mois compliqués que j'ai passés, mais avec le recul je dis « je suis un miraculé » [...] Je me considère comme quelqu'un de très chanceux [...] et j'espère que ça va durer le plus longtemps possible ».*

CONCLUSION :

Nous avons pu voir au cours de cette analyse de littérature que le domaine de l'oncologie évolue. Les recherches avancent et de nouvelles thérapeutiques sont disponibles pour les patients, améliorant leur survie, mais aussi leur qualité de vie. Le cancer est une maladie lourde, et les traitements sont éprouvants pour les patients. L'arrivée des immunothérapies comme le nivolumab ou l'association de plusieurs immunothérapies ont apporté de nombreux changements dans la prise en charge de ces patients.

En effet ces nouvelles thérapies que sont les immunothérapies ont considérablement augmenté la qualité de vie des patients atteints d'un cancer, notamment en permettant l'amélioration de leur survie. Toutefois ces traitements s'accompagnent de nombreux EI dont il faut avoir connaissance. Ces EI sont divers et nécessitent une prise en charge pluri-professionnelle. Aujourd'hui il existe des stratégies de prise en charge de ces EI comme des suivis précis et réguliers des patients, des algorithmes de prise en charge, ou encore la diminution des doses [48] sans altérer l'efficacité du traitement. Ces stratégies permettent d'améliorer la qualité de vie des patients en diminuant les EI des traitements, tout en préservant l'effet anti-tumoral.

Une de ces stratégies est de diminuer les doses d'ipilimumab et d'augmenter les doses de nivolumab pour diminuer les irAEs sans diminuer l'efficacité sur la survie. L'essai Checkmate 511 est un essai de phase III/IV qui a comparé deux doses de combinaison d'immunothérapie : Nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (NIVO1+IPI3) versus nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg (NIVO3+IPI1) dans le mélanome avancé [48]. L'essai a permis de démontrer une diminution significative de l'incidence des EI de grade 3-5 dans le groupe NIVO3+IPI1 versus NIVO1+IPI3 (34 % versus 48 % respectivement, avec $p = 0,006$) sans impact sur la réponse objective (45.6% avec NIVO3+IPI1 versus 50.6% avec NIVO1+IPI3). Cependant les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence un impact significatif sur la qualité de vie.

La qualité de vie est importante et doit faire partie intégrante de la prise en charge des patients atteints d'un mélanome. Elle doit être évaluée, et des solutions doivent être apportées pour répondre aux attentes et aux besoins du patient. Malgré une qualité de vie qui reste plutôt satisfaisante aux yeux des patients atteints d'un

mélanome, des progrès restent à faire : sur son évaluation ainsi que sur sa prise en charge. Pour cela nous devons nous interroger sur les nouvelles solutions que nous pourrions proposer pour améliorer cette prise en charge des patients et les accompagner au quotidien.

En tant que pharmacien industriel c'est notre rôle de nous interroger sur ces nouveaux outils et/ou services qu'il serait pertinent de développer et de proposer aux PDS et aux patients pour comprendre davantage leur maladie, les traitements et les répercussions à venir sur leur vie.

Les patients vont être confrontés à des EI graves parfois invalidants, il est donc important d'informer le patient des EI potentiels et comment les repérer le plus précocement possible pour les prendre en charge au plus vite. Il faut à la fois savoir rassurer le patient tout en lui communiquant toutes les informations qu'il doit avoir et les réflexes à adopter en cas d'apparition de symptômes ou d'EI liés au traitement. Comme nous avons pu le voir il est également important de considérer l'impact psychique et l'intérêt pour les patients de pouvoir bénéficier d'un soutien psychologique. Pour beaucoup d'entre eux le soutien de l'entourage est primordial mais chaque patient est différent, il sera alors nécessaire d'adapter la prise en charge en proposant la meilleure solution pour répondre aux besoins et aux attentes du patient. Pour cela il faut apporter aux PDS tout l'éventail des possibilités de prise en charge auquel les patients peuvent bénéficier.

En ce sens quelles nouvelles solutions proposer ? Comment avoir une meilleure communication auprès des PDS et ainsi améliorer les connaissances des patients ? Comment accompagner davantage les PDS dans la prise en charge de la qualité de vie de leurs patients ? Quelles actions mettre en place ?

Autant de réflexions que doivent mener les industriels, en étroite collaboration avec des PDS et des patients, afin de répondre au mieux aux attentes et besoins rencontrer chaque jour.

Comme nous l'avons vu précédemment, avant de parler de qualité de vie dans le mélanome, il a fallu parler de survie. Grâce aux immunothérapies les patients vivent de plus en plus longtemps, et nous voyons apparaître une nouvelle population de

patients : « les survivants à long terme d'un mélanome avancé ». Ces patients voient leur survie allongée et ainsi de nouveaux besoins apparaissent. L'effet de ses thérapeutiques est prolongé dans le temps, c'est pourquoi des effets secondaires peuvent apparaître sur le long terme, même longtemps après l'arrêt du traitement. Ces nouvelles problématiques doivent être connues et analysées pour prendre en charge du mieux possible les patients atteints d'un mélanome. Il semblerait en sens pertinent de réaliser une étude plus approfondie sur les besoins spécifiques des patients répondeurs et « survivants sur le long terme » d'un mélanome, pour améliorer la prise en charge des patients et prendre conscience des nouveaux besoins engendrés par les nouvelles thérapeutiques, telles que les immunothérapies.

Bibliographie :

1. Le mélanome de la peau : points clés - Mélanome de la peau [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Points-cles>
2. Dermato-Info. les mélanomes [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-seniors/les-m%C3%A9lanomes>
3. Mélanome (cancer de la peau) - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/cancers/melanome-cancer-peau.html>
4. L'essentiel sur le mélanome et autres cancers de la peau - Vaincre le mélanome et autres cancers de la peau [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://vaincrelemelanome.fr/l-essentiel-sur-le-melanome.html>
5. Rogiers A, Annelies B, Schwarze J, Awada G, Blank C, Neyns B. *Long-Term Survival, Quality of Life, and Psychosocial Outcomes in Advanced Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors*. *Journal of Oncology*. 28 avril 2019 ; 2019:1-17.
6. Carter BW, Bhosale PR, Yang WT. *Immunotherapy and the role of imaging*. *Cancer*. 15 juillet 2018;124(14): 2906-22.
7. Van den Bulk J, Verdegaal EM, de Miranda NF. *Cancer immunotherapy: broadening the scope of targetable tumours*. *Open Biol*. 2018 ; 8(6).
8. Granier C, Karaki S, Roussel H, Badoual C, Tran T, Anson M, et al. *Immunothérapie des cancers : rationnel et avancées récentes*. *La Revue de Médecine Interne*. oct 2016 ; 37 (10) : 694-700.
9. Velcheti V, Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. ASCO EDUCATIONAL BOOK, 2016 :11.
10. Yang Y. *Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer*. *J Clin Invest*. septembre 2015 ; 125(9) : 3335-7.
11. Joseph RW, Liu FX, Shillington AC, Macahilig CP, Diede SJ, Dave V, et al. *Health-related quality of life (QoL) in patients with advanced melanoma receiving immunotherapies in real-world clinical practice settings*. *Qual Life Res*. 2020 ; 29(10) : 2651-60.
12. Aragon-Sanabria V, Kim GB, Dong C. *From Cancer Immunoediting to New Strategies in Cancer Immunotherapy: The Roles of Immune Cells and Mechanics in Oncology*. In: Dong C, Zahir N, Konstantopoulos K, éditeurs. *Biomechanics in Oncology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 20 déc 2020]. p. 113-38. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-95294-9_7

13. Vignot S, Rubio MT, Bay JO. *Immunothérapie des cancers*. EMC - Traité de Médecine Akos 2019 ; 14(2) :1-6 [Article 2-0170]
14. Kroemer M, Turco C, Galaine J, Deschamps M, Limat S, Borg C. *Nouvelles approches d'immunothérapie en onco-hématologie*. Transfusion Clinique et Biologique. août 2015 ; 22(3) : 132-40.
15. Hodi FS, Wolchok JD, Schadendorf D, Larkin J, Long GV, Qian X, et al. *TMB and Inflammatory Gene Expression Associated with Clinical Outcomes following Immunotherapy in Advanced Melanoma*. Cancer Immunol Res. Oct 2021;9(10):1202-13.
16. Tumeo PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. *PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance*. Nature. 27 nov 2014 ; 515(7528) : 568-71.
17. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. *Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients*. Nature. 27 nov 2014 ; 515(7528) : 563-7.
18. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. *Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?* BMC Medicine. 5 mai 2016 ; 14(1) : 73.
19. Buchbinder EI, Desai A. *CTLA-4 and PD-1 Pathways*. Am J Clin Oncol. févr 2016 ; 39(1) : 98-106.
20. Guo L, Zhang H, Chen B. *Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor*. J Cancer. 10 février 2017 ; 8(3) : 410-6.
21. Ribas A, Wolchok JD. *Cancer immunotherapy using checkpoint blockade*. Science. 23 mars 2018 ; 359(6382) : 1350-5.
22. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. *Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma*. N Engl J Med. 11 juill 2013;369(2):122-33.
23. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. *Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067) : 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial*. Lancet Oncol. nov 2018 ; 19(11) : 1480-92.
24. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. *Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med. 17 oct 2019 ; 381(16) : 1535-46.
25. Veille YERVOY 09-2021.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/veilleYERVOY-092021.pdf>
26. Veille Opdivo 02-2021.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/VeilleOpdivo022021.pdf>

27. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT OPDIVO [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf
28. Monographie Opdivo [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/OPDIVO_FR_PM.pdf
29. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. *Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma*. *N Engl J Med*. 2 juill 2015 ; 373(1) : 23-34.
30. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. *CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma*. *JCO*. 20 mai 2021 ; 39(15_suppl) : 9506-9506. Communiqué de l'ASCO 2021.
31. Qualité de vie - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/living-with-cancer/quality-of-life/?region=on>
32. Leplège A. *Réflexions sur la mesure de la qualité de vie en cancérologie*. :32.
33. Hamidou Z, Baumstarck K, Chinot O, Barlesi F, Salas S, Leroy T, et al. *Domains of quality of life freely expressed by cancer patients and their caregivers: contribution of the SEIQoL*. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 12 mai 2017 [cité 19 septembre 2020] ; 15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427569/>
34. Tykodi SS, Schadendorf D, Cella D, Reck M, Harrington K, Wagner S, et al. *Patient-reported outcomes with nivolumab in advanced solid cancers*. *Cancer Treatment Reviews*. novembre 2018 ; 70 : 75-87.
35. Fiteni F, Favier M, Bascoul-Mollevi C, Gourgou S, Cousin C, Houédé N. *Impacts de la mesure des patient-reported-outcomes en routine clinique en oncologie*. *Bulletin du Cancer*. septembre 2018 ; 105(9) : 847-8.
36. Gralla RJ. *Quality-of-life evaluation in cancer: The past and the future*. *Cancer*. 15 décembre 2015 ; 121(24) : 4276-8.
37. Marandino L, La Salvia A, Sonetto C, De Luca E, Pignataro D, Zichi C, et al. *Deficiencies in health-related quality-of-life assessment and reporting: a systematic review of oncology randomized phase III trials published between 2012 and 2016*. *Annals of Oncology*. décembre 2018 ; 29(12) : 2288-95.

38. Tolstrup LK, Bastholt L, Zwisler A-D, Dieperink KB, Pappot H. *Selection of patient reported outcomes questions reflecting symptoms for patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy*. J Patient Rep Outcomes [Internet]. 21 mars 2019 [cité 1 nov 2020]. ; 3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6515745/>
39. Franck B. *Qualité de vie en cancérologie*. La Lettre du Cancérologue, Avril 2017, Vol. XXVI - n° 4 :1.
40. Soutien psychologique des patients atteints de cancer | IO-Life | Immunooncology.be [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: https://www.immunooncology.be/fr/IOlife/prendre_soin_de_son_moral/les_psys
41. Pavlovic M, Garnier J, Durand-Zaleski I, Bilbault P, Gaudin A-F, Le Jeune C, et al. *Survie sans progression, survie globale et qualité de vie : quel intérêt au plan médicoéconomique en oncologie ?* Therapies. février 2016. ; 71(1) : 59-67.
42. Types de soins - Soins de support [Internet]. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support/Types-de-soins>
43. Mélanome avancé : et la qualité de vie des patients dans tout cela ? [Internet]. Le Quotidien du médecin. [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/melanome-avance-et-la-qualite-de-vie-des-patients-dans-tout-cela>
44. Pereira MG, Ponte M, Ferreira G, Machado JC. *Quality of life in patients with skin tumors: the mediator role of body image and social support: Body image and social support in patients with skin tumors*. Psycho-Oncology. juin 2017 ; 26(6) : 815-21.
45. Sampogna F, Paradisi A, Iemboli ML, Ricci F, Sonogo G, Abeni D. *Comparison of quality of life between melanoma and non-melanoma skin cancer patients*. Eur J Dermatol 2019 ; 29(2) : 185-91 doi:10.1684/ejd.2019.3523
46. Mamoor M, Postow MA, Lavery JA, Baxi SS, Khan N, Mao JJ, et al. *Quality of life in long-term survivors of advanced melanoma treated with checkpoint inhibitors*. J Immunother Cancer. 1 mars 2020 ; 8(1) : e000260.
47. Dougan M, Luoma AM, Dougan SK, Wucherpfennig KW. *Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy*. Cell. mars 2021;184(6):1575-88.
48. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, et al. *Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma : Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial*. J Clin Oncol. 10 avr 2019;37(11):867-75.

