

# Adhésion thérapeutique et sécurité du traitement anticancéreux oral

Christian Rothermund<sup>a</sup>, Irène Bachmann<sup>b</sup>, Mark Häfner<sup>c</sup>, Anita Margulies<sup>d</sup>, Evelyn Rieder<sup>e</sup>

## Quintessence

- Le développement des traitements anticancéreux oraux est en plein essor et leur utilisation à l'hôpital est toujours plus fréquente.
- Les nouveaux médicaments sur le marché, administrables par voie orale, entraînent eux aussi des effets indésirables, et il faut songer aux interactions complexes.
- L'oncologie doit absolument se pencher sur l'adhésion et la non-adhésion.
- Avant de commencer un traitement anticancéreux oral, il faut évaluer la capacité d'adhésion du patient.
- Une bonne collaboration interdisciplinaire et interprofessionnelle est essentielle pour assurer l'adhésion et la sécurité du traitement anticancéreux oral.
- Il faut enseigner aux patients comment gérer les effets indésirables les plus importants et leur fournir des informations écrites faciles à comprendre.

## Rapport de cas

Un patient de 68 ans atteint d'un carcinome rénal métastatique à cellules claires est traité par son oncologue qui lui prescrit un nouveau traitement palliatif par sunitinib, une petite molécule inhibitrice de la tyrosine-kinase. Le sunitinib se présente sous forme de comprimés à prendre pendant quatre semaines suivies d'une pause de deux semaines. Après quatre semaines de traitement par sunitinib 50 mg, le patient doit être hospitalisé pendant deux semaines dans un établissement régional, en raison d'une altération de son état général et d'une perte pondérale de 13 kg résultant d'une diarrhée de grade 3 (CTCAE) et d'une mucite de grade 3 (CTCAE, voir encadré). Selon le patient, aucune consultation médicale de contrôle n'avait été convenue après le début du traitement. Aucun entretien n'avait eu lieu avec du personnel soignant formé à donner des informations et des conseils spécifiques. Le patient a accordé plus d'importance à la prise correcte du médicament qu'à ses propres problèmes, et il n'a consulté son médecin de famille qu'au terme du cycle de traitement.

### Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4, 2010.

Diarrhée de grade 3: ≥7 selles par 24 heures au-dessus de la ligne de base, incontinence, hospitalisation indispensable.

Mucite de grade 3: douleurs aiguës, hydratation orale normale et incapacité d'ingérer des aliments.

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Ce cas illustre quelques aspects essentiels et certains problèmes éventuels en rapport avec l'adhésion aux traitements anticancéreux oraux. Nous allons les étudier plus en détail dans cet article.

## Introduction

Les cytostatiques oraux (par ex. chlorambucil, cyclophosphamide, méthotrexate) sont utilisés en oncologie depuis les années 1950. Mais ces dix dernières années ont vu une accélération du développement et de l'autorisation des médicaments anticancéreux administrables par voie orale. A présent, ce sont en particulier les molécules dites petites qui occupent une place importante dans le traitement antitumoral. Plus du quart des quelque 400 substances antinéoplasiques en voie d'élaboration dans les entreprises pharmaceutiques sont prévues sous une voie d'administration orale [1].

Une grande partie des nouveaux médicaments doivent être administrés sur un long terme, c.-à-d. jusqu'à la progression de la maladie ou l'intolérance du patient. Mais on a également recours aux médicaments administrables par voie orale pour des traitements adjuvants de durée prédéfinie comme le traitement hormonal lors du cancer du sein ou le traitement par l'inhibiteur de tyrosine-kinase imatinib lors des GIST.

L'utilisation de médicaments efficaces contre le cancer administrables sous forme de comprimés ou de gélules entraîne une diminution du nombre de consultations et d'injections et facilite la vie du patient; cependant, elle reporte une partie des responsabilités des oncologues et du personnel soignant sur le patient, comme la prise correcte des médicaments et la gestion des effets indésirables et de leurs symptômes. Il s'ensuit que les acteurs concernés doivent faire face à une nouvelle manière de garantir l'adhésion et la sécurité des traitements anticancéreux oraux.

