



HAL
open science

Adhésion thérapeutique aux thérapies anticancéreuses orales : revue de la littérature 2018-2022

Daba Fall

► **To cite this version:**

Daba Fall. Adhésion thérapeutique aux thérapies anticancéreuses orales : revue de la littérature 2018-2022. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04225032

HAL Id: dumas-04225032

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04225032>

Submitted on 2 Oct 2023

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2022-2023

N°

THESE

pour le DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 6 janvier 2023

par

FALL Daba

Née le 08/05/1995 à Rouen

***Adhésion thérapeutique aux thérapies
anticancéreuses orales : revue de la littérature
2018-2022***

Président du jury : Dr Gargala Gilles, MCU-PH HDR

Membres du jury : Dr Bounoure Frederic, pharmacien MCU-PH

Dr Daouphars Mikael, pharmacien PAU-PH

Dr Guerard-Detuncq Cécile, pharmacien PAST

Merci au Dr Daouphars de m'avoir suivie pendant l'écriture de ma thèse, de m'avoir dirigée dans ce travail, de m'avoir remotivée quand c'était nécessaire, et de participer au jury de ma soutenance.

Merci au Dr Gargala de participer et présider le jury de thèse.

Dr Detuncq, Dr Bounoure, merci d'avoir accepté de participer à ma soutenance en tant que membres du jury.

« Sors de ta zone de confort ! » Inès

« T'as enfin l'air d'aimer ce que tu fais, ça fait plaisir la ziz » Perrine

« On va monter un empire » Eloi

« Quand on a échoué on était dévastés, mais maintenant qu'on s'est relevé je pense qu'on est encore plus heureux » Pierre

« T'as tout fait dans l'ordre, t'as rien à te reprocher » Titi

Ce sont des phrases que je garderai toujours en tête. Parce que si on m'avait dit que j'en serai là à cet instant, j'aurais éclaté de rire. C'était un long parcours (avec assez de ratages faut l'avouer), mais c'est enfin terminé.

A Maman, Papa, Oumar, merci d'être là, merci pour tout.

A Titi, merci de me soutenir dans absolument tout ce que je fais.

A Perrine, y'a 21 ans dès le 1er jour du CP tu as décidé de m'inviter chez toi et on ne s'est pas lâchées depuis, et je trouve ça incroyable.

A Noémie, Elise, Lucile, on ne s'est pas perdus de vue depuis la primaire aussi et on s'est même rapprochés alors que vous étiez à l'autre bout du monde.

A Inès, merci d'endosser le rôle de psy gratuitement. Que j'aille bien ou pas, t'as les mots à chaque fois, même quand ça ne me plaît pas.

A Marion, on est pas du genre à se demander des nouvelles tous les jours mais tu es toujours présente.

A Pierre, t'es le meilleur ami qui puisse être, t'es mon âme sœur.

Merci à l'équipe de la pharmacie de la république, Mélina, Magali, Louise, Justine, de m'avoir formée dans la bonne humeur et donné un peu plus confiance en moi.

A Bouba, qui avait une totale confiance en moi. Il y a certaines phrases qui marquent, mais celle-ci j'y pense tous les jours.

« Daba, je me fais aucun souci pour elle, je sais qu'elle réussira »

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022 - 2023

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : Professeur Benoît VEBER

ASSESEURS : Professeur Loïc FAVENNEC
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX	HCN	Chirurgie Digestive
HUYBRECHTS		
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie

Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes

Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
<i>(disponibilité)</i>		
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET <i>(détachement)</i>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation médicale -
<i>(détachement)</i>		Médecine d'urgence

Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
----------------------------	-----	-----------

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHYOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacologie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hilam BENJELLOUN	Mycologie
M. Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Nicolas VAUTRIN	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT

M. Abdelmounaim **MOUHAJIR**

Informatique Bio-informatique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE- CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

II – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG)

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Lucille PELLERIN	UFR	Médecine Générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien BOUDIER	UFR	Médecine Générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN	UFR	Médecine Générale
Mme Ségolène GUILLEMETTE	UFR	Médecine Générale
Mr Frédéric RENOU	UFR	Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition

Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

I.	Introduction.....	21
1.	Définitions	21
2.	Chimiothérapies par voie intraveineuse, avènement des chimiothérapies par voie orale.....	22
3.	L'adhésion médicamenteuse aux chimiothérapies par voie orale et les voies d'amélioration de celle-ci	24
II.	Méthodologie.....	25
1.	Méthode de recherche.....	25
2.	Critères d'inclusion	25
3.	Sélection des articles.....	26
4.	Mode d'extraction des données	26
III.	L'adhésion médicamenteuse	27
1.	Définitions	27
2.	Éléments composant l'adhésion.....	27
IV.	Outils de mesure de l'adhésion thérapeutique.....	30
1.	Les méthodes directes.....	30
a)	Observation des prises par un tiers.....	30
b)	Vérification par le patient	30
c)	Mesure des concentrations dans l'organisme.....	30
d)	Mesure des marqueurs cliniques et biologiques	31