ANNEXES :

Annexe 1 : Le questionnaire SF-36

Questionnaire de santé SF-36

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est : (entourez la bonne réponse)

| | |
|------------|---|
| Excellente | 1 |
| Très bonne | 2 |
| Bonne | 3 |
| Médiocre | 4 |
| Mauvaise | 5 |

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ? (entourez la réponse de votre choix)

| | |
|--------------------------------|---|
| Bien meilleur que l'an dernier | 1 |
| Plutôt meilleur | 2 |
| A peu près pareil | 3 |
| Plutôt moins bon | 4 |
| Beaucoup moins bon | 5 |

3. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

| | Oui | Non |
|---|-----|-----|
| a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles | 1 | 2 |
| b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? | 1 | 2 |
| c. Avez-vous du arrêter de faire certaines choses ? | 1 | 2 |
| d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) | 1 | 2 |

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

| | Oui | Non |
|---|-----|-----|
| a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles | 1 | 2 |
| b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? | 1 | 2 |
| c. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) | 1 | 2 |

5. Au cours de ces 4 dernières semaines dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos connaissances (Entourez la réponse de votre choix)

| | |
|--------------|---|
| Pas du tout | 1 |
| Un petit peu | 2 |
| Moyennement | 3 |
| Beaucoup | 4 |
| Enormément | 5 |

6. Au cours de ces 4 dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ? (Entourez la réponse de votre choix)

| | |
|-------------|---|
| Nulle | 1 |
| Très faible | 2 |
| Faible | 3 |
| Moyenne | 4 |
| Grande | 5 |
| Très grande | 6 |

7. Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ? (Entourez la réponse de votre choix)

| | |
|--------------|---|
| Pas du tout | 1 |
| Un petit peu | 2 |
| Moyennement | 3 |
| Beaucoup | 4 |
| Enormément | 5 |

8. Au cours de ces 4 dernières semaines ; y a-t-il eu des moments où votre état de santé ou émotionnel, vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ? (Entourez la réponse de votre choix)

| | |
|---------------------------|---|
| En permanence | 1 |
| Une bonne partie du temps | 2 |
| De temps en temps | 3 |
| Rarement | 4 |
| Jamais | 5 |

9. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limit(e) en raison de votre état de santé actuel. (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

| Liste d'activités | Oui, beaucoup limité(e) | Oui, un peu limité(e) | Non, pas du tout limité(e) |
|---|-------------------------|-----------------------|----------------------------|
| a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport | 1 | 2 | 3 |
| b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules | 1 | 2 | 3 |
| c. Soulever et porter des courses | 1 | 2 | 3 |
| d. Monter plusieurs étages par l'escalier | 1 | 2 | 3 |
| e. Monter un étage par escalier | 1 | 2 | 3 |
| f. se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir | 1 | 2 | 3 |
| g. Marcher plus d'un km à pied | 1 | 2 | 3 |
| h. Marcher plusieurs centaines de mètres | 1 | 2 | 3 |
| i. Marcher une centaine de mètres | 1 | 2 | 3 |
| j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller | 1 | 2 | 3 |

10. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où : (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

| Liste d'activités | En permanence | Très souvent | Souvent | Quelques fois | Rarement | Jamais |
|---|---------------|--------------|---------|---------------|----------|--------|
| a. vous vous êtes senti(e) dynamique ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| h. vous vous êtes senti(e) heureux(e) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

11. Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :
 (Entourez la réponse de votre choix, une par ligne)

| Liste d'activités | Totalement vrai | Plutôt vrai | Je ne sais pas | Plutôt fausse | Totalement fausse |
|---|-----------------|-------------|----------------|---------------|-------------------|
| a. je tombe malade plus facilement que les autres | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| b. je me porte aussi bien que n'importe qui | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| c. je m'attends à ce que ma santé se dégrade | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| d. je suis en excellent santé | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

→ Score (0 à 100) : 1_1_1_1 (présentation en dehors du questionnaire?)

Annexe 2 : Le questionnaire EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 (PAGE1/2) - Questionnaire de qualité de vie

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 de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

| | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|---|----------------|-----------|-------|----------|
| 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 <u>longue</u> promenade ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Au cours de la semaine passée : | | | | |
| | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
| 6. Avez-vous été gênée pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Avez-vous été gênée dans vos activités de loisirs ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Avez-vous eu le souffle court ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Avez-vous ressenti de la douleur ? | 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 sentie faible ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Avez-vous manqué d'appétit ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Avez-vous vomi ? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Passez à la page suivante, S.V.P.

EORTC QLQ-C30 (page 2/2) - Questionnaire de qualité de vie

| Au cours de la semaine passée: | Pas du tout | Un peu | Assez | Beaucoup |
|---|-------------|--------|-------|----------|
| 16. Avez-vous été constipée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Avez-vous eu de la diarrhée ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Etiez-vous fatiguée ? | 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 sentie tendue ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. Vous êtes-vous fait du souci ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. Vous êtes-vous sentie irritable ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. Vous êtes-vous sentie déprimée ? | 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 <u>familiale</u> ? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans vos activités <u>sociales</u> (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 |

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

| |
|--|
| 29. Comment évalueriez-vous votre <u>état de santé</u> au cours de la semaine passée? |
| 1 2 3 4 5 6 7 |
| <i>Très mauvais</i> <i>Excellent</i> |
| 30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre <u>qualité de vie</u> au cours de la semaine passée? |
| 1 2 3 4 5 6 7 |
| <i>Très mauvais</i> <i>Excellent</i> |

Version 3.0.

Annexe 3 : Le questionnaire quantitatif

Microsoft Forms

29/12/2020 20:56

Mélanome : qualité de vie et immunothérapie

Ce questionnaire est à destination de patients atteints d'un mélanome et qui sont (ou qui ont été) traités par immunothérapie (nivolumab ou nivolumab + ipilimumab).
Ce questionnaire a pour vocation de comprendre la qualité de vie des patients atteints d'un mélanome et traités par immunothérapie.

* Obligatoire

1. Êtes vous atteint d'un mélanome cutané ? *

- Oui
- Non

2. Etes-vous actuellement traité ou avez vous été traité par nivolumab et/ou par l'association nivolumab + ipilimumab ? *

- Oui
- Non

3. Dans quel cadre avez-vous reçu ces thérapeutiques ? *

- Nivolumab en traitement complémentaire après une intervention chirurgicale de retrait du mélanome (et / ou de métastases)
- Nivolumab dans le cadre d'un mélanome avec métastases et comprenant des atteintes qui ne peuvent être retirées par chirurgie
- L'association nivolumab + ipilimumab dans le cadre d'un mélanome avec métastases et comprenant des atteintes qui ne peuvent être retirées par chirurgie

4. Etes vous ? *

- un homme
- une femme

5. Quel est votre âge ? *

- Moins de 18 ans
- entre 18 et 30 ans
- entre 31 et 40 ans
- entre 41 et 50 ans
- entre 51 et 60 ans
- entre 61 et 70 ans
- plus de 71 ans

6. A quelle catégorie socio-professionnelle appartenez-vous ? *

- Agriculteurs exploitants
- Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
- Cadres et professions intellectuelles supérieures
- Professions Intermédiaires
- Employés
- Ouvriers
- Retraités
- Autres personnes sans activité professionnelle

Autre

7. Quelle est votre situation familiale ? *

- En couple
- Divorcé(e)
- Célibataire
- Veuf(ve)

Autre

8. Avez vous des enfants ? *

- Oui
- Non

9. Quel était le stade de la maladie lors de votre diagnostic ? *

- Mélanome sans métastases
- Mélanome avec métastases

10. Etes vous porteur de la mutation BRAF V600 ? * *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

11. Sur une échelle de 1 à 10 comment qualifieriez vous votre qualité de vie au début de la maladie ? *

- | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Très mauvaise | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Excellente qualité de vie |
| | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |

12. A quel point connaissez-vous et comprenez-vous votre maladie ? *

- | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Je ne comprends pas ma maladie | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Je connais très bien ma maladie |
| | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |

Concernant les traitements

13. Quels traitements avez-vous reçu avant d'être traité par nivolumab ou par nivolumab + ipilimumab ? *

- Intervention chirurgicale pour retrait du mélanome et / ou de métastases
- Intervention chirurgicale au niveau ganglionnaire
- Traitement médicamenteux par interférons
- Traitement médicamenteux par thérapie ciblée (dabrafénib, tramétinib, cobimétinib, vémurafénib, encorafénib, binimétinib)
- Traitement par chimiothérapie
- Aucun

14. L'image que vous aviez de votre corps avant la maladie a t'elle été modifiée par certains traitements ? *

- Oui
- Non

15. Depuis combien de temps êtes vous (ou avez vous été) sous immunothérapie ? *

- moins de 6 mois
- entre 6 mois et 1 an
- plus d'un an

16. Quels effets indésirables avez vous eu sous immunothérapie ? *

- nausées
- anorexie
- douleurs abdominales
- éruptions cutanées
- démangeaisons de la peau
- douleurs articulaires
- fatigue
- vomissements
- constipation
- difficultés respiratoires
- douleurs musculaires
- réactions au point d'injection
- maux de tête
- frissons
- dépression
- faiblesse générale du corps qui ne disparaît pas avec le repos
-

Autre

17. Concernant ces effets indésirables, ont-ils eu des répercussions sur votre qualité de vie ? *

Aucunes répercussions 1 2 3 4 5 Beaucoup de répercussions

18. Ont-ils nécessité une prise en charge médicamenteuse ? *

Oui

Non

19. Ont-ils induit l'arrêt du traitement par immunothérapie ? *

Oui

Non

20. Si les effets indésirables ont eu des répercussions sur votre qualité de vie, pouvez vous préciser quelles sont ces répercussions ?

21. Avez vous eu recours à d'autres traitements comme des médecines alternatives ou autre ? *

- Oui
- Non

22. Lesquels ? *

- soins alternatifs pour prendre en charge la douleur
 - utilisation de plantes (Phytothérapie)
 - Homéopathie
 -
- Autre

La qualité de vie

23. Qu'est ce que la qualité de vie pour vous ? *

24. Est-ce que votre propre définition de la qualité de vie a évolué au cours du temps ? *

Oui

Non

25. Pour vous, quels sont les domaines les plus importants quand on parle de la qualité de vie ? (de 1 : pas du tout important à 5 : très important) *

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| La famille | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| La santé | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Le bien-être | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Les loisirs | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| La vie sociale | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Les enjeux professionnels | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| La santé physique | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| La santé psychique | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

26. Votre qualité de vie a-t-elle été évaluée ? *

- Oui
- Non

27. Par qui ? *

- votre oncologue
- d'autres professionnels de santé
- moi-même au travers de soins annexes

Autre

28. Comment a-t-elle été évaluée ? *

- via un ou des questionnaires.
- via un ou des entretiens avec des professionnels de santé

Autre

29. Après son évaluation, votre qualité de vie a-t-elle été prise en charge ? *

- Oui
- Non

30. Par qui ? *

- votre oncologue
- d'autres professionnels de santé
- moi-même au travers de soins annexes

Autre

31. Cette prise en charge de votre qualité de vie a t'elle changée au court du temps ? *

- Oui
- Non

32. Classer par ordre de priorité ces 5 domaines de la qualité de vie : *

| | n°1 | n°2 | n°3 | n°4 | n°5 |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| La santé | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| La vie sociale | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| La famille | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Les loisirs | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Les enjeux professionnels | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

33. Comment qualifieriez vous votre qualité de vie sous immunothérapie ? *

| | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| Très mauvaise | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Excellente qualité de vie |
| | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |

34. Comment qualifieriez vous votre qualité de vie sous immunothérapie, par rapport aux autres thérapeutiques reçues ? *

- Meilleure qualité de vie sous immunothérapie
- Qualité de vie identique sous immunothérapie
- Qualité de vie davantage dégradée sous immunothérapie

35. Parmi les items ci-dessous, notez en fonction de l'impact qu'a eu le traitement par immunothérapie sur votre vie quotidienne :
(De 1 « Peu important » à 5 « Très important ») *

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Impact sur les tâches de la vie quotidienne | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Impact sur les activités loisirs | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Impact sur la vie familiale | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Impact sur la vie sociale | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Impact sur le plan professionnel | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Impact sur le plan physique | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Impact sur le plan psychique | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

36. Avez-vous eu recours à des soins permettant d'améliorer votre qualité de vie ? *

- Oui
- Non

37. Lesquels ? *

- prise en charge de la douleur
- prise en charge de la fatigue
- prise en charge des effets secondaires du traitement
- aide à la reprise d'une activité physique
- apport d'un soutien psychologique
- aide à l'amélioration de l'image de soi
- réalisation d'un suivi social
- prise en charge de problèmes diététiques

Autre

38. Qu'est-ce qui a également permis d'améliorer votre qualité de vie ? *

- le soutien de vos proches
- les soins de support (soins présents dans la question précédente)
- l'intervention d'autres professionnels de santé
- le recours à des thérapies alternatives

Autre

39. Qu'est-ce qui a eu le plus d'impact sur votre qualité de vie ?
(De 1 « Aucun impact » à 5 « Impact important ») *

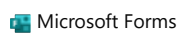
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Les effets indésirables liés au traitement | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Vos craintes et peurs personnelles | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Les changements liés à votre image corporelle | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

40. Si vous deviez choisir 3 mots pour décrire votre vécu de la maladie sous immunothérapie, lesquels choisiriez vous ? *

41. Est-ce qu'il y a d'autres points qu'il vous semblerait importants d'aborder, quand on parle de qualité de vie dans le mélanome, sous immunothérapie ?

*

Ce contenu n'a pas été créé ni n'est approuvé par Microsoft. Les données que vous soumettez sont envoyées au propriétaire du formulaire.
12/29/2020



Annexe 4 : Les résultats du questionnaire quantitatif

Microsoft Forms

29/12/2020 21:02

Forms

Mélanome : qu... - Enregistré

?