## Tendance accrue à l'administration par voie orale

En raison de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la plupart des substances cytotoxiques sont actuellement administrées par voie parentérale. L'objectif est d'atteindre la dose maximale tolérée pour détruire aussi efficacement que possible les cellules cancéreuses. La chimiothérapie doit être suivie d'une

<sup>a</sup> Département Innere Medizin, Onkologie / Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen

<sup>b</sup> Projektleiterin Onkologische Rehabilitation, Institut für Hausarztmedizin, Universität Zürich

<sup>c</sup> Onkologiepraxis, Bülach

<sup>d</sup> Fachexpertin Onkologiepflege, Vorstand Onkologiepflege Schweiz, Zürich

<sup>e</sup> Master of Nursing sciences, Vizepräsidentin Onkologiepflege Schweiz; Dozentin Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW)

pause réservée à la récupération du patient et tout particulièrement à la régénération de la moelle osseuse.

Bon nombre de médicaments anticancéreux plus récents sont de caractère cytostatique: ils déploient leur effet sous prise permanente et par exposition chronique des cellules tumorales et de leur microenvironnement. Il faut donc les prendre quotidiennement, d'où l'avantage de la forme d'application orale.

Les raisons qui motivent l'industrie pharmaceutique à investir dans le développement de traitements anticancéreux oraux sont diverses: optimiser l'impact des résultats de la recherche fondamentale sur la routine clinique, élargir le spectre des traitements et par conséquent les possibilités de choix des médecins et des patients, mais aussi répondre à des incitatifs financiers comme *Medicare Part D* qui, aux États-Unis, couvre pour la première fois les traitements anticancéreux oraux [2].

Medicare Part D est un programme national états-unien entré en vigueur en 2006 et destiné à subventionner l'achat des médicaments soumis à ordonnance administrés aux bénéficiaires de l'aide sociale.

### Avantages et inconvénients des traitements anticancéreux oraux

Les traitements antitumoraux par voie buccale offrent aux patients l'avantage de réduire le nombre de consultations (à l'hôpital et au cabinet médical) et par conséquent la fréquence des déplacements et les temps d'attente. Au Canada, où les distances entre le domicile et le lieu du traitement sont fréquemment très élevées, une enquête a révélé qu'à efficacité égale, les patients atteints de cancer à un stade avancé préfèrent généralement les traitements oraux aux traitements parentéraux [3].

On évite en outre les complications liées à l'application par voie intraveineuse, par ex. douleurs et infections [4]. Certains patients prennent volontiers leurs propres responsabilités et apprécient le fait de pouvoir gérer la prise des médicaments en toute autonomie. D'autres perçoivent ce report de responsabilités comme un inconvénient. Il faut donc que la pesée du pour et du contre du traitement oral fasse l'objet d'un entretien ouvert et circonstancié entre le médecin et le patient.

On constate régulièrement que l'hypothèse selon laquelle les traitements oraux seraient moins toxiques que les traitements intraveineux est fautive. Le profil des effets indésirables, surtout celui des petites molécules, peut être très lourd à supporter pour les patients qui doivent par ailleurs faire face à des interactions complexes avec les aliments et les autres médicaments [5].

### Adhésion

En 2002 déjà, A. H. Partridge et son équipe avaient prévu qu'en raison de la disponibilité et de l'utilisation croissantes des traitements anticancéreux oraux, l'adhésion allait devenir un sujet central de l'oncologie [6].

### Définition

L'adhésion est définie comme la capacité du patient à adopter un plan d'action médical pour atteindre un objectif thérapeutique souhaité [7, 8]. On préfère aujourd'hui le concept d'adhésion à celui de compliance, car la compliance suggère que le patient se limite à suivre passive-

ment les instructions du médecin, et elle n'accorde par conséquent pas assez d'importance au fait qu'un plan de traitement représente une alliance thérapeutique ou un contrat entre le médecin et son patient. Aucun des deux concepts n'est entièrement pertinent et informatif par rapport à la gestion de la prise des médicaments. A cet égard, on peut néanmoins délimiter la non-adhésion si le patient ne respecte pas le contrat de traitement, et la sur-adhésion s'il respecte la procédure de départ de manière excessive et la poursuit même en présence de complications [9].