e)	Validation des prises lors du renouvellement de la prescription	31
2.	Les méthodes indirectes.....	32
a)	Evaluation par le médecin.....	32
b)	Dispositifs électroniques de surveillance de prise.....	32
c)	Questionnaires	32
V.	Les facteurs influençant l'adhésion thérapeutique.....	37
1.	Les facteurs liés au patient.....	37
a)	Âge.....	38
b)	Sexe	39
c)	Type de cancer	39
d)	Caractères individuels et comportementaux	40
e)	Connaissances en santé	40
f)	Statut socio-économique	41
g)	Caractères démographiques.....	42
h)	« Financial toxicity ».....	42
i)	Culture, croyances.....	43
j)	Ethnies.....	43
k)	Abandon, support émotionnel	44
2.	Les facteurs liés au traitement.....	44
a)	Les effets indésirables	44
b)	Fatigue.....	46

c)	Diarrhées	46
d)	Nausées, vomissements	47
e)	Syndrome mains-pieds, toxicité des phanères	47
f)	Durée du traitement.....	47
g)	Qualité de vie.....	48
h)	Charge mentale, poids du traitement.....	49
i)	Schéma thérapeutique	49
j)	Régimes	50
k)	Polymédication.....	50
3.	Les facteurs liés au système de soins	51
a)	Soins de support.....	51
b)	Diagnostic	52
c)	Point médico-économie.....	52
d)	Communication avec l'équipe de soins	58
e)	Point de vue du patient / du professionnel de santé.....	60
VI.	Conséquences de la non-adhésion.....	63
VII.	Les adolescents et jeunes adultes.....	64
VIII.	Les thérapies hormonales dans le cadre du cancer du sein	70
IX.	Les solutions pour lutter contre la non-adhésion.	75
1.	Piluliers électroniques	75
2.	Aides technologiques, smartphone.....	75

3. Un pharmacien spécialiste.....	76
4. L'éducation thérapeutique	85
5. Des interventions.....	86
X. La France	93
XI. Discussion	96
XII. Conclusion.....	98

Liste des figures.

Figure 1. Les 6 questionnaires optimaux d'évaluation de l'adhésion thérapeutique Source : Claros MP, Messa CVM, García-Perdomo HA. Adherence to oral pharmacological treatment in cancer patients: Systematic review	34
Figure 2. Les éléments influençant l'adhésion thérapeutique	37
Figure 3. Différents schémas de traitement anticancéreux	50
Figure 4. Les variables relatives au système de santé influant sur l'adhésion thérapeutique aux chimiothérapies orales Copyright© 2020 the Authors, Cancer published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Cancer Society	53
Figure 5. Coûts moyens mensuels par patient des chimiothérapies mises sur le marché de 1965 à 2019 Source : Peter B .Bach, MD, Memorial Sloan Kettering Cancer Center.	57
Figure 6 : Un exemple d'un programme géré par le pharmacien : programme d'augmentation de doses de Venetoclax dans le cadre de la LLC Traduit de : Chen KY, Brunk KM, Patel BA, Stocker KJ, Auten JJ, Buhlinger KM, et al. Pharmacists' Role in Managing Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.	81
Figure 7 : Bonnes pratiques de gestion des thérapies anticancéreuses orales Traduit de : Mackler E, Segal EM, Muluneh B, Jeffers K, Carmichael J. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncolytic Therapy: Pharmacy Practice Standard	83
Figure 8 : Schéma d'éducation thérapeutique avec un patient navigator Traduit de : Lin M, Hackenyos D, Savidge N, Weidner RA, Murphy-Banks R, Fleckner T, et al. Enhancing patients' understanding of and adherence to oral anticancer medication: Results of a longitudinal pilot intervention	87

I. Introduction

1. Définitions

Parmi les maladies les plus meurtrières en France et dans le monde, les cancers se trouvent dans les premières positions. Le cancer est un terme générique associé à un groupe de pathologies pouvant toucher tous les organes, en effet il existe à ce jour plus de 200 cancers. La caractéristique commune aux cancers est la multiplication anormale et incontrôlée de cellules dites tumorales, et pouvant ensuite se délocaliser pour migrer vers d'autres organes et former des métastases. Elles forment donc une multitude de pathologies d'aspects différents.

C'est Hippocrate qui a attribué pour la première fois le mot cancer à ces maladies, mot rapproché étymologiquement au crabe car certaines tumeurs ressemblent à leurs pattes.

Selon l'OMS, les cancers représentent 10 millions de morts chaque année, ce qui place ces pathologies à la deuxième position des causes de décès dans le monde.

On retrouve dans les cancers les plus fréquents :

- Le cancer du sein (2,26M de cas pour 685 000 décès)
- Le cancer du poumon (2,21M de cas pour 1,80M de décès)
- Le cancer colorectal (1,93M de cas pour 935000 décès)

En 2018, l'Institut National de lutte contre les cancers (INCa) a estimé 382 000 nouveaux cas et 157 000 décès par cancer en France. Le cancer le plus fréquent chez l'homme est le cancer de la prostate, et le plus représenté chez les femmes est le cancer du sein. Ces deux cancers peuvent se traiter par voie orale.