MOLINES Elisa



Mélanome : qualité de vie et immunothérapie

55

Réponses

10:58

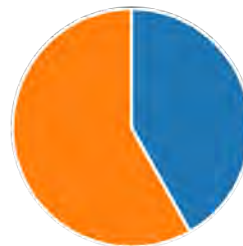
Durée moyenne de remplissage

Actif

État

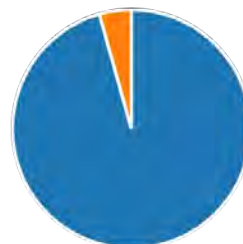
1. Êtes vous atteint d'un mélanome cutané ?

| | |
|---|----|
|  Oui | 23 |
|  Non | 32 |



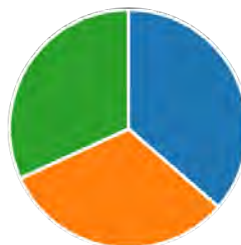
2. Etes-vous actuellement traité ou avez vous été traité par nivolumab et/ou par l'association nivolumab + ipilimumab ?

| | |
|---|----|
|  Oui | 22 |
|  Non | 1 |



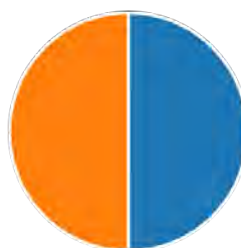
3. Dans quel cadre avez-vous reçu ces thérapeutiques ?

- Nivolumab en traitement com... 8
- Nivolumab dans le cadre d'un ... 7
- L'association nivolumab + ipili... 7



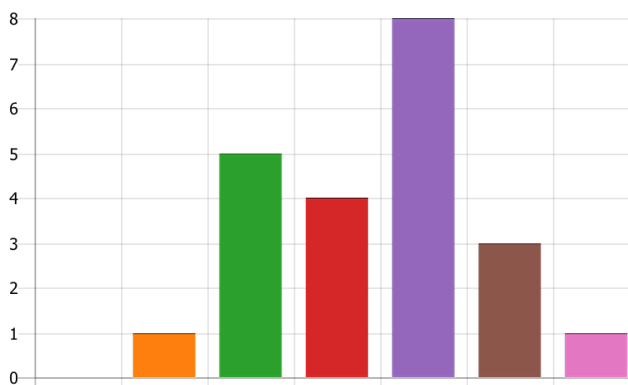
4. Etes vous ?

- un homme 11
- une femme 11



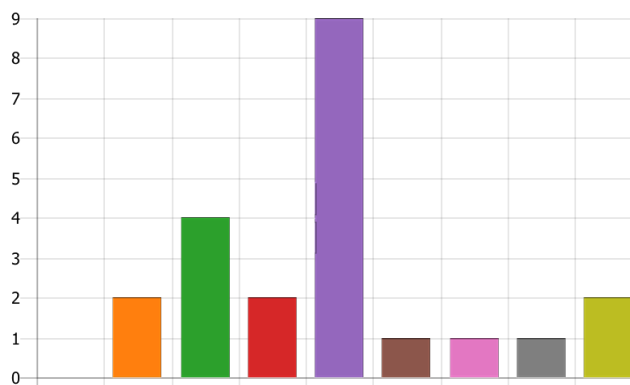
5. Quel est votre âge ?

- Moins de 18 ans 0
- entre 18 et 30 ans 1
- entre 31 et 40 ans 5
- entre 41 et 50 ans 4
- entre 51 et 60 ans 8
- entre 61 et 70 ans 3
- plus de 71 ans 1



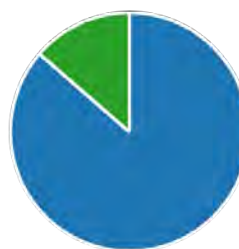
6. A quelle catégorie socio-professionnelle appartenez-vous ?

| | |
|---|---|
| ● Agriculteurs exploitants | 0 |
| ● Artisans, commerçants et chef... | 2 |
| ● Cadres et professions intellect... | 4 |
| ● Professions Intermédiaires | 2 |
| ● Employés | 9 |
| ● Ouvriers | 1 |
| ● Retraités | 1 |
| ● Autres personnes sans activité... | 1 |
| ● Autre | 2 |



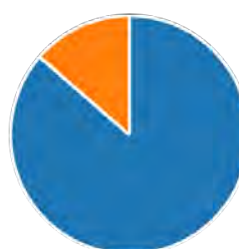
7. Quelle est votre situation familiale ?

| | |
|--|----|
| ● En couple | 19 |
| ● Divorcé(e) | 0 |
| ● Célibataire | 3 |
| ● Veuf(ve) | 0 |
| ● Autre | 0 |



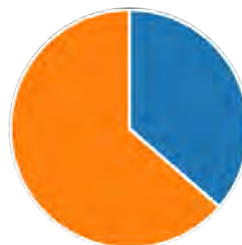
8. Avez vous des enfants ?

| | |
|---|----|
| ● Oui | 19 |
| ● Non | 3 |



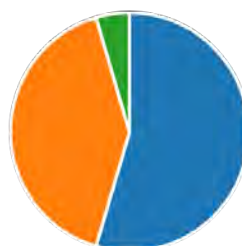
9. Quel était le stade de la maladie lors de votre diagnostic ?

| | |
|----------------------------|----|
| ● Mélanome sans métastases | 8 |
| ● Mélanome avec métastases | 14 |



10. Etes vous porteur de la mutation BRAF V600 ? *

| | |
|------------------|----|
| ● Oui | 12 |
| ● Non | 9 |
| ● Je ne sais pas | 1 |



11. Sur une échelle de 1 à 10 comment qualifieriez vous votre qualité de vie au début de la maladie ?

22
Réponses

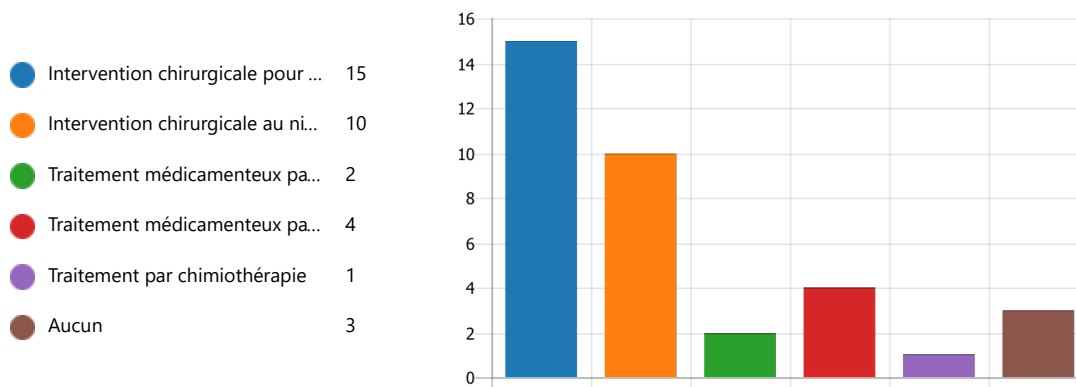
6.77
Moyenne

12. A quel point connaissez-vous et comprenez-vous votre maladie ?

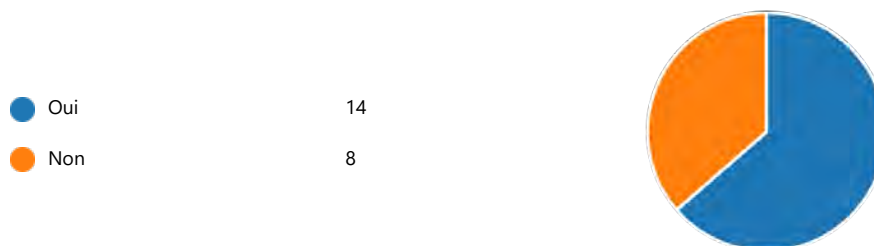
22
Réponses

4.18
Moyenne

13. Quels traitements avez-vous reçu avant d'être traité par nivolumab ou par nivolumab + ipilimumab ?



14. L'image que vous aviez de votre corps avant la maladie a t'elle été modifiée par certains traitements ?

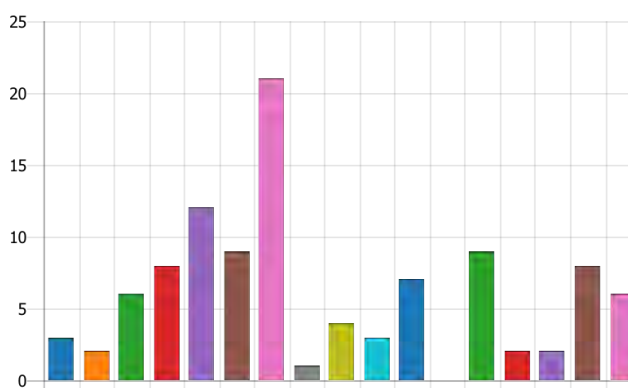


15. Depuis combien de temps êtes vous (ou avez vous été) sous immunothérapie ?



16. Quels effets indésirables avez vous eu sous immunothérapie ?

| | |
|--|----|
| ● nausées | 3 |
| ● anorexie | 2 |
| ● douleurs abdominales | 6 |
| ● éruptions cutanées | 8 |
| ● démangeaisons de la peau | 12 |
| ● douleurs articulaires | 9 |
| ● fatigue | 21 |
| ● vomissements | 1 |
| ● constipation | 4 |
| ● difficultés respiratoires | 3 |
| ● douleurs musculaires | 7 |
| ● réactions au point d'injection | 0 |
| ● maux de tête | 9 |
| ● frissons | 2 |
| ● dépression | 2 |
| ● faiblesse générale du corps qu... | 8 |
| ● Autre | 6 |

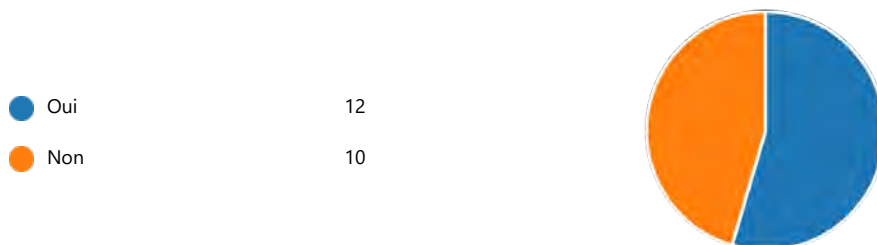


17. Concernant ces effets indésirables, ont-ils eu des répercussions sur votre qualité de vie ?

22
Réponses

3.59
Moyenne

18. Ont-ils nécessité une prise en charge médicamenteuse ?



19. Ont-ils induit l'arrêt du traitement par immunothérapie ?



20. Si les effets indésirables ont eu des répercussions sur votre qualité de vie, pouvez vous préciser quelles sont ces répercussions ?

16
Réponses

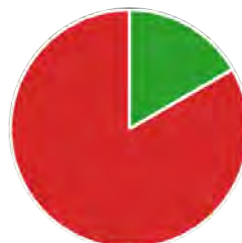
Dernières réponses
"Très fatigué, impossible de travailler et avec les désordres gas..."

21. Avez vous eu recours à d'autres traitements comme des médecines alternatives ou autre ?



22. Lesquels ?

| | |
|--|---|
| ● soins alternatifs pour prendre ... | 0 |
| ● utilisation de plantes (Phytoth... | 0 |
| ● Homéopathie | 1 |
| ● Autre | 5 |



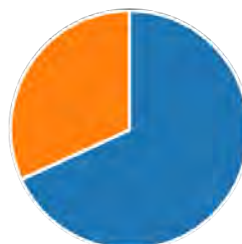
23. Qu'est ce que la qualité de vie pour vous ?

22
Réponses

Dernières réponses
"vivre tranquille auprès de ceux qu'on aime sans soucis"
"Un toit, des revenus suffisant pour vivre, mon couple et ma fa..."

24. Est-ce que votre propre définition de la qualité de vie a évolué au cours du temps ?

| | |
|---|----|
| ● Oui | 15 |
| ● Non | 7 |



25. Pour vous, quels sont les domaines les plus importants quand on parle de la qualité de vie ? (de 1 : pas du tout important à 5 : très important)

■ 1
 ■ 2
 ■ 3
 ■ 4
 ■ 5

La famille

La santé

Le bien-être

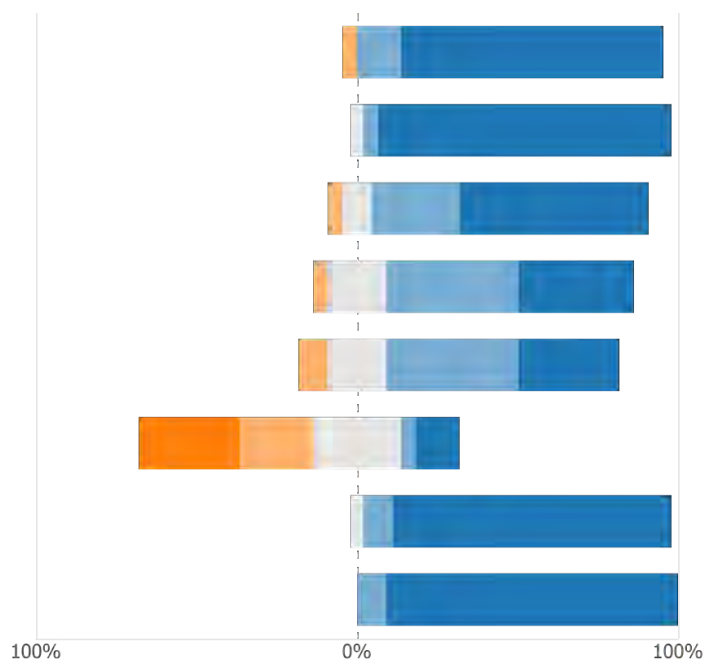
Les loisirs

La vie sociale

Les enjeux professionnels

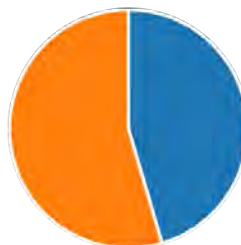
La santé physique

La santé psychique



26. Votre qualité de vie a-t-elle été évaluée ?

| | |
|-------|----|
| ● Oui | 10 |
| ● Non | 12 |



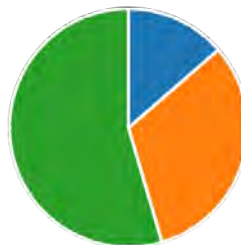
27. Par qui ?

| | |
|------------------------------------|---|
| ● votre oncologue | 4 |
| ● d'autres professionnels de santé | 5 |
| ● moi-même au travers de soins... | 4 |
| ● Autre | 9 |



28. Comment a-t-elle été évaluée ?

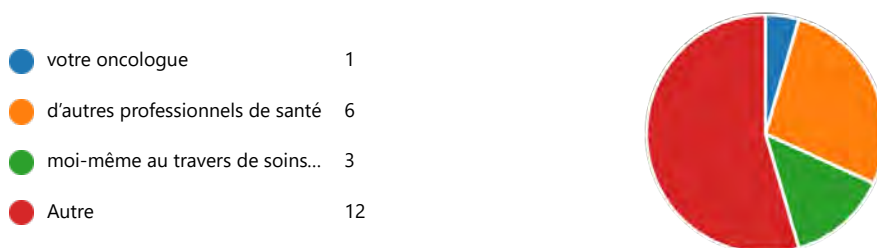
| | |
|-------------------------------------|----|
| ● via un ou des questionnaires. | 3 |
| ● via un ou des entretiens avec ... | 7 |
| ● Autre | 12 |



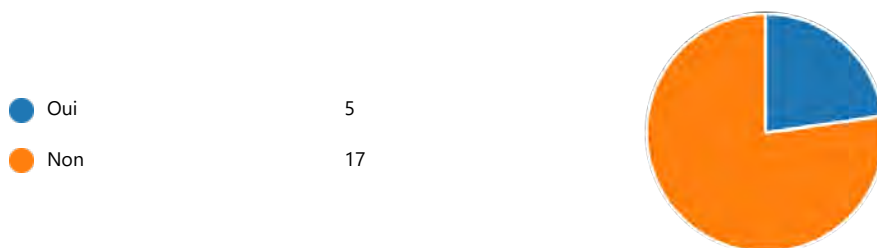
29. Après son évaluation, votre qualité de vie a-t-elle été prise en charge ?