### Facteurs de risque de non-adhésion

L'âge, le sexe, l'ethnie, le niveau éducatif, le statut économique, la situation pathologique du patient ou la sévérité de la maladie sont des facteurs prédictifs peu fiables de l'adhésion thérapeutique. Une adhésion antérieure représente par contre un bon paramètre de prédiction d'une adhésion ultérieure [10]. Une revue systématique d'Osterberg et Blaschke a défini les facteurs prédictifs de non-adhésion [9], voir tableau 1.

Il est donc important de chercher à connaître la capacité d'adhésion du patient avant de commencer un traitement anticancéreux oral, en procédant à une évaluation précise qui inclut également l'aptitude du patient à communiquer verbalement et par écrit. On peut stimuler l'adhésion du patient en lui fournissant les renseignements nécessaires, en lui donnant une formation et un conseil personnalisé sur le comportement à adopter. Le patient devrait comprendre le traitement et ses objectifs et leur donner son accord. Le patient doit être au courant des effets indésirables éventuels des médicaments, il doit savoir en distinguer les premiers signaux et il doit être en mesure d'y réagir de manière adéquate. Les mesures préventives sont parfois judicieuses.

Il faudrait connaître la situation psychosociale du patient et elle ne doit pas faire obstacle au plan de traitement. Un réseau social peut aider à soutenir le patient. Il est recommandé de planifier à l'avance les consultations qui doivent avoir lieu régulièrement: elles servent à évaluer le traitement et à le réadapter en cas d'effets secondaires. On peut également entretenir un contact par téléphone entre le patient et l'oncologue/le personnel de soins spécialisés. Il est souhaitable que le patient reçoive en complément des informations écrites sur le traitement, afin qu'il puisse se remémorer les nombreux détails et les relire en cas d'incertitudes. Les informations transmises par écrit doivent

**Tableau 1. Facteurs prédictifs de non-adhésion.**

Traitement complexe
Effets secondaires en cours de traitement
Maladie asymptomatique en traitement
Mauvais rapport médecin-patient
Planification inadaptée des contrôles ou de la sortie
Altération cognitive et problèmes psychiques, en particulier la dépression
Manque de prise de conscience de la maladie
Doute du patient quant à l'utilité du traitement
Obstacles à l'approvisionnement en médicaments ou aux traitements médicamenteux
Consultations manquées
Coût des médicaments, quote-part

inclure essentiellement des indications simples à comprendre sur la prise des médicaments, sur les aliments à éviter, et sur ce qu'il faut faire si des effets indésirables surviennent [11]. Pour les cas d'urgence, il faut que le patient dispose d'informations sur les lieux d'accueil, les numéros de téléphone et les personnes à qui s'adresser [10].

## Aspects structurels

Comme le montre l'exemple cité en début d'article, l'information précise et personnalisée, l'entraînement ainsi que le conseil au patient oncologique sont essentiels. L'amélioration de l'adhésion et la sécurité en cas de traitements anticancéreux oraux demande un changement culturel et des adaptations structurelles des déroulements thérapeutiques en oncologie. Dans les centres ambulatoires et les cabinets de médecins spécialisés en oncologie, de nombreux processus s'alignent sur l'administration de traitements par voie intraveineuse. Le contact avec le personnel soignant oncologique a lieu en principe avant, pendant et après la chimiothérapie parentérale. En parallèle à l'administration des cytostatiques, l'activité soignante se compose également de la vérification de l'état des connaissances du patient, du renouvellement des informations sur les effets indésirables, ainsi que de conseil et de formation en gestion des problèmes pouvant surgir en cours de chimiothérapie.

Le recours aux médicaments oraux en oncologie peut entraîner la suppression des points de contact avec le personnel soignant: une fois que le médecin a prescrit les médicaments anticancéreux oraux, ce dernier peut se trouver écarté de la chaîne thérapeutique. Il faut donc que le conseil soit proposé sous une autre forme, par ex. dans le cadre d'une consultation infirmière. A cet effet, il est nécessaire de donner une formation de base et une formation continue au sujet des nouveaux médicaments à tous les participants, et d'organiser le transfert de connaissances, la collaboration interdisciplinaire et l'échange d'expériences appropriés entre médecins et personnel soignant. Il faut également trouver la possibilité de rémunérer équitablement la consultation et la prestation infirmière au travers de TARMED.