Les âges médians au diagnostic et au décès de cancers sont respectivement de 68 et 73 ans chez l'homme, et de 67 et 77 ans chez la femme.

Le nombre de décès a augmenté entre 1990 et 2018. Cette augmentation s'explique par l'augmentation et le vieillissement de la population. Le taux d'incidence de cancers augmente mais le taux de mortalité chez les personnes atteintes d'un cancer diminue. Ces résultats s'expliquent par une augmentation des dépistages.

Les progrès médicaux et le développement de nouvelles méthodes de prise en charge entraînent une croissance de l'impact économique des cancers. L'OMS précise qu'en 2010, le coût annuel des cancers a été estimé à 1160 milliards de dollars aux Etats-Unis.

En France en 2017, les prix des thérapies sont compris entre 3000 et 6000€ par mois, et le taux d'observance entre 50 et 80%. Selon l'INCa, plus de 347 000 personnes sont traitées par chimiothérapie.

Plusieurs formes de cancers existent, et sont classées de différentes manières. Ici elles seront classées par types :

- Les cancers solides, composés
 - o Des carcinomes, où les tumeurs se développent dans un organe,
 - o Et des sarcomes, où les tumeurs apparaissent dans les muscles, les os
- Les hémopathies, les cancers se développant dans la moelle osseuse, où les éléments du sang sont formés. Ce sont les myélomes, les lymphomes, et les leucémies.

Ce sont des pathologies qui peuvent être traitées pour certaines, mais il est aussi possible d'en freiner l'évolution pour d'autres.

Plusieurs thérapies existent pour traiter les cancers :

- La chirurgie, apparue au milieu du 19^{ème} siècle, où les tumeurs sont retirées.
- La radiothérapie, apparue avec la découverte des rayons X au début du 20^{ème} siècle, où les cellules cancéreuses sont détruites par projection de rayons.
- La thérapie médicamenteuse, qui vise à tuer les cellules cancéreuses.

Cette dernière sera le sujet d'intérêt de ce manuscrit.

2. Chimiothérapies par voie intraveineuse, avènement des chimiothérapies par voie orale.

Les chimiothérapies sont des traitements lourds, historiquement effectués en hôpital, donc qui nécessitent à demander du temps aux patients, et qui consistent à introduire des produits cytotoxiques par voie intraveineuse. L'évolution et l'essor des chimiothérapies par

voie orale permettent de diminuer les déplacements en hôpital, et les patients peuvent y aller en ambulatoire, ce qui leur permet de ne banaliser qu'une journée voire une partie de la journée.

Les chimiothérapies prises par intraveineuse peuvent inquiéter les patients car ce sont des thérapies invasives qui entraînent des effets indésirables fréquemment (nausées, vomissements, neutropénies, augmentation du risque d'infections, anémies, toxicité des phanères...). Ces effets indésirables peuvent être pris en charge en préventif ou en curatif. Elles nécessitent de faire de la place dans l'emploi du temps. Psychologiquement parlant, le fait de venir en hôpital pour ces traitements peuvent avoir un effet délétère sur la vision de soi : le patient peut réprouber le climat hospitalier, avoir des réticences et appréhender les consultations.

L'avènement des chimiothérapies par voie orale (CTVO) a permis de soulager le patient dans le sens où les consultations sont moindres. L'administration des traitements est simplifiée : elle se fait à domicile, le patient joue alors un rôle central dans sa propre prise en charge. L'essor de ces thérapies réduit les coûts d'hospitalisation et allège le personnel soignant en diminuant le temps passé par le patient en institution.

Il existe plus d'une centaine de molécules anticancéreuses prises par voie orale à ce jour. Environ 25% des agents antinéoplasiques sur le marché aux Etats-Unis sont des thérapies orales¹.

Cependant ces chimiothérapies sont des traitements onéreux, parfois à schéma complexe. Ces thérapies peuvent représenter une grande quantité de comprimés à ingérer, ce qui peut paraître important lorsqu'on y ajoute une éventuelle polymédication. Ces traitements nécessitent également une prudence vis-à-vis de l'automédication. Ce genre de médication est souvent pris au long cours (compté en années voire dizaines d'années) par le patient qui peut malgré cela être soumis à des rechutes. Des idées reçues et des conceptions des patients peuvent les conduire à sous-estimer l'efficacité des chimiothérapies par voie orale, à manquer des prises, voire à ne pas considérer la potentielle gravité de leur maladie.

Les CTVO sont des thérapies mieux tolérées par les patients, ce qui permet un traitement plus long. Ces traitements représentent plus de responsabilités pour le patient et moins de visites en hôpital par rapport aux chimiothérapies en parentéral. Cependant, une

considération particulière est à apporter au niveau de l'éducation du patient, notamment au sujet des effets indésirables, des thérapies de support, de la surveillance de l'évolution de la maladie, de la gestion et de la manipulation des médicaments, afin d'augmenter l'efficacité de la thérapie et la satisfaction du patient.