30. Par qui ?



31. Cette prise en charge de votre qualité de vie a t'elle changée au court du temps ?



32. Classer par ordre de priorité ces 5 domaines de la qualité de vie :

■ n°1
 ■ n°2
 ■ n°3
 ■ n°4
 ■ n°5

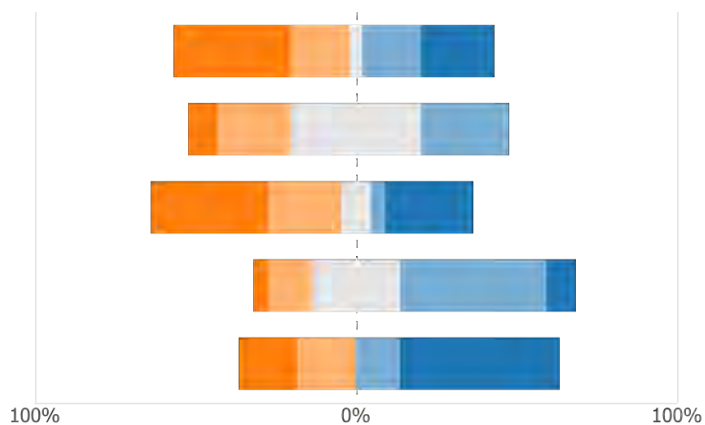
La santé

La vie sociale

La famille

Les loisirs

Les enjeux professionnels



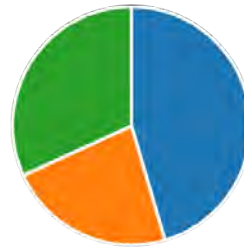
33. Comment qualifieriez vous votre qualité de vie sous immunothérapie ?

22
Réponses

5.41
Moyenne

34. Comment qualifieriez vous votre qualité de vie sous immunothérapie, par rapport aux autres thérapeutiques reçues ?

- Meilleure qualité de vie sous i... 10
- Qualité de vie identique sous i... 5
- Qualité de vie davantage dégr... 7



35. Parmi les items ci-dessous, notez en fonction de l'impact qu'a eu le traitement par immunothérapie sur votre vie quotidienne : (De 1 « Peu important » à 5 « Très important »)

1 2 3 4 5

Impact sur les tâches de la vie quotidienne

Impact sur les activités loisirs

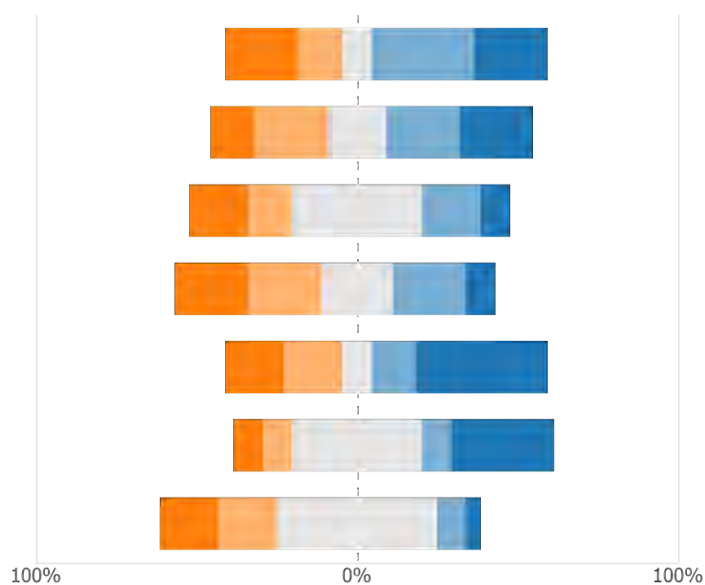
Impact sur la vie familiale

Impact sur la vie sociale

Impact sur le plan professionnel

Impact sur le plan physique

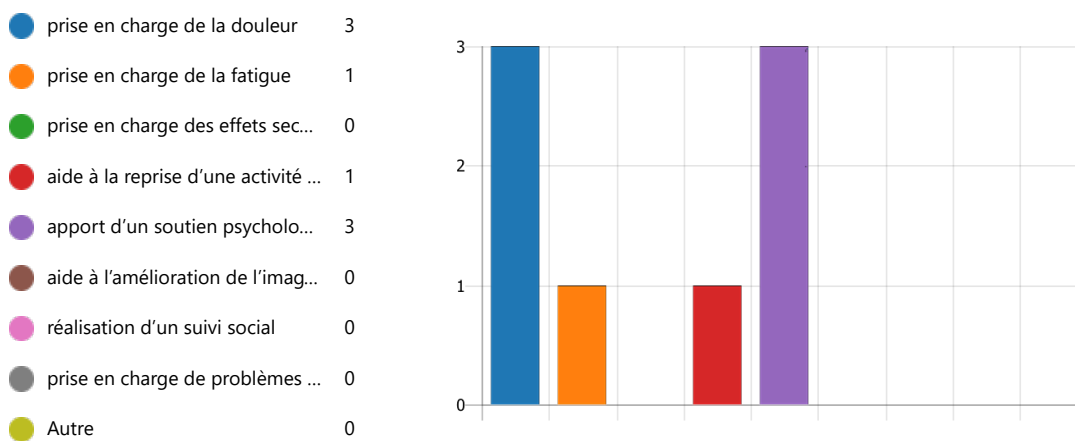
Impact sur le plan psychique



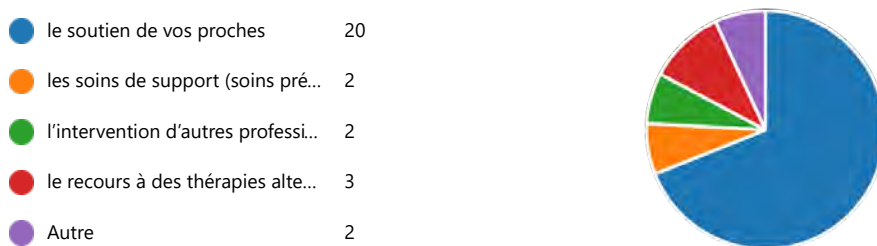
36. Avez-vous eu recours à des soins permettant d'améliorer votre qualité de vie ?



37. Lesquels ?



38. Qu'est-ce qui a également permis d'améliorer votre qualité de vie ?



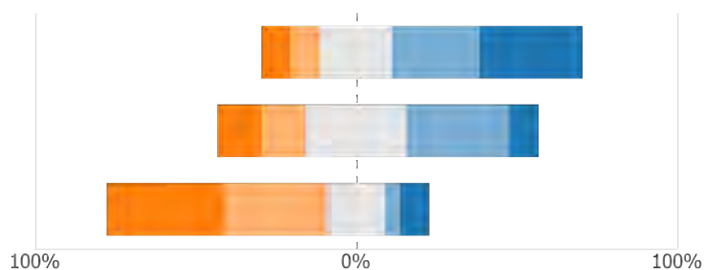
39. Qu'est-ce qui a eu le plus d'impact sur votre qualité de vie ? (De 1 « Aucun impact » à 5 « Impact important »)

1 2 3 4 5

Les effets indésirables liés au traitement

Vos craintes et peurs personnelles

Les changements liés à votre image corporelle



40. Si vous deviez choisir 3 mots pour décrire votre vécu de la maladie sous immunothérapie, lesquels choisiriez vous ?

22
Réponses

Dernières réponses
 "peur, contrainte, démangeaisons"
 "Parenthèse Maladie Patience "

41. Est-ce qu'il y a d'autres points qu'il vous semblerait importants d'aborder, quand on parle de qualité de vie dans le mélanome, sous immunothérapie ?

22
Réponses

Dernières réponses
 "non"
 "L'incompréhension des gens qui pensent que c'est un "petit" c..."

Annexe 5 : Le guide d'entretien

Questionnaire patient :

Ce questionnaire est à destination de patients atteints d'un mélanome et qui sont (ou qui ont été) traités par nivolumab ou nivolumab + ipilimumab :

Surnom : Sexe : Age :
Travail : Année du diagnostic :
Stade de la maladie :
Marié(e) : Enfants :

I. Le patient et sa maladie

- Pourriez vous me raconter votre histoire ?
Comment vous avez appris que vous aviez un mélanome ?
- Comment avez vous vécu le diagnostic de la maladie et son annonce ?
- Comment qualifieriez vous votre qualité de vie à ce moment là ?
- Quelle est votre perception de la maladie ?
- Quelles ont été vos craintes/peurs ? Quel impact sur votre QdV ?

II. Le traitement

→ Historique du/des traitements reçus :

- Quels traitements avez vous reçus dans le cadre de la PEC du mélanome ?
- Votre image corporelle a t-elle était modifiée ?

→ Le traitement par immunothérapie :

- Depuis combien de temps êtes vous (ou avez vous été) sous immunothérapie ?
- Quelles ont été vos premières interrogations quand vous avez appris que vous alliez recevoir une immunothérapie ?
Avez vous déjà entendu parler des immunothérapies dans le traitement du cancer avant de recevoir ce traitement ?
- Quel est (ou été) votre schéma d'administration ?
Domicile ? Hôpital ?

- Pouvez vous me parler des effets indésirables rencontrés ?
Lesquels ? quelle prise en charge ?
- Quelles sont d'après vous les principales contraintes du traitement par immunothérapie ?
- Quels sont d'après vous les « avantages » du traitement par immunothérapie ?

→ Autres traitements :

- Avez vous eu recours à d'autres traitements comme des médecines alternatives ou autre ?

III. La qualité de vie

→ La place de la qualité de vie dans votre PEC :

- Qu'est-ce que la qualité de vie pour vous ?
- Est-ce que votre représentation de la qualité de vie a évolué au cours du temps ?
- Quels en sont les domaines les plus importants pour vous ?
la famille, la santé, les loisirs, la vie sociale et les enjeux professionnels
- Quelle a été la place de la qualité de vie dans votre prise en charge ?
Echanges avec l'oncologue / interventions d'autres professionnels
- La PEC de votre qualité de vie a t'elle évoluer au court du temps ?
- Comment votre qualité de vie a t-elle était évaluée ?
Questionnaires / entretiens / échanges

→ la qualité de vie sous immunothérapie :

- Comment qualifieriez vous votre qualité de vie sous nivolumab ?
Par rapport aux autres thérapeutiques reçues, qu'avez vous pensé de votre qualité de vie sous nivolumab ?
- Quels ont été les impacts sur votre vie quotidienne ?
Les tâches de la vie quotidienne / activités loisirs

- Concernant votre vie familiale / vie de couple, avez vous eu des changements ?
Si oui lesquels ?
Quel impact cela a t'il eu sur votre qualité de vie ? Quel soutien ?
- Concernant votre vie sociale, avez vous eu des changements ?
Si oui lesquels ?
Quel impact cela a t'il eu sur votre qualité de vie ?
- Concernant votre vie professionnelle, avez vous eu des changements ?
Si oui lesquels ?
Quel impact cela a t'il eu sur votre qualité de vie ?
- Avez vous eu recours à des soins de supports ? Si oui, lesquels ?
- Comment vivez vous ou avez vous vécu ce traitement par nivolumab ?
par rapport à tous les impacts que ca a pu avoir / par rapport à l'idée que vous vous étiez faite du traitement au départ / par rapport à ce que vous avez annoncé votre oncologue
- Parmi ces dimensions, quelle a été celle qui a été le plus impacté par le traitement par immunothérapie ? pourquoi ?

Conclusion :

- Qu'est ce qui a eu le plus d'impact sur votre qualité de vie ?
Les EI ? vos craintes ? vos peurs ?
 - Qu'est ce qui a permis d'améliorer votre qualité de vie ?
Le soutien de vos proches ? votre vie familiale ? personnes extérieures ? soins de supports ? thérapies alternatives ?
 - Si vous deviez décrire en 3 mot votre vécu de la maladie sous immunothérapie ?
 - Si vous deviez décrire brièvement votre qualité de vie sous nivolumab ?
Vous la qualifieriez de : Bonne / Satisfaisante / Limitée / Inexistante ?
 - Aujourd'hui les PRO se développent (explication) pensez vous que cela puisse améliorer la PEC de la qualité de vie des patients ? pourquoi ?
Pensez vous que ca aurait pu améliorer la PEC de votre qualité de vie et l'améliorer ?
- Est-ce qu'il y a des points que je n'ai pas abordés et qu'il vous semblerait important d'abordés ?
- Est-ce que vous voudriez ajouter quelque chose

Annexe 6 : Entretien qualitatif n°1

Entretien de Robert :

Le 03/12/2020, durée : 38 minutes

56 ans, marié, avec des enfants

Profession : travaille chez un notaire.