La Société espagnole d'oncologie a publié une prise de position sur les médicaments anticancéreux oraux: elle souligne que dans le traitement antitumoral par voie buccale, la responsabilité de garantir la sécurité et l'efficacité ne peut être assumée qu'au sein d'une équipe multidisciplinaire dont les membres ont reçu une formation sur tous les aspects du traitement anticancéreux, ont une large expérience et sont dirigés ou pilotés par un médecin oncologue [12].

Sur le plan général, il est important d'impliquer les médecins de famille, qui représentent souvent le premier recours du patient. La communication entre spécialiste et médecin de famille doit se pratiquer dans les deux sens. Il faut informer les généralistes sur les traitements oncologiques et leurs effets secondaires potentiels. S'il y a lieu de songer à des interactions médicamenteuses, telles que l'action que le CYP3A4 exerce sur le métabolisme des médicaments, il est indispensable de les communiquer également au médecin de premier recours. La plateforme Internet *cancerdrugs* [5] fournit des informations claires et de bonne qualité à ce sujet.

Selon un groupe de travail du réseau américain *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), un bon nombre des problèmes de sécurité qui apparaissent sous traitement oral du cancer résultent du manque de contrôle réciproque lors de la prescription et de la dispensation, d'une demande élevée en formation des patients, de la non-adhésion du patient, de lacunes en techniques de suivi et du report des responsabilités. Il existe très peu de programmes standardisés de formation du personnel et des patients, malgré l'augmentation des besoins [13].

## Perspectives

Un groupe de travail réunissant Soins en Oncologie Suisse (SOS) et la Société Suisse d'Oncologie Médicale (SSOM) a pris en charge ce sujet et il est actuellement occupé à préparer des recommandations concernant la prescription et la dispensation de traitements anticancéreux oraux, ainsi que la stimulation du patient à l'adhésion et à l'auto-gestion du traitement. Le groupe élabore également à l'intention des patients des brochures se rapportant à tous les traitements anticancéreux oraux autorisés en Suisse. Ces nouvelles approches feront l'objet de promotions et de contrôles lors de projets pilotes et de manifestations de formation continue.

### Correspondance:

Dr Christian Rothermundt  
Oberarzt mbF Onkologie  
Departement Innere Medizin  
Onkologie / Hämatologie  
Kantonsspital  
CH-9007 St. Gallen  
[christian.rothermundt@kssg.ch](mailto:christian.rothermundt@kssg.ch)

### Références

- 1 www.phrma.org/research/selected-medicines-development-cancer.
- 2 Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(Suppl 3):S1-14.
- 3 Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15(1):110-5.
- 4 Górnaś M, Szczylik C. Oral treatment of metastatic breast cancer with capecitabine: what influences the decision-making process? *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(1):131-6.
- 5 www.cancerdrugs.ch.
- 6 Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(9):652-61.
- 7 Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*. 2002;288(22):2880-3.
- 8 Hill, J. Adherence with drug therapy in the rheumatic diseases. Part one: A review of adherence rates. *Musculoskeletal Care*. 2005;3(2): 61-73.
- 9 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
- 10 Miaskowski C, Shockney L, Chlebowski RT. Adherence to oral endocrine therapy for breast cancer: a nursing perspective. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(2):213-21.
- 11 Lorig K. and Associates. Patient education: A practical approach, third edition. London: Sage Publications, 2001.
- 12 Colomer R, Alba E, González-Martín A, Paz-Ares L, Martín M, Llombart A, et al.; Spanish Society of Medical Oncology. Treatment of cancer with oral drugs: a position statement by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Ann Oncol*. 2010;21(2):195-8.
- 13 Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, Lefebvre KB, Cummings C, Galioto M, et al.; American Society of Clinical Oncology; Oncology Nursing Society. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5469-75. Epub 2009 Sep 28.