3. L'adhésion médicamenteuse aux chimiothérapies par voie orale et les voies d'amélioration de celle-ci.

La généralisation des thérapies par voie orale a beaucoup d'avantages, mais qu'en est-il de l'efficacité du traitement ? Cette variable peut être quantifiée via l'adhésion au traitement, qui elle-même dépend de nombreux éléments. De nombreux articles décrivent et analysent l'adhésion aux chimiothérapies par voie orale, dans des axes différents. Nous allons ici faire un état des lieux des études dirigées sur le sujet, sur les 5 dernières années.

II. Méthodologie

L'objectif principal de cette revue sera de faire un état des lieux sur le sujet de l'adhésion thérapeutique chez les personnes traitées par chimiothérapie par voie orale, en évaluant les informations, en comparant les études sur le sujet, en parlant des problématiques peu traitées. Un des autres buts est de comprendre les limites de ces études et d'analyser les solutions proposées pour améliorer cette adhésion.



1. **Méthode de recherche.**

La sélection d'articles a été extraite de la base de données scientifique PubMed, en utilisant des mots clés en rapport avec le sujet de la thèse (« cancer », « chemotherapy », « oral », « adherence », « observance »). Pour étoffer les résultats selon mes recherches, j'ai utilisé des mots plus précis selon le sujet. Voulant faire un état des lieux de la bibliographie des 5 dernières années, un filtre de 5 années a été admis, afin de ne sélectionner que des articles publiés de 2018 à 2022. Les articles devaient être complets pour être choisis.

La recherche dans les articles cités et similaires, en fin de publications, m'a également servi à trouver des articles.

Au fur et à mesure de la lecture et traduction des articles, de nouveaux mots-clés m'ont semblé intéressants à creuser, ce qui m'a donné accès à de nouveaux sujets à traiter.

2. **Critères d'inclusion**

Les articles inclus dans cette revue doivent respecter certains critères : être parus en 2018 ou plus tard, concerner le sujet de la chimiothérapie et de l'adhésion aux traitements anticancéreux. Pour cela j'ai choisi un nombre de mots-clés que j'ai entré dans le moteur de recherche de Pubmed, bibliothèque de données et d'articles scientifiques de référence. Les termes entrés dans le moteur de recherche sont les suivants :

- « Cancer », « Chemotherapy », « Adherence »
- « Observance », « Compliance »
- « Side effects », « adverse effects »

- « Pharmacist », « Intervention », « communication », « oncologist »
- « Hormonotherapy », « AYAs » (Adolescents and young adults)

3. Sélection des articles

Les articles ont été sélectionnés par la lecture du titre dans un premier temps, ensuite un premier affinage a été effectué après lecture du résumé.

Une deuxième sélection a été effectuée après avoir lu les articles dans leur totalité, ce qui a pu me permettre d'évaluer leur pertinence. Ensuite, en traduisant et en condensant les informations les plus importantes pour le sujet, j'ai pu arriver à ma collection finale d'articles. Une vérification est faite vis-à-vis de la pertinence et de la fiabilité des sujets par le directeur de thèse.

4. Mode d'extraction des données

Les données ont été extraites via la lecture et la traduction des articles sélectionnés, ensuite une sélection des informations les plus importantes pour la rédaction a été faite. Les données utiles ont été traduites en français dans un premier temps, puis vérifiées, réajustées, et enfin rédigées.

Des sources additionnelles ont été ajoutées lorsque des sujets suggérés ou similaires étaient proposés dans les articles, ou dans les articles cités lorsque le sujet était pertinent.

La sélection finale est composée de 46 articles.

III. L'adhésion médicamenteuse

1. Définitions

L'adhésion thérapeutique est un concept multifactoriel et dynamique défini de plusieurs manières, sans réel consensus. Un rapport de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (« ISPOR ») de 2019 la définit comme « Le degré ou la partie de la conformité aux recommandations des médecins sur les traitements pris jour après jour par les patients, avec le respect de la durée de traitement, des dosages, et de la fréquence de prises ». Ce terme peut aussi être défini tel que « l'étendue avec laquelle le patient agit en accord avec les intervalles et les doses d'un traitement » ⁽²⁾.

La Commission Européenne lors d'une campagne de financement de 2009 à 2012 a défini l'adhésion comme étant « L'ampleur avec laquelle le patient agit en accord avec le schéma de prescription ».

L'adhésion thérapeutique a aussi été décrite comme le fait de ne pas manquer de doses, ne pas en prendre plus que recommandé, et de respecter la quantité et le moment de prise ⁽¹⁾.

2. Éléments composant l'adhésion

Une définition plus complète suggère : « Le processus selon lequel les patients prennent leur traitement dans le cadre de leur prescription, ce qui comprend l'initiation du traitement, comment ils prennent leur traitement, et s'ils l'interrompent ». Cette définition introduit le terme d'acceptation, d'observance, et de persistance ⁽³⁾.