Explication de l'intérêt de l'entretien

E : Est-ce que vous pourriez me raconter votre histoire et comment vous avez appris que vous aviez un mélanome ?

R : L'histoire du mélanome, au départ, débuté en 2012, j'avais un grain de beauté sur le genou gauche depuis la naissance, je suis allé chez le dermatologue, le grain de beauté sur le genou grandissait, grossit, et je vais trouver un dermatologue qui me dit « pour moi il n'y a rien de particulier, mais si vous voulez avoir la paix on peut l'enlever », donc moi je dis que je veux avoir la paix, donc je veux qu'on l'enlève. On l'enlève, on fait les analyses pour voir si ce n'est pas un mélanome, et l'analyse revient négative. On me dit que c'est un nævus tout à fait banal. En 2014, donc 2 ans après avoir enlevé ce grain de beauté, j'ai un ganglion qui me pousse dans l'aîne gauche, de 2 cm, je vais consulter, on enlève le ganglion, on l'analyse et on me dit que c'est une métastase du mélanome. Voilà. Donc patatrac. Je retourne chez la dermato, et là on décide d'enlever évidemment toute la chaîne ganglionnaire de l'aîne, et également une reprise de l'exérèse du grain de beauté initial. Et alors on analyse la chaîne ganglionnaire, et j'ai 2 ou 3 ganglions qui étaient déjà atteints, et j'ai suivi à partir juin 2015 un traitement par interféron. Donc pendant 1 an, de juin 2015 à juin 2016, interférons, avec des piqûres que je faisais moi-même à la maison, tout se passait bien, les scanners étaient bons, jusqu'en novembre 2016. Et là en novembre 2016, je fais un scanner qui montre 2 métastases au poumon, gauche évidemment, et une métastase sur la tête du pancréas. Donc patatra hein, la vie s'écroule, et mon oncologue me dit « bon écoute, par chance, à partir du 1^{er} janvier 2017, la double immuno nivo + ipi, sont remboursés par la sécurité sociale en Belgique, car avant ils ne l'étaient pas, donc il me dit on va pouvoir traiter avec cette double immunothérapie à partir de janvier 2017. 6 injections qui étaient prévues, une début janvier, une seconde 3 semaines après et là les effets secondaires ont commencé, donc les effets secondaires ça a été une rectocolite hémorragique, donc là je ne gardais plus rien, donc je mangeais, j'allais directement à la selle, j'avais du sang dans les selles et etc. J'ai perdu en 2 mois de temps 15/20 kg, je ne suis pas trop épais, et voilà donc on a arrêté les injections après les 2 au lieu des 6 du début, on a soigné la rectocolite comme on pouvait. Un autre effet secondaire a été un abcès au niveau de l'anus, une infection si vous voulez, je ne dormais plus, ça faisait un mal de chien, et finalement j'ai été opéré, j'ai souffert pendant 2 mois avec une cicatrice autour de l'anus, je ne vous dis pas le plaisir. Mais tout ça s'est calmé, aussi bien la rectocolite ulcéreuse, après l'opération les douleurs se sont estompées. Et j'ai fait un scanner de contrôle en juin 2017, et là ben les métastases avaient disparu, aussi bien au poumon, qu'au pancréas, donc voilà depuis ce temps-là je fais des contrôles, j'ai eu juste une petite frayeur en mai 2018, où il y a une petite tache qui est apparue au pancréas, mais plus au même endroit, donc on a fait un prélèvement, pour voir si ce n'était pas une métastase mais ce n'était pas une métastase, donc bon, voilà, depuis ces 2 injections de double immuno, touchons du bois, je suis tranquille. Voilà l'histoire en 3 mots.

E : D'accord, et comment vous l'avez vécu le diagnostic de la maladie ?

R : C'est compliqué parce que malheureusement, nous sommes une famille qui n'a pas beaucoup de chance, j'ai mon épouse qui a fait un cancer du sein il y a 10 ans, qui s'en ait bien sortie, et malheureusement en 2015 on lui a diagnostiqué un mésothélium, cancer pulmonaire, la plèvre, voilà avec l'amiante. Et voilà depuis cette époque-là elle se bat avec ce mésothélium qui est incurable, elle a été opérée, on lui a enlevé le poumon, le pancréas, la plèvre, une énorme opération, elle a fait 5 mois d'hôpital, de revalidation et etc. Donc je suis pas un scientifique mais j'ai toujours eu confiance en la science, je ne sais pas pourquoi, je me dis qu'il y a toujours moyen de trouver une solution, et honnêtement je n'ai jamais perdu confiance, ne serait-ce que pour mon épouse qui se bat beaucoup plus que moi, ni pour mes enfants qui étaient tous petits à l'époque, et qu'il fallait bien s'en occuper, donc voilà je trouve que j'ai été bien suivi, on a un centre d'oncologie qui a une bonne réputation, qui n'est pas loin de chez nous, voilà on a été suivi comme ça et j'ai eu une chance inouïe de pouvoir disposer de cette double immunothérapie. Si ça m'était arrivé un an avant, je ne l'aurais pas eu, ce n'était pas remboursable, c'était 20 000€ par injection. Voilà.

E : D'accord, et comment vous qualifieriez votre qualité de vie au tout début de la maladie ?

R : Au regard de ce que mon épouse avait vécu, j'allais encore bien. Je fais souvent un comparatif entre mon épouse et moi, mon épouse c'était beaucoup plus dur physiquement, sur la longueur, dans le temps, et etc, elle a été dans le coma tout ça. Moi j'ai pris ça avec beaucoup de recul, et en disant toujours que, voilà chaque jour de gagné est un jour de gagné. Les projets à long terme c'était terminé, aussi bien pour moi que mon épouse, on ne se projetait plus dans l'avenir, on savait ce qu'on allait faire le lendemain mais pas le surlendemain, vous voyez. C'est un peu comme ça qu'on vit encore actuellement. On profite de tout ce qui nous ait donné, on est stressé quand on doit repasser des scanners, une fois c'est elle une fois c'est moi et voilà, on vit avec ça quoi.

E : D'accord, et c'était quoi au départ vos craintes et vos peurs, celles qui étaient les plus importantes ?

R : Ben mes craintes les plus importantes c'était, comme un père de famille, c'était de laisser nos 2 enfants, sans papa et sans maman. Parce que mon épouse, en théorie elle ne devrait plus être là, parce que le mésothélium c'est une espérance de vie entre 6 mois et 1 an, et ça date de 2015, donc voilà et elle est toujours là, donc voilà c'était de laisser mes 2 enfants seuls, et un peu pour ça que l'on s'est battu, et qu'on a eu cette chance, un peu pour les enfants. A 50 ans on a fait une plus grosse partie de sa vie et on pense aux plus jeunes.

E : D'accord, et si on reprend un peu l'historique des traitements, vous avez eu au départ les interférons, c'est ça ? et ensuite les 2 injections de l'association ?

R : Oui, et après plus rien.

E : *D'accord, est-ce que du coup votre image corporelle elle a été modifiée, avec la maladie ou à cause des traitements ?*

R : L'image pour moi pour les autres ?

E : *Votre image, la vôtre, à cause cicatrices ou autre*

R : Non non, ça ça ne me gêne absolument pas, ce qu'il y a c'est que l'on prend un coup de vieux, ça c'est clair, on prend quelques années dans la vue, déjà pour se remettre, j'avais perdu 15/20 kg, déjà pour retrouver une musculature, retrouver une activité normale, recommencer à travailler à mi-temps, voilà c'est dur. C'est dur, on prend un coup de vieux, c'est vraiment ça. Et alors il y a quelques effets secondaires, ben la fatigue, je suis obligé de faire une sieste tous les jours, hein, je fais une sieste de 1h/ 1h et demi tous les jours, pour pouvoir faire quelque chose l'après-midi. Et alors j'ai, mon oncologue pense que ce serait un syndrome de Reynaud, c'est des picotements dans extrémités, les pieds, les bouts des doigts, mais surtout les pieds, c'est très très gênant car même quand on est couché, qu'on s'endort on a les pieds qui chatouillent, et ça ça dure depuis pratiquement le début.

E : *Et ça serait lié à l'immunothérapie ?*

R : Il pense que oui, d'après l'oncologue il pense que ça aurait pu abimer les terminaisons nerveuses des membres. Donc il pense que ça pourrait être ça. On a essayé différents traitements, on a essayé du Lyrica, on a essayé amlodipine, mais ça n'a pas l'air d'arranger grand-chose, donc je vis avec.

E : *Combien de temps vous avez eu entre les 2 injections ?*

R : 3 semaines, intervention de son épouse : « 15 jours, après ça il n'a pas pu le faire car ce n'était plus remboursé »

E : *D'accord, du coup en 2 injections les métastases elles sont parties ?*

R : Oui, oui, complètement oui. Le premier scanner de contrôle qui a été 3 mois après la seconde injection, il était déjà positif.

E : *D'accord, et quelles ont été vos premières interrogations quand vous avez appris que vous alliez recevoir une immunothérapie ? Je ne sais pas si vous avez eu des interrogations ou si vous aviez déjà entendu parler de ce traitement ?*

R : Le traitement que j'ai reçu je ne le connaissais absolument pas, l'immunothérapie en général je la connaissais. Mon épouse été suivie par des oncologues donc on parlait chimiothérapie, on parlait radiothérapie, on parlait éventuellement immunothérapie.

E : *D'accord, et les 2 injections que vous avez reçues c'était en perfusion à l'hôpital ?*

R : Oui exactement, toutes les deux.

E : *D'accord. Concernant les effets indésirables, vous m'avez dit rectocolite hémorragique, en grande partie, R : « oui », E : et pour la prise en charge ça a été une opération chirurgicale, en plus des médicaments ?*

R : Oui, ça ça été après, d'abord ça a été une prise en charge médicamenteuse, avec du colitofalk, mais ça n'a pas fonctionné. Ensuite l'opération pour la rectocolite, puis l'infection au niveau de l'anus, et qui été due à la rectocolite.

E : *D'accord, et d'après vous quels seraient les avantages de ce traitement par immunothérapie ?*

R : Ben c'est compliqué pour moi de dire car je n'ai eu que ça. Je ne sais pas comparer avec une chimiothérapie conventionnelle ou autre chose. Là je ne saurai pas vous dire comparé à un autre traitement.

E : *D'accord. Après est-ce que vous avez eu recours à d'autres traitements comme des médecines alternatives, ou autres, phytothérapie, homéopathie ?*

R : Non, non, rien du tout.

E : *D'accord. Donc cela c'était un peu pour connaître les traitements, si on passe plutôt sur la qualité de vie, pour vous qu'est-ce que c'est que la qualité de vie, tout simplement ?*

R : La qualité de vie quand on n'est pas malade ?

E : *Non, justement quand on est malade, qu'est-ce que ça vous évoque la qualité de vie par exemple lorsque votre oncologue aborde cette notion avec vous ?*

R : La qualité de vie c'est surtout, et ce n'est pas donné à tout le monde, c'est d'être bien dans sa tête. C'est de pouvoir gérer ça du mieux que possible, sans trop influencer l'entourage direct. Ce que je n'ai jamais voulu être c'est un poids pour l'entourage. C'était déjà compliqué avec mon épouse donc je n'ai jamais voulu être un poids, donc je faisais le maximum moi-même et etc. Et la qualité de vie c'est justement de pouvoir faire ce dont on a envie au moment où on en a envie. Si j'ai dû adapter beaucoup de chose, je travaillais à temps plein, chez un notaire, puis j'ai arrêté pendant 6 mois de travailler, puis j'ai recommencé rapidement. Puis j'adore le monde associatif, tout ce qui est associatif, dans un comité de direction tout ça, donc tout ça a du être mis entre parenthèse, puis dès que j'ai pu recommencer à le faire, à reprendre ma vie d'avant, petit à petit, je l'ai fait.

E : *D'accord, et est-ce que cette représentation de la qualité de vie que vous aviez elle a évolué avec le temps ?*

R : Les 6 premiers mois étaient très très durs, je vous le dis honnêtement, mais depuis que j'ai repris le travail, au mois de septembre 2017, 6/7 mois après, j'ai repris depuis ce moment-là quasiment toutes mes activités, à part la petite sieste que je dois faire tous les jours (*rires*).

E : *D'accord, mais ce que représentait la qualité de vie pour vous avant, comme vous le disiez aussi, ne pas être un poids pour votre famille, ça pour vous c'est votre définition de la qualité de vie et ça n'a pas évolué avec le temps. Votre objectif c'était de pouvoir continuer vos activités, tout ça.*

R : Oui, tout à fait.

E : *Dans les différents domaines de la qualité de vie, il y a la santé, la famille, les loisirs, les enjeux professionnels, pour vous ce sont lesquels qui sont les plus importants ?*

R : C'est d'abord la vie familiale hein, pour moi c'est d'abord la famille. En deuxième c'est la santé de tout le monde, hein, de moi personnellement, de mon épouse et de la famille. Et puis c'est tout ce qui est le monde associatif, car il me faut du contact. Moi par exemple la crise du COVID par exemple je la vis très mal, parce que je trouve que c'est un manque, c'est même aberrant ce qu'ils nous empêchent de faire, hein. Je vous dis nous on a 50 ans, on a eu notre vie, mais quand je vois mon fils qui a 20 ans et ma fille qui en a 15, quand je vois à côté de quoi ils passent, ce qu'on leur interdit de faire, je trouve que c'est des années de perdues pour la jeunesse.