En effet l'adhésion est un terme comprenant plusieurs aspects :

- D'abord l'acceptation et la résilience, le fait de comprendre la maladie, les enjeux du traitement et accepter de le suivre avec conviction.
- Puis l'observance, qui correspond à la prise du traitement de la manière dont il a été prescrit, autant dans le schéma de prise que la posologie et le moment de prise. C'est aussi la façon dont le patient gère et s'administre son traitement jour après jour.
- La persistance enfin, se traduit par la durée entre l'initiation et l'interruption du traitement, la durée pendant laquelle le patient prend son traitement, période qui doit se rapprocher au plus de la période recommandée par les médecins.

Dans la plupart des études citées, l'adhésion est caractérisée par une prise d'au moins 85 à 90% du médicament.

L'adhésion thérapeutique optimale a été évoquée comme étant le fait de prendre son médicament exactement comme il a été prescrit, au bon moment, au bon dosage, et pendant la période recommandée ⁽⁴⁾.

Une revue d'une base de données sur le cancer de la prostate a apporté une approche quantitative de l'adhésion thérapeutique et l'a décrite comme étant la mesure de la quantité prise par le patient selon les ordonnances des médecins (dosage et posologie), en d'autres termes le ratio entre les médicaments prescrits et réellement administrés ⁽⁵⁾. Ici l'adhésion a été calculée à partir de 3 variables : La dose journalière définie (DJD), soit la dose journalière recommandée et prescrite dans la population générale pour une indication thérapeutique donnée., la dose journalière prescrite (DJP), la dose journalière reçue (DJR).

- L'adhésion : Ratio DJR/DJP
- Le respect de la prescription : DJP/DJD
- La pertinence du traitement : DJR/DJD

La persistance a été calculée en faisant la différence en jours entre la première et la dernière délivrance du médicament, ou jusqu'au moment où plus de données n'étaient disponibles. Des effets indésirables non tolérés et l'évolution de la maladie ont été supposées comme étant les raisons de l'interruption du traitement.

Plusieurs termes (« compliance », « adhérence », « observance », « persistance ») sont utilisés pour définir différents aspects de l'acte de demander une attention médicale, acquérir des prescriptions et prendre les médicaments de la bonne manière.

L'adhésion peut avoir deux dimensions : l'adhésion au médicament et l'adhésion thérapeutique.

La première, l'adhésion au médicament, correspond au fait de bien prendre le médicament en termes de posologie, de mode de prise, du moment de la prise. Elle correspond également au comportement vis-à-vis du traitement (qui comprend 3 composantes : l'initiation, l'implantation, et l'interruption du traitement).

La seconde, l'adhésion thérapeutique, représente les croyances et la confiance que le patient a dans le médicament, en l'acceptation du projet thérapeutique ⁽⁶⁾.

Ici le terme « adhésion thérapeutique » sera utilisé en terme générique comprenant ces deux variables.

La non-adhésion représente donc la prise d'un traitement de manière non conforme aux recommandations des médecins. Elle peut être intentionnelle, ce qui correspond à une décision de ne pas prendre le traitement. C'est la plus compliquée à prendre en charge. Elle peut aussi être non-intentionnelle. Cette forme est principalement représentée par les oublis, non ancrés dans le quotidien. Ces oublis arrivent souvent en début de prise en charge, et peuvent être réduits voire supprimés par la mise en place de routines. La non-adhésion est une des principales raisons d'échec de traitement chez beaucoup de patients, cet échec peut entraîner de sérieuses complications, autant chez le patient qu'au niveau du système de soins.

IV. Outils de mesure de l'adhésion thérapeutique

Aucune méthode gold standard n'est déterminée pour mesurer l'adhésion thérapeutique. Plusieurs options ont été étudiées, avec leurs avantages et inconvénients. La liste d'outils décrits ci-dessous n'est pas exhaustive.

1. Les méthodes directes

a) Observation des prises par un tiers

La mesure de l'adhésion peut être directement observée par un tiers qui serait présent au moment de l'administration et vérifierait la bonne prise du médicament. Cette logique impliquerait une tierce personne disponible, sollicitée tous les jours, selon le schéma de prise du patient. Ce procédé qui nécessite de déployer des moyens est donc difficilement praticable dans le cadre des chimiothérapies par voie orale, qui consiste à la responsabilisation et l'autogestion du traitement du patient. Cette organisation paraît plus appropriée dans le cadre des chimiothérapies par voie intraveineuse, où l'administration se fait par l'équipe de soins en hospitalisation.

b) Vérification par le patient

La vérification par le patient lui-même de la bonne prise du traitement paraît une bonne idée car cette méthode participe à la responsabilisation du patient. Un journal de prise peut être un exemple applicable de procédé, car il fait sens dans ce processus de responsabilisation. Cependant un biais de subjectivité est à redouter : le patient pourra fausser ses propres résultats, oublier de noter dans le journal...

L'auto-évaluation permet aussi au patient de rester assidu, avec par exemple un questionnaire d'analyse quantitative des traitements, mais le patient peut craindre d'être jugé, peut vouloir bien faire, peut avoir des craintes et modifier ses réponses... Il s'avère que cette méthode surestime l'adhésion, surtout chez les patients âgés de moins de 21 ans ⁽¹²⁾.

c) Mesure des concentrations dans l'organisme

Une autre démarche consiste à mesurer les concentrations plasmatiques et / ou urinaires en principe actif pour vérifier la bonne prise de la thérapie. Malgré l'objectivité de ce procédé, celui-ci implique des moyens et des coûts élevés, du temps consacré (« une perte de temps ») pour le patient et l'équipe de soins. Cette démarche représente aussi un geste

invasif représenté par des prises de sang régulières, une sollicitation d'une équipe spécialisée en biologie, une recherche en amont des concentrations plasmatiques et urinaires efficaces, la prise en compte de variations inter- et intra-individuelles pouvant faire varier ces concentrations.

Une revue a relevé des données sur la valeur inexploitée de la surveillance des concentrations sériques en médicament, qui permet d'adapter le dosage du médicament au patient, assurer une concentration sérique efficace dans la fenêtre thérapeutique et augmenter les chances de succès de traitement ⁽⁸⁾. Cette revue a valorisé une potentielle utilité dans le développement de la mesure des concentrations sériques dans la surveillance du patient, et notamment d'une technique rapide de prélèvement (micro-échantillonnage volumétrique d'absorption). Cette technique permet de prélever un petit volume de sang du bout du doigt en quelques secondes, et de le transporter en laboratoire facilement. A l'avenir, ces prélèvements pourraient être faits à domicile par le patient, afin qu'il les transporte directement au laboratoire, pour que les résultats soient rapidement transmis aux oncologues. Ce procédé simplifierait le procédé d'analyse et faciliterait le procédé de prélèvement sanguin.

d) Mesure des marqueurs cliniques et biologiques

De la même manière, l'évaluation de l'adhésion par la mesure des marqueurs cliniques et / ou biologiques paraît compromise, du fait du temps pris par les soignants, techniciens, patients et le coût associé à de tels outils.

e) Validation des prises lors du renouvellement de la prescription

L'enregistrement et la validation des prises lors du renouvellement du traitement a déjà été évoquée dans les stratégies de mesure de l'adhésion aux chimiothérapies. Cette méthode est peu coûteuse et semble objective. Néanmoins elle est peu fiable, dans le sens où plusieurs inconnues sont présentes dans cette équation : il ne sera pas possible de savoir si tous les médicaments de l'intervalle entre les renouvellements ont été pris. En effet les traitements pourront être jetés, détruits, ce qui entraînerait une surestimation de l'adhésion.

Le suivi du patient avec cette procédure est insuffisant et manque de précision (horaires de prise, régularité...)

Le comptage des comprimés à la délivrance et au renouvellement est également une démarche peu précise, avec des difficultés à accéder aux modalités pratiques du traitement.

2. Les méthodes indirectes

a) Evaluation par le médecin

L'évaluation des prises par le médecin est une méthode simple et peu onéreuse. Le médecin peut, à chaque consultation, vérifier la bonne prise des traitements, sans outil en particulier. Néanmoins cette méthode est biaisée par la relation entre le médecin et le patient. Celui-ci peut également omettre des informations, jeter des comprimés...

b) Dispositifs électroniques de surveillance de prise

Les MEMS (« Medication events monitoring system ») sont des dispositifs de surveillance de prise. Ce sont des piluliers électroniques mesurant l'adhésion par le nombre d'ouverture de celui-ci. Ces piluliers peuvent également émettre une alarme pour rappeler au patient de prendre son traitement. Les MEMS représentent un outil objectif rapportant des données précises sur les horaires de prises, et permettent le suivi sur de longues périodes. Cependant il n'y a aucune assurance que le patient ait ingéré le traitement. La surveillance électronique présente un biais subjectif, surtout dans la population pédiatrique ⁽¹²⁾.

c) Questionnaires

Beaucoup de questionnaires ont vu le jour afin d'évaluer le plus précisément possible l'adhésion au traitement, et d'autres variables. Pour mesurer précisément l'adhésion, il faut un questionnaire adapté à chaque patient. Avoir un questionnaire standard et unique pour chaque patient traité en cancérologie serait utopiste.

Quelques exemples de questionnaires mesurent l'adhésion, la satisfaction du patient, la relation avec le médecin et la confiance envers les informations délivrées.

- Le Medication Adherence Report Scale (MARS) est un auto-questionnaire de 5 items se concentrant sur le comportement non-adhérent basé sur une échelle de Lickert à 5 points. Un score de moins de 25 caractérise une non-adhésion médicamenteuse.