E : *D'accord, et quelle a été la place de la qualité de vie dans votre prise en charge ? Est-ce que votre oncologue en a discuté avec vous ? Est-ce que ça a été évalué ?*

R : Oui, oui, notre oncologue est très humain, je demande une copie de tous les rapports de mon oncologue, et dans chaque rapport il parle de la qualité de vie, il parle de notre état à mon épouse et à moi, parce que tous les rendez-vous se faisaient avec moi, donc il voyait très bien quand on était plus stressés, quand mon épouse ça n'allait pas de son côté, que moi ça allait, voilà, on fait vraiment un bloc avec l'oncologue, mon épouse et moi à ce niveau-là.

E : *Et comment ça a été évalué, lors d'entretiens ou vous avez complété des questionnaires ?*

R : Non jamais de questionnaires, c'était vraiment lors des entretiens, c'est quelqu'un de très humain et il sentait très bien l'état psychologique dans lequel on était quand on était devant lui, oui dans chaque rapport, il le mettait « d'un point de vue psychologique le patient va mieux », quelque chose comme ça, ou « il est plus stressé », tout ça été bien relevé.

E : *D'accord, et on vous a proposé des soins de support, par exemple pour prendre en charge la douleur ?*

R : Ben la prise en charge de la douleur, le pire des douleurs ça a été avant l'opération pour l'abcès, je ne savais plus m'asseoir, c'était atroce. Là on a essayé des antidouleurs, et etc, mais ça n'a jamais réellement fonctionné, car malheureusement dans mon histoire j'ai été suivi par un gastroentérologue, que j'ai été consulter un vendredi, tellement j'avais mal, et il n'a pas vu l'abcès et c'est le samedi matin, mon frère est infirmier, je lui ai dit « écoute Manu je ne saurai continuer comme ça, j'ai trop mal, c'est infernal ». Et mon frère a pris rendez-vous avec un de ses amis qui est chirurgien, dans le même hôpital, je suis allé chez le chirurgien à 9h du matin, il a directement vu qu'il y avait un abcès et à 10h j'étais sur la table d'opération. Sachant que le jour d'avant j'étais suivi par un gastroentérologue qui est complètement passé à travers,

qui m'a fait une rectoscopie, là où il fallait, mais il n'a rien vu. Mais après l'abcès, les douleurs se sont estompées au fil du temps, il restait que les douleurs de la cicatrice, parce qu'on a dû mettre des mèches pour refermer les cicatrices, c'était douloureux mais au fil du temps tout s'est bien passé.

E : D'accord, et si on parle plus de la qualité de vie sous immunothérapie, vous m'avez dit que vous avez eu des effets indésirables assez importants sous immunothérapie, du coup comment vous qualifieriez votre qualité de vie pendant le traitement, et après ?

R : Pendant le traitement ma qualité de vie n'a pas changé, bon je n'ai eu que 2 injections, mais quand j'allais faire mon injection j'allais travailler, je comptais bien travailler. Mais quand l'effet secondaire de la rectocolite est arrivé j'ai tout arrêté. Mais après je n'ai plus eu de traitement si ce n'est pour essayer de diminuer cet effet secondaire. Ce que mon oncologue m'a dit également, puisque que j'ai été hospitalisé 3/4 fois pendant ces 2 mois compliqués, il m'a dit « si je fais des effets secondaires importants, comme c'était mon cas, c'est la preuve que l'immunothérapie fonctionne bien ». Je vois souvent ça sur le site MélanomeFrance, apparemment c'est vrai que s'il y a des effets secondaires importants ça veut dire que l'immunothérapie fonctionne bien, que chez les patients qui n'ont pas d'effets secondaires.

E : Quelles ont été les impacts les plus importants sur votre vie quotidienne ? Les tâches de la vie, les loisirs... ?

R : Un peu tout, pendant 6 / 7 mois on est diminué honnêtement, on ne peut plus travailler, je ne pouvais plus garder la vie sociale que j'avais, mes enfants ont dû se débrouiller parfois seuls également, mon épouse était malade au même moment donc, voilà. Mais 6 / 7 mois après, j'ai retrouvé un rythme normal, si ce n'est une fatigue plus conséquente, mais sinon dans l'ensemble je ne me plains absolument pas de ma qualité de vie actuelle.

E : D'accord, après on classe un peu en : vie de couple, vie familiale, vie sociale, vie professionnelle, est-ce que vous avez vu des changements après ce traitement ?

R : Les priorités sont restées les mêmes. Comme je vous l'ai dit tout à l'heure, la famille, la santé, et la vie sociale et professionnelle. En fait peut être que la vie professionnelle est peut-être passée un peu derrière. C'est peut-être la seule chose qui a changée.

E : D'accord, et parmi ces dimensions laquelle a été la plus impactée par le traitement ?

R : Je dirais la santé, et puis la vie familiale. C'est vrai que la vie de famille en prend un grand coup quand même.

E : Et globalement comment vous direz que vous avez vécu le traitement sous nivolumab +ipilimumab ?

R : Moi je l'ai vécu comme un don du ciel quoi. Malgré les souffrances et les mois compliqués que j'ai passés, mais avec le recul je dis « je suis un miraculé », je ne remercierais jamais assez et les scientifiques qui ont mis ça au point et le ministre de la santé en Belgique qui a décidé de rembourser ça le premier janvier, vous voyez. C'est un tout quoi. Je me considère comme

quelqu'un de très chanceux parce que tout est arrivé au bon moment en quelque sorte. Voilà, comme je dis, je me considère comme un miraculé et j'espère que ça va durer le plus longtemps possible.

E : Je pense que nous avons à peu près fait le tour des différents points, si ce n'est peut-être, pour vous, qu'est-ce qui a permis d'améliorer votre qualité de vie ? Le soutien de vos proches, les personnes extérieures ?

R : C'était... Ma famille m'a donné des grands coup pied dans le derrière pour que je me bouge vous voyez, et, je sais que le but du jeu c'est de ne pas rester inactif, même quand on est en convalescence, c'est malgré tout, malgré la fatigue, malgré les douleurs, c'était de bouger, et d'ailleurs j'en ai profité pendant cette convalescence de faire du bricolage dans la maison, que je n'avais jamais fait et que j'avais le temps de faire quoi, à mon rythme, à mon aise, petit à petit, et mes enfants et ma femme me disait, faut t'occuper un petit peu, parce qu'il faut s'occuper l'esprit, pour remplir et ne pas penser tout le temps à la maladie, faut s'occuper l'esprit. Que ça soit avec du bricolage, que ça soit avec une vie sociale assez fournie, des choses comme ça, et ça fait partie de la guérison, de ne pas penser à la maladie 24h sur 24.

E : D'accord, on a fait le tour, juste pour conclure, si vous deviez décrire juste en 3 mots votre vécu de la maladie, vous diriez quoi ?

R : Ne jamais perdre espoir, c'est ce que je dirais. Ne jamais perdre espoir, il y a toujours un moyen de s'en sortir.

E : Est-ce qu'il y a des points importants que l'on n'a pas abordés et qu'il vous semble important d'aborder quand on parle de la qualité de vie dans le mélanome et sous immunothérapie ?

R : Non, ce que je pense, je me suis rendu compte en parlant avec plusieurs personnes atteintes d'un cancer, c'est que le psychologique y fait énormément. Il y a des gens qui ne savent pas s'en sortir seul, il y a des gens qui doivent voir un psychologue, il y a des gens dont la famille est suffisante, des gens qui n'en parlent pas du tout, il y a des gens qui doivent en parler parce que ça leur fait du bien. Un exemple, c'est avec mon épouse, les récidives elle n'arrive pas à en parler, ni avec ses frères, ni ses sœurs, ni moi, elle garde ça pour elle. Moi il faut que j'en parle. Moi ça me fait du bien d'en parler. Voilà je crois que l'aspect psychologique, gestion de tout ça au niveau psychologique est très important, et chacun le fait à sa manière et à sa manière de le faire.

E : D'accord, je pense que tout est bon et qu'on a abordé tous les sujets. Je vous remercie grandement pour votre aide, d'avoir accepté cet entretien et d'avoir pris du temps. Encore un grand merci.

Annexe 7 : Entretien qualitatif n°2

Entretien de Virginie :

Le 12/12/2020, durée : 55 minutes

Mariée, avec des enfants

Profession : directrice d'agence dans une banque

Explication de l'intérêt de l'entretien

E : Pour commencer est-ce que vous pourriez me raconter un peu votre histoire et me dire comment vous avez appris que vous aviez un mélanome ?

V : Alors, oui tout à fait, enfaite on l'a découvert cette année en février car j'avais des ganglions à l'aîne, on les avait mis de côté on ne s'en était pas occupé, je les avais depuis juillet, parce que je me suis fait opérer d'une prothèse du genou, on m'a mis une prothèse et j'ai fait une infection nosocomiale. L'infection a disparue au bout de 5 mois et les ganglions étaient toujours là et de plus en plus présents. Je me suis dit « ce n'est pas normal ». Donc j'ai fait une échographie, mon médecin généraliste m'a envoyé faire une échographie, l'échographe m'a dit « ce n'est pas normal ça a augmenté », donc faut faire une exérèse d'un ganglion et l'analyse d'un ganglion, donc voilà. Donc 15 jours après les résultats et voilà, là où on m'a dit vous avez des métastases de mélanome dans les ganglions. Donc là ça s'est enchaîné très vite, j'ai été très bien prise en charge. Sur la qualité de vie par rapport à ça nickel. Et enfaite c'est une récurrence, j'avais eu ce qu'on appelle un SSM en 2007 donc 12 ans après. A l'époque il n'y avait pas de soins.

E : Qu'est-ce que c'est exactement le SSM ?

V : Le SSM c'est syndrome superficiel de mélanome. C'est-à-dire que j'avais un petit bouton, un petit point noir à la cheville, et quand ils ont analysé, ils ont fait une biopsie, ils ont dit c'est un syndrome de mélanome, mais ce n'est pas le gros mélanome. Alors il y a une classification dans les SSM, et il mesurait 0,8, donc j'ai eu une exérèse. Et un suivi complet pendant 3 ans tous les 3 mois, de radio pulmonaire, échographies de partout, et ensuite un suivi annuel chez le dermato quoi.

E : Et à ce moment-là vous n'avez pas eu de traitement ?

V : Rien du tout. Ça n'existait pas à l'époque, ou ça existait mais ils ne le faisaient pas. Je n'ai même pas eu le ganglion sentinelle enlevé.

E : D'accord. Et comment vous avez vécu le diagnostic de la maladie et son annonce ?

V : Euh... comment je l'ai vécu ? Alors enfaite je n'ai pas vraiment eu trop le temps de le vivre. Parce qu'entre l'annonce, c'est-à-dire que là où j'ai été prise en charge, quand je suis arrivée, voir le chirurgien qui m'avait fait l'analyse, d'habitude il déconne toujours comme je déconne toujours, et là il avait une sale tête, je lui dis « oh vous avez une mauvaise nouvelle ou alors ça me concerne », il m'a regardé, je lui ai dit « ok ça me concerne, allez-y », ben il m'a dit on a trouvé des métastases de mélanome. Donc là, coup de bambou sur la tronche, évidemment, je suis un peu partie en larmes, il m'a dit de suite « je vous amène tout de suite, on va voir l'oncologue ». Donc je n'ai pas eu le temps, j'ai été prise en charge directement par l'oncologue qui m'a expliqué, qui comprenait bien problème, il m'a expliqué pas mal de truc,

qui m'a dit là je redemande l'analyse pour savoir si vous avez la mutation, donc si vous êtes mutée BRAF, donc je le suis, je suis BRAF-V600. En même temps il m'a fait passer, PET-SCAN, scanner cérébral, on a attendu et quand résultat de la mutation, « je vous envoie à Villejuif », donc il voulait que je sois prise en charge à Villejuif à Paris. Donc à Villejuif, à l'institut Gustave Roussy, à l'IGR, donc en moins d'une semaine il a fait le nécessaire, en moins d'une semaine j'ai été convoquée par le professeur ROBERT, qui en fonction de mes analyses, m'a demandé, parce que c'est inopérable, j'ai les ganglions : chaîne iliaque, pelvien et rétro-péritonéale. Voilà, et donc, elle m'a bien expliqué, enfin bon. Avant je m'étais connectée sur le site Mélanome France, sur Facebook, où là je m'étais déjà pas mal renseignée, voir ce qu'il existait, ce que c'était, parce que quand on parle de mélanome et qu'on voit que bon l'espérance de vie elle est touchée, donc on se dit « oulala quoi » en gros, puis elle m'a expliquée tout ça, j'étais en stade 4 à cause du rétro-péritonéal, que si j'avais pas eu les ganglions à cet endroit-là j'aurais été en stade 3, donc en fait j'ai un stade 4 ganglionnaire, donc moins important, je me rattrape à tout hein, mais moins important qu'un stade 4 où il y a des métastases sur les organes, je n'ai aucun organe touché. Donc euh voilà, derrière ça le jour même j'ai signé en plein COVID le protocole, toute seule, sans l'aide de mon mari, sans rien du tout, car lui il n'avait pas le droit de venir, donc pas très drôle. S'en est suivi la rentrée dans la double immuno, donc au mois de Mars et en Avril je commençais.

E : Donc environ 2 mois entre le diagnostic et la prise en charge ?

V : 1 mois et demi exactement. J'ai eu les résultats le 14 février exactement, le jour de la Saint Valentin.

E : Et comment vous qualifieriez vous votre qualité de vie à ce moment-là, au début de la maladie ?

V : Euh, ben pas bonne, pas bonne au début de la maladie, parce que, on ne sait pas, on n'a pas les compétences, on ne les a toujours pas, mais on ne sait pas ce que l'avenir va nous réserver, donc soit on est positive, soit on s'enfoncé. Je suis de nature un peu positive, donc moi par rapport à ça, la première chose que j'ai fait, j'ai pris RDV chez un notaire, pour faire un changement de régime matrimonial et faire une communauté universelle pour protéger mon mari. Donc voilà, mais après c'est ma nature, de voir le positif et que tout soit bien traité tout ça, mais on est voilà, je n'ai pas beaucoup dormi pendant ces, on va dire pendant 1 mois et demi avant le traitement, entre l'annonce et ça. On m'a proposé un soutien psychologique, mais je n'ai pas appelé, parce que voilà, je n'en éprouvais pas la nécessité. Donc après il a fallu prévenir, là où c'est difficile c'est de savoir comment prévenir la famille et les enfants. Moi le plus dur ça a été mes enfants.

E : Donc ça c'était vos principales craintes et peurs au début de la maladie ?

V : Oui, ce n'était pas les soins, mais c'était voilà, qu'il faut que je prévienne mes enfants, qu'il faut qu'ils s'attendent, qu'ils devaient attendre, je n'avais pas les résultats complets de ce que ça pouvait donner, je ne savais pas ce que donnait l'immunothérapie, parce qu'on ne vous en parle pas trop hein, en fait ils nous disent voilà il y a ces traitements, il y a les thérapies ciblées, ils expliquent, mais on n'en sait pas plus quoi. Si, ils insistent sur les effets indésirables.

E : *Notamment des immunothérapies ?*

V : Ouais, ça que ça soit dans le protocole que l'on a, ou le professeur ROBERT, ça elle a bien parlé des effets indésirables justement. Mais on n'aborde pas vraiment le système qualité de vie.

E : *D'accord elle vous a parlé des éventuelles répercussions en termes d'effets indésirables mais pas forcément de la qualité de vie en général et des différents domaines que cela englobe, cette notion de qualité de vie ?*

V : Non, absolument pas du tout abordé. E : « D'accord ». A part que si on avait des problèmes qu'il y avait des psy à notre disposition. Mais c'est peut-être un peu particulier car je suis en essais clinique.

E : *Peut-être, je ne sais pas si cela peut jouer un rôle, mais c'est intéressant de voir qu'il y a un peu de côté psychologique qui a vraiment été pris en charge et proposé, mais pas forcément les autres domaines qui peuvent avoir un impact très significatif sur la qualité de vie.*

V : Oui, tout à fait.

E : *Si on aborde les différents traitements reçus, quels traitements, au-delà de l'immunothérapie, avez-vous reçus ?*

V : Rien du tout. Je n'ai eu que l'immunothérapie.

E : *Et en termes d'exérèse chirurgicale ?*

V : A non rien du tout, non parce qu'en fait, ils m'ont dit que c'était inopérable, dans la mesure où j'en avais trop et j'en ai près de la veine cave. Donc ça déjà ça fait flipper.

E : *D'accord. Du coup votre image corporelle elle n'a pas vraiment été modifiée à cause de cicatrices ou tout cela ?*

V : Ben non, j'ai une cicatrice de plus maintenant à l'aîne quand ils ont enlevé le ganglion, mais elle est très belle, donc non là-dessus ça m'a... chirurgicalement non, traitement oui ça joue. Mais chirurgicalement non, en dehors de l'immunothérapie non.

E : *D'accord, donc vous pensez qu'il y a une modification de votre image corporelle à cause de l'immunothérapie ?*

V : Ah oui... Ah oui... ça joue énormément. Moi j'ai la peau elle est... je suis déjà blanche de nature mais j'ai la peau qui est complètement... limite transparente maintenant, comme je n'ai pas pris le soleil bien évidemment, ben... limite transparente ce n'est pas très joli, et on a les cernes qui se creusent, et euh... ben tous les vaisseaux sanguins en surface, je ne sais pas pourquoi, mais j'ai les vaisseaux sanguins qui pètent les uns après les autres, j'ai des bleus, on a des bleus on se demande comment, pourquoi, où. (Rire) Et le visage, on prend un coup, on vieillit quand même.

E : *D'accord, les traitements sont assez forts et ont des répercussions assez importantes.*

V : Ah oui oui, surtout que moi je leur ai fait la totale. De toute façon je les avais prévenus que les effets indésirables en règle générale moi j'étais adepte. (Rire)

E : *D'accord, et aujourd'hui ça fait combien de temps que vous êtes sous immunothérapie ?*

V : Alors, ça fait, j'ai commencé en Avril, donc en avril j'ai fait, donc 4 séances de double immuno, donc ipi/nivo. Et maintenant je suis sous nivo seul, une fois par mois.

E : *D'accord, donc 2 injections de l'association et puis maintenant nivolumab tout seul ?*

V : 4 injections, je suis allée au bout des 4... Contrairement à beaucoup, j'ai eu la chance de pouvoir aller au bout des 4, même si j'ai eu des EI mais moins forts que beaucoup qui n'ont pas pu aller aux 4.

E : *D'accord, et elles étaient espacées de combien les injections ?*

V : Toutes les 3 semaines les 4, et nivolumab une fois par mois.

E : *D'accord, quelles ont été vos premières interrogations quand vous avez appris que vous alliez recevoir une immunothérapie ?*

V : « Est-ce que ça permettait de guérir » (rire), point d'interrogation.

E : *Et on vous a apporté une réponse ?*

V : Non, la réponse s'était « tout dépend... », enfaite ils ne se prononcent pas. Voilà, c'est tout dépend des personnes, tout dépend de comment vous réagissez, comment votre corps réagit, euh voilà. Quand on pose la question « est-ce que l'issue est mortelle ? », euh, on ne nous répond pas non plus, on ne nous dit pas, enfaite il y a un tabou, là-dessus. Il y a un tabou, ils ne nous donnent pas par exemple de pourcentage, de chose comme ça, bon ça n'intéresse pas forcément les gens mais moi ça m'intéresse, euh... donc, c'est vrai que j'aurai aimé que l'on me dise « ben aller vous avez 20% de chance de vous en sortir, 50%, 90% » enfin peu importe. Maintenant avec le recul je sais qu'ils ne peuvent pas mais, au moins dire, dans les stats ça donne ça. Mais non, ils sont complètement fermés là-dessus. Ça ce n'est pas bien, ça joue sur la qualité de vie. Ne pas savoir où l'on va, même si on ne le sait pas où l'on va quelque part, mais avoir un, comment dire, un espoir. Bon moi je l'ai en moi, mais. Bon ça, mais quelqu'un qui est sincèrement plus fragile ou autre, (souple), c'est compliqué hein.

E : *Et ça peut être d'autant plus perturbant de prendre des thérapeutiques et de ne pas savoir à quoi s'attendre en fait*

V : Oui, tout à fait. Après avec le temps, voilà, on relativise, on apprend, donc si l'immuno ne marche pas très bien il y a d'autres traitements derrière donc voilà bon. Mais ils ne nous permettent pas. En gros la vie est stressante jusqu'au premier scanner de contrôle, 3 mois après, qui permet de, ben d'avoir une idée de savoir si ça marche ou pas quoi, voilà.

E : *Oui c'est l'aspect de pouvoir savoir où l'on va et d'avoir un espoir*

V : Oui oui tout à fait.

E : *D'accord, et vous aviez entendu parler des immunothérapies avant de les recevoir ou pas du tout ?*

V : Ah non, jamais. Jamais. Mais l'oncologue d'Orléans que j'avais vu m'avais touché 2 mots en me disant qu'il n'y avait pas que les thérapies ciblées mais aussi l'immunothérapie, mais bon on verra ce qu'ils vous proposeront. Voilà, mais je ne savais pas ce que c'était, j'ai recherché comme tout le monde sur internet.

E : *D'accord, et en termes d'effets indésirables, quels sont les effets indésirables que vous avez rencontrés ?*

V : Ola (rire) vous voulez tout savoir ? Ma thyroïde qui a lâchée, donc hyperthyroïdie qui est passée en hypo, et là qui est descendu en hyper, donc ils m'ont diminué le traitement de Levothyrox. J'ai fait un psoriasis grade 3, donc psoriasis sur tout le corps, et là c'est vraiment moche, heureusement je n'en ai pas eu sur le visage, par contre j'en ai eu dans les cheveux, et j'ai perdu, moi qui avais une tignasse pas possible, j'en ai encore un petit peu mais j'en ai perdu beaucoup, ça ça joue beaucoup, j'ai fait une colite. Euh, bon voilà et puis les démangeaisons, hors psoriasis, avant le psoriasis on a des démangeaisons donc il faut des traitements antihistaminiques et s'hydrater avec des crèmes très très épaisses. Donc on pègue un peu.

E : *D'accord, donc en termes de prise en charge des effets indésirables ça a été pris en charge par votre oncologue, avec des médicaments, ou juste des crèmes ?*

V : Crème, antihistaminiques... et c'est Gustave Roussy à chaque fois, je n'ai pas revu le médecin depuis que... de toute façon je n'ai plus de médecin il est à la retraite, donc comme ça le problème est résolu, mais non non c'est eux qui nous suivent au niveau médicamenteux.

E : *D'accord et pour l'hyperthyroïdie ça a été par Levothyrox et pour la colite ?*

V : Non il n'y a rien eu car c'était une fin de colite en fait quand... a ben si, je vous dis des bêtises, ils m'avaient envoyé par mail une ordonnance, car colite avec diarrhée, maux de ventre, donc avec un traitement, je crois antibiotique de mémoire.

E : *D'accord, et d'après vous quelles seraient les principales contraintes du traitement par immunothérapie ?*

V : les contraintes ? euh, c'est compliqué à dire, je n'en vois pas spécifiquement car moi je vis normalement. Euh mais parce que pour ma part, je la tolère correctement. Ce qui n'est pas le cas de tout le monde, donc euh, non voilà. Après euh, un sujet que je n'ai pas dit, c'est la fatigue.

E : *Comme un effet secondaire important*

V : Oui, il a un moment où je dormais tous les après-midis et puis, je dormais la nuit 9/10H, donc là oui, pendant 6 mois ça a été très compliqué.

E : *D'accord, et après en termes d'avantages de l'immunothérapie ?*

V : Ben c'est compliqué à dire parce que, ben les avantages c'est que moi, c'est un peu efficace (rire), donc, j'ai une, mince comment on appelle ça, une réponse partielle... une réponse partielle sur le 1^{er} scan, sur le second ça avait diminué mais en fonction de la nomenclature RECIST ils ont mis stabilité, et là le dernier que j'ai passé cette semaine je suis en stabilité mais il n'y a pas de diminution du tout. E : « D'accord. » Donc stabilité à zéro. Après je sais que l'immunothérapie, moi ça fonctionne un peu. L'inconvénient c'est que c'est long à se mettre en place, contrairement aux thérapies ciblées qui visiblement elles, agissent très vite, mais l'avantage de l'immunothérapie c'est que ça dure longtemps dans le temps contrairement aux thérapies ciblées qui sont sources de récurrences très rapides. Donc ça c'est quand même un avantage, surtout sur la durée. Après l'inconvénient majeur, hormis les EI, c'est la fatigue. Et ce n'est pas noté dans les EI de l'immunothérapie.

E : *D'accord, ils ne vous indiquent pas que cela peut induire une fatigue importante ?*

V : Non, ça c'est, ils ne le disent pas et ce n'est pas noté sur les EI des protocoles que j'ai eu. Et j'ai eu la chance d'avoir tout le protocole contrairement aux gens qui sont sous immuno sans passer par le protocole, donc tu n'as pas forcément le détail.

E : *Ça dépend de l'information que donne l'oncologue*

V : Oui, tout à fait, en fait par rapport à ça, ça dépend aussi, ils en disent pas trop, ils font leur analyse, à Gustave Roussy ce sont des dermato-oncologues, mais voilà, si on ne pose pas de questions, ils ne vont pas plus loin, moi j'y allais avec mes questions à chaque fois, du coup maintenant ils commencent à me connaître (rires), ils savent que je pose des questions, et c'est ce qu'ils m'ont dit, « mais vous êtes bien informée », j'ai dit « ben ouais c'est un petit peu logique quoi », j'ai dit « mais oui mais vous ne nous en dites pas assez, si on ne pose pas de questions. » Après voilà c'est mon ressenti sur ma qualité de vie, telle que moi je la vis. Mais, des fois il faudrait qu'ils fassent moins l'autruche quoi.

E : *D'accord, ça nécessiterait parfois des renseignements complémentaires*

V : Je pense

E : *D'accord, et est-ce que vous avez eu recours à des médecines alternatives ou autre ?*

V : Du tout, de toute façon moi c'est interdit car justement je suis sous en essais clinique. Donc en EC on a une interdiction de, comment dire, de prendre autre chose, voilà. Alors si, j'ai été voir quand même, je vous dis des bêtises, pour le psoriasis, un magnétiseur, quelque chose comme ça, mais pas de traitement oral, il m'a pris les mains et je pense que si on y croit ça joue aussi.

E : *Et vous avez vu des changements grâce à cette médecine alternative ?*

V : Oui, ça les a assez surpris à Gustave Roussy, j'étais en grade 3, j'en avait partout, d'ailleurs ils m'ont pris en photo de la tête aux pieds. Et c'est parti en moins de 2 mois. Donc je pense que ça a joué malgré le traitement.

E : *D'accord. Si on s'intéresse à la qualité de vie en elle-même, qu'est-ce que c'est pour vous la qualité de vie, qu'est-ce que ça représente ?*

V : La qualité de vie c'est de vivre normalement, pour moi, c'est-à-dire faire dans la mesure du possible ce que l'on faisait avant la maladie. Donc, ben pouvoir continuer à avoir une vie sociale, une vie familiale et sociale. Euh, une vie au travail, ça moi malheureusement je ne l'ai plus, indépendant, à cause du COVID (rire). Inaptitude, donc super. Mais vraiment la qualité de vie c'est de pouvoir continuer à vivre normalement, en ayant le moins de stress possible, d'avoir des informations qui nous disent où on va, même si c'est subjectif je suis d'accord mais au moins avoir les tenants et aboutissants, savoir dans quoi on s'engage, ça c'est important. Le seul truc qu'on sait c'est que ce n'est pas de la chimio donc on ne va pas perdre nos cheveux, pas vomir, voilà. Mais ce qui est déjà en soit, mais en savoir un peu plus, savoir si on peut continuer à vivre normalement, c'est assez compliqué. Voilà, moi je vous dis, c'est vie familiale, vie sociale, au départ je me bridais un peu, pas les apéros du samedi soir, mais merde quoi je peux vivre normalement, attention sans me torcher (rires). Et puis voilà, j'ai pris mon parti de vivre normalement. Donc euh, après voilà, la qualité de vie c'est de vivre normalement. Mais on n'a pas la même qualité de vie parce que voilà je suis à la maison toute la journée car je suis arrêtée, euh qu'on ne dort pas pendant 3 jours avant de passer le scan car on flippe d'avoir les résultats, j'ai une chance que là où je suis suivi j'ai les résultats le jour même, ce qui n'est pas le cas de tout le monde, après il y a une relecture au niveau de Gustave Roussy certes, mais une fois que j'ai les résultats je peux décompresser et vivre normalement, puis je touche du bois de ne pas avoir de scanner mauvais, et puis d'être accompagnée surtout quand je vais passer mon scan au cas où.