- Le Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) inclut 2 échelles de 5 items chacun. Il évalue les croyances des patients à propos de la nécessité des traitements pour contrôler leur pathologie, et leurs inquiétudes sur les potentielles conséquences à la prise du traitement. Les réponses indiquent le degré d'accord avec chaque affirmation (modèle de Lickert). Les scores vont de 5 à 25, un score de plus de 12,5 indiquant de forte confiance ⁽⁷⁾.
- The Brief Medication Questionnaire (BMQ), auto-évaluation de l'adhésion et de ses freins de tous les médicaments pris pendant la semaine précédente ⁽⁴⁾.
- « Adherence Starts with Knowledge Survey[®] » (ASK-12), est composé de 12 questions adaptées et pertinentes pour les personnes à alphabétisation limitée, ne parlant pas la langue. Ce questionnaire sera détaillé plus bas.
- Le Michigan Oncology Quality Consortium a élaboré un questionnaire de type PROM (« Patient-reported outcomes measures ») qui est une mesure directe de l'expérience du patient. Cet outil permet de capturer précisément les symptômes des patients, leur sévérité, l'adhésion thérapeutique aux chimiothérapies. C'est un questionnaire rapide, composé de deux pages, et qui se complète en deux minutes environ ⁽⁹⁾.
- Le questionnaire de Morisky, ou MMAS (Morisky medication adherence scale), auto-questionnaire qui mesure l'observance au traitement grâce à 4 ou 8 questions fermées, la réponse "oui" / "non" étant associée à un nombre de points. Ce type de questionnaire est simple, court, et fiable.
- Le questionnaire de Girerd, utilisé en France, qui se compose également de questions fermées permettant d'évaluer l'adhésion thérapeutique et le respect des recommandations des médecins

Un travail de recherche bibliographique sur Medline a été effectué afin d'identifier la meilleure échelle d'évaluation de l'adhésion thérapeutique. Pour ce faire, les chercheurs ont réuni plus de 4000 études où des questionnaires ont été étudiés. En retirant les doublons et en regardant plus en détail les revues, 6 articles ont été sélectionnés.

Figure 1. Les 6 questionnaires optimaux d'évaluation de l'adhésion thérapeutique

Study (author, year)	Number of items in total	Domains of the scales	Validity	Reliability	Time to complete
Bagcivan <i>et al.</i> , 2015	19 items	Factors (expected behaviors related to the treatment period; barriers; expected behaviors during drug use)	Face, content, criterion concurrent, construct	Cronbach's alpha 0.738	Not specified
Baudot <i>et al.</i> , 2016	6 items	6 questions about adherence	Face, content, discriminant criterion	Pearson correlation coefficient <0.09	4-20 minutes
Daouphars <i>et al.</i> , 2013	10 items	10 questions about adherence	Not specified	Cronbach's alpha 0.55	10 minutes
Jacobsen <i>et al.</i> , 2008	50 items	Adherence and patient concerns	Construct	Cronbach's alpha 0.70	Not specified
Urzúa <i>et al.</i> , 2012	20 items	Expectations and personal tools to face the disease, beliefs about the treatment and perceived effects of the treatment	Construct	Cronbach's alpha 0.96	15-20 minutes
Amorim <i>et al.</i> , 2015	38 items	38 items	Content, criterion, construct	Cronbach's alpha 0.829	Not specified

Un questionnaire efficace qui prétend mesurer l'adhésion à un traitement médicamenteux doit révéler des informations claires et précises à partir de chaque réponse des patients. Selon cette revue, les méthodes les mieux validées sont l'Adherence Determinants Questionnaire (ADQ), et l'Oral Chemotherapy Adherence scale (OCAS). Ces échelles sont fiables, appropriées, et sont adaptées à tous les contextes culturels ⁽¹¹⁾.

L'ADQ est un questionnaire de 38 items, avec des réponses sous forme d'une échelle de Lickert.

L'OCAS est aussi un questionnaire basé sur l'échelle de Lickert. Il est composé de 19 affirmations.

L'échelle de Lickert est une échelle fonctionnant de la manière suivante : une affirmation est dite, et le patient a 5 choix de réponses, de « totalement d'accord » à « pas d'accord du tout ».

Devant une absence de consensus pour élaborer un test de référence pour mesurer l'adhésion aux CTVO chez les patients en hématologie, notamment les patients à faible alphabétisation, et un manque d'informations sur les myélomes multiples causé par l'apparition récente des thérapies dans cette hémopathie, les rédacteurs de cette étude ont élaboré une enquête (questionnaire « Adherence Starts with Knowledge Survey[®] » (ASK-12). Ce questionnaire est adapté et pertinent pour les personnes à alphabétisation limitée. Il permet d'obtenir un retour sur les défis de l'adhésion médicamenteuse pendant les consultations. Le but est d'explorer les comportements d'adhésion, les croyances vis-à-vis de la thérapie, les freins et barrières à l'adhésion chez des patients souffrants de myélome multiple (MM) et de leucémie myéloïde chronique (LMC). Le premier objectif dans cette

étude est d'identifier les comportements et freins à l'adhésion aux chimiothérapies chez des adultes traités en hématologie dans 2 hôpitaux ambulatoires publics ruraux, grâce à un questionnaire ASK-12 en 2 temps chez principalement des femmes noires atteintes de myélome multiple. L'échantillon sélectionné pour effectuer l'enquête est une population noire vivant en milieu rural, d'âge moyen de 59,4 ans.