E : *Donc tout de même un soutien important*

V : Oui

E : *D'accord et est-ce que cette représentation de la qualité de vie elle a évolué avec le temps, avec l'évolution de la maladie ?*

V : Ben elle a évolué, en positif, elle est redevenue pas normale, mais pas loin, c'est ... compliquée comme question, car il y a ça mais il y a aussi le COVID. C'est compliqué dans la vie les 2, car on nous fait sentir que l'on est à risque plus, alors que l'immunothérapie serait, comment dire, bénéfique contre le COVID. Mais ouais, non, j'ai une vie on va dire à peu près normale, hormis le travail, et ça je me bats pour, au mois de janvier j'aurai gagné. (rire)

E : *D'accord, et pour vous quels sont les domaines les plus importants de la qualité de vie ? Famille, loisirs, vie sociale, vie professionnelle ?*

V : Pour moi c'est famille en premier, normal, et vie sociale. Après en 3^{ème} il y a le professionnel car j'aime mon métier. Loisir ça va avec vie sociale car de l'activité physique je ne peux plus en faire avec ma prothèse, donc pour l'instant c'est mort, donc voilà quoi.

E : En termes de prise en charge de la qualité de vie avec votre dermato-onco, en plus de la prise en charge de l'aspect psychologique il y a d'autres aspects qui ont été abordés ?

V : Non, non non rien du tout, en fait quand on arrive la première question qui nous pose c'est « comment ça va, est-ce que vous avez eu des soucis » quelque chose comme ça, mais c'est plutôt physique et médicamenteux qu'autre chose. Enfin pour moi la qualité de vie je n'en ai pas du tout entendu parler.

E : Donc elle n'a pas du tout été évaluée non plus, avec des questionnaires ou lors des entretiens ?

V : Ah non

E : D'accord.

V : Non non, jamais prise en compte, que ça soit par l'oncologue, j'ai une infirmière clinique pareil c'est euh, non rien du tout.

E : D'accord. Comment vous qualifieriez votre qualité de vie sous nivolumab ?

V : Ben, pfff, on va dire quelle est moyenne, car même si je fais ce que je veux on a toujours cette épée Damoclès au-dessus de la tête, mais, en fait ce n'est pas l'immunothérapie en elle-même qui modifie la qualité de vie, c'est d'avoir un cancer. Parce que je n'ai plus d'effets indésirables attention, aujourd'hui comme je n'ai plus d'effets secondaires, donc voilà, mais ce n'est pas une qualité de vie qui est revenue normale parce qu'on a cette épée Damoclès sur la tête quand même, mais pour ma part elle est correcte, si je fais abstraction, je vais dire le mot « du cancer », j'ai une qualité de vie à peu près normale. C'est quand même compliqué à évaluer. Je vis normalement, je fais ce dont j'ai envie mais j'ai l'épée Damoclès qui perturbe quand même, qui perturbe le sommeil, qui perturbe certaines choses, je vois je ne peux pas garder ma petite fille, en temps normal je l'aurais fait mais elle a une bronchiolite, mais je ne la garde pas car je ne sais pas si c'est bon pour moi ou pas.

E : Donc ce sont les craintes et les peurs aussi personnelles qui viennent un peu gêner cette qualité de vie ? Au-delà des effets indésirables

V : C'est tout à fait ça, ah oui, tout à fait, C'est vraiment un côté psychologique. C'est ce que je disais tout à l'heure, si quelqu'un est fragile c'est beaucoup plus compliqué s'ils n'abordent pas le sujet. Je vois sur le site MélanomeFrance, euh, il y a une personne qui elle n'a pas du tout le moral et le moindre truc ça prend des proportions, et elle aurait besoin d'être suivi par un psy. Et visiblement on ne le lui propose pas, nous on n'arrête pas de le lui dire mais bon après, on n'est pas médecin. Mais voilà, je suis de nature forte, j'ai toujours porté un peu tout le monde, que ça soit mes enfants, j'avais une maman qui était gravement malade donc, qui était myopathe, voilà j'ai toujours été là pour tout le monde. Tout repose sur moi, en gros. D'où le notaire.

E : Et quels ont été les impacts sur votre vie quotidienne ? Sur le sommeil, la vie familiale, les taches de la vie quotidienne, les loisirs tout ça ?

V : Alors sur les taches de la vie quotidienne, on est un peu plus fatigué donc on met un peu plus de temps, euh, après, comment formuler ça, si l'immunothérapie joue beaucoup sur la libido (rire) désolée de vous dire ça (rire), donc ça ça joue quand même, ça joue fortement et visiblement c'est ce qu'ils expliquaient. Oui, c'est de la fatigue voilà, de la fatigue, je sais que là je vais reprendre le boulot, par contre je ne reprendrais pas à temps plein, je ne m'en sens pas capable. Donc je vais essayer s'il veut bien 2 mois en mi-temps thérapeutique puis à temps plein. Mais il y a un impact aussi professionnel, j'y pense, sur la qualité de vie, car on se pose des questions sur l'avenir professionnel. Parce que ça ça joue aussi, parce que moi je sais que je bosse dans une banque, j'étais directrice d'agence et je sais que je vais demander à changer de poste aux vues de la pression que ça amène. Donc ça joue aussi, ça a un impact.

E : *Après vous avez peut-être vu des changements aussi côté vie sociale ?*

V : Non, aucun, alors moi j'étais, aucun, car j'étais chez tous mes amis, tout le monde sait ce que j'ai. Je l'ai dit à tout le monde, donc ça n'a pas d'impact, et ils sont francs, quand j'ai une sale gueule ils me disent « oh que t'a une sale gueule », la dernière fois ils me disent « t'es rayonnante, (ils étaient gentils hein) mais tu nous as fait peur au mois de juillet », moi j'ai dit « ah bon ? », donc j'avais visiblement une sale tête et je ne m'en étais pas rendu compte. Mais moi ils le savent, ils m'appellent quand ils savent que j'ai un scan, on a un groupe d'amis fort, je mets mes résultats de scan sur Messenger (rire)

E : *Et en termes de vie familiale, vous avez vu des changements ?*

V : Ben non, enfin, ça donne des changements sur l'entourage familial, c'est, c'est compliqué à dire. Je sais que mon fils ne veut pas en parler si je n'en parle pas, il n'ose pas m'en parler, mais c'est un peu sa nature, ma fille je minimise, comme elle est anxieuse sinon voilà, mon mari, voilà c'est, on le sait on en parle souvent donc il y a aucun problème, il sait qu'un jour il peut se retrouver seul, donc après voilà. Après est-ce que ça change nos relations ? euh, ouais ça nous a ressoudé un peu avec mon mari même si on était soudé après 30 ans de mariage, il est peut-être plus tendre. Voilà, mais euh, voilà j'essaie de préserver les gens, de ne pas les inquiéter. Donc forcément ça impacte un peu sur la qualité de vie, faire attention à ce que l'on dit, c'est vrai que quand j'ai les résultats j'aimerais bien qu'il m'appelle et qu'il me dise « alors tes résultats ? » et ils ne le font pas donc je ne le fais pas, donc ça peut miner un peu.

E : *D'accord*

V : Mais bon ils ont leur vie à vivre, ils n'ont pas besoin d'avoir les emmerdes des autres (rire)

E : *D'accord, et pour conclure un peu, parmi toutes ces dimensions, pour vous quelle a été celle qui a été le plus impactée par le traitement d'immunothérapie ?*

V : Ah ben euh... Ben le côté professionnel hein. Oui, le côté professionnel, ça stoppe tout du jour au lendemain, donc, euh moi ça m'a impacté à 100%.

E : *Donc c'est l'aspect de la qualité de vie qui a été impacté le plus fort*

V : Ah ben la qualité de vie professionnelle il n'y en a plus là, d'un en ce moment je ne bosse pas, et deux je sais qu'au niveau boulot quand vous avez été absent du boulot pendant presque 1 an avec d'un cancer, c'est fini vous êtes sorti de toutes les promotions, tout ça, donc là ça impacte fortement.

E : *Donc pour re-synthétiser, ce qui a eu le plus d'impact ce sont les craintes et les peurs en fait, plus que les EI en eux même*

V : Oui c'est ça, ce sont les craintes et les peurs et en 3^{ème} effectivement, ouais, enfin, les EI ça joue sur la qualité de vie physique mais, non non, c'est exactement ça.

E : *D'accord, et qu'est-ce qui a permis d'améliorer votre qualité de vie ? Le soutien de vos proches, de la vie familiale, des personnes extérieures ?*

V : Alors le soutien de mes proches, de ma famille, de mes amis, et le résultat des scanners (rire)

E : *Donc le fait de savoir les résultats des scanners ça permet d'améliorer la qualité de vie ?*

V : Ah ben oui, quand vous savez que le premier ça fonctionne, qu'après bon il n'y a pas de développement de métastases ailleurs et que les autres ne se développent plus pour le moment, ben ça ça joue fortement.

E : *D'accord*

V : Donc le soutien des proches c'est indispensable, donc faut avoir la chance d'avoir des proches qui sont là, présents, et ce qui n'est pas toujours le cas pour les accompagnants, ça s'est très compliqué, moi j'ai cette chance là d'avoir un mari qui est là et une famille qui est là, et puis d'avoir des amis qui sont là, et ça c'est super important.

E : *D'accord. Alors si vous deviez choisir uniquement 3 mots pour décrire votre vécu de la maladie sous immunothérapie, lesquels choisiriez-vous ?*

V : 3 mots ? ouah

Alors euh, espoir... 3 mots alors, espoir, c'est compliqué... Je dirais espoir, peur aussi, peur que ça ne fonctionne pas, et contraintes un peu, donc contraintes car c'est un traitement lourd, des contraintes, ça me va bien ces 3 là.

E : *Je pense que j'ai fait le tour du questionnaire, est-ce que vous avez des sujets que vous souhaiteriez aborder concernant les immunothérapies dans le mélanome ?*

V : Non, pas spécialement, moi ce qui me semble le point le plus important c'est le manque d'informations, voilà, et je trouve que, c'est vraiment subjectif, s'il y avait plus d'informations, je pense que des gens comme moi on le vivrait mieux, bon je suis allée les chercher ailleurs les informations, si je n'avais pas connu le groupe, je n'en serais peut-être pas là en qualité de vie, et c'est sûr, je n'en serais pas là. Donc vraiment le point le plus important pour la qualité de vie c'est l'information, l'information générale, on ne se cantonne pas qu'aux EI, donc le

côté juste médecin ça me gave, voilà, mais je suis une emmerdeuse. (rires) Mais je sais que maintenant ils disent de plus en plus de trucs, j'ai vu le professeur ROBERT il y a pas longtemps et qui dit « alors madame DUPUI, il paraît qu'on s'émette bien dans sa maladie ? », ben je lui dit « ouais ça me semble normal », elle me dit « ben pas pour tout le monde », elle me dit nous on aime ça, voilà ca résume. Mais comme « pas pour tout le monde » du coup ils ne vont pas plus loin, mais demandez au moins aux gens s'ils veulent savoir. Et ça ils ne le font pas, et ça ça fait partie de la qualité de vie, pour moi.

E : D'accord. C'est tout bon pour moi, un grand grand merci d'avoir accepté cet entretien et d'avoir répondu à ma demande. Un grand merci à vous.

AUTEUR : MOLINES Elisa

TITRE : LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME ET TRAITÉS PAR IMMUNOTHÉRAPIE

RESUME :

Le domaine de l'oncologie évolue et les progrès modifient la prise en charge des patients. Le cancer est une maladie grave, avec des traitements lourds et de fortes répercussions sur la vie des patients. La maladie et les thérapeutiques administrées viennent impacter leur qualité de vie. Les immunothérapies révolutionnent la prise en charge du cancer et particulièrement du mélanome. La vie des patients répondeurs est allongée mais les séquelles de la maladie et les effets à long terme des traitements peuvent diminuer leur qualité de vie. L'objectif de ce travail est d'évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un mélanome et traités par immunothérapie, en prenant pour exemple le nivolumab et l'association nivolumab plus ipilimumab, grâce à une analyse de littératures, d'un questionnaire et d'entretiens qualitatifs.

TITLE: QUALITY OF LIFE OF MELANOMA PATIENTS TREATED WITH IMMUNOTHERAPY

ABSTRACT :

The field of oncology is evolving and progress are changing the patient care. Cancer is a severe illness, with heavy treatments and strong repercussions on patients' lives. The disease and the therapies administered impact their quality of life. Immunotherapies are revolutionizing the management of cancer, particularly melanoma. The life of patients who respond to treatment is prolonged, but the consequences of the disease and the long-term effects of the treatments can reduce their quality of life. The objective of this study is to evaluate the quality of life of melanoma patients treated with immunotherapy, using nivolumab and the combination of nivolumab and ipilimumab as examples, through a literature review, a questionnaire and qualitative interviews.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLES : Immunothérapies ; Mélanome ; Qualité de vie ; Oncologie ; Cancer ; Traitements ; Nivolumab ; Ipilimumab.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
35 CHEMIN DES MARAICHERS
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directrice de thèse : COLACIOS Céline