Une corrélation significative a été mise en évidence entre un score de mauvaise adhérence chez les patients atteints d'un MM et des oublis et inconvénients à la prise de traitement. Une évolution des idées et croyances sur le traitement a été observée : cette corrélation est positive chez les personnes traitées pour un MM, négative pour ceux traités pour une LMC. Le coût des soins n'est pas considéré comme un frein pour les patients dans cette étude, et la promotion des stratégies de rappel de prise de médicaments améliore l'adhésion. Les points de progrès concernent l'amélioration de la relation professionnel-patient, et la prise de décision éclairée du patient ⁽²⁾.

Une analyse a décrit la charge que représentent les symptômes, les croyances concernant l'autogestion des effets indésirables, et l'adhésion rapportée par les patients. Cette analyse a été effectuée via l'outil PROM, mesure directe de l'expérience du patient, du Michigan Oncology quality Consortium, composé de collaborateurs désirant améliorer la qualité de la prise en charge oncologique au Michigan. Cet outil vise également à combler les lacunes de données dans les dossiers médicaux des patients. L'enquête ici a été réalisée chez des patients traités par capécitabine, témozolomide, erlotinib, palbociclib, ibrutinib (ITK, antimétaboliques, agents alkylants).

Les PROM offrent l'opportunité de capturer précisément les symptômes, leur sévérité, et l'adhésion thérapeutique aux chimiothérapies par voie orale. Ce questionnaire fournit aux oncologues un moyen d'évaluation du patient sur leur autogestion, l'identification des symptômes, l'adhésion, ce qui peut induire une potentielle intervention. L'utilisation constante d'un outil PROM pour évaluer et se prononcer sur les résultats du patient peut être bénéfique, spécifiquement dans le domaine de la chimiothérapie par voie orale ⁽⁹⁾.

Cet outil présente des limites : Une communication avec le professionnel et le patient est nécessaire pour s'unifier sur la signification des symptômes et les clarifier, mettre les

symptômes dans leur contexte, prévoir des visites. Évidemment, une personne mal informée sur les effets indésirables peut fausser les résultats du questionnaire.

Une évaluation de l'exactitude des différents dispositifs commercialisés dans le but de surveiller et améliorer l'adhésion a été effectuée, afin de sélectionner le dispositif le plus optimal basé selon les besoins et les objectifs. Un schéma d'utilisation a été créé pour chaque dispositif, et l'adhésion a été mesurée selon le respect de ce schéma (adhésion, non-adhésion par doses additionnelles, non-adhésion par oubli de doses). D'autres informations ont été recueillies dans les données disponibles publiées (données transmises, rappels, notifications...)

L'analyse a révélé que le meilleur dispositif dépendait de la population (schéma thérapeutique, taille et nombre de comprimé, préférences du patient).

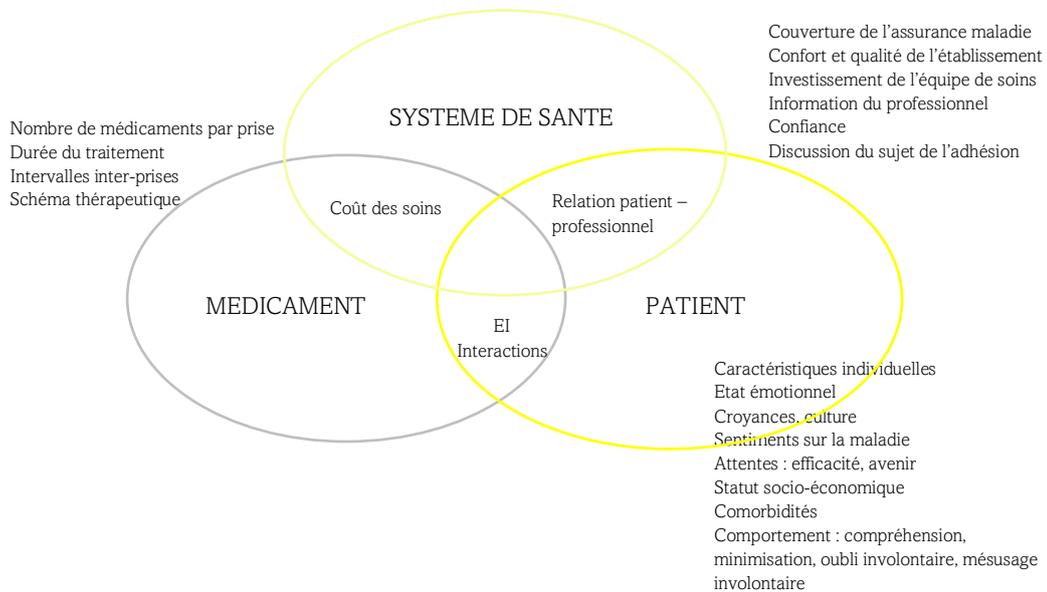
Le choix d'un dispositif en accord avec les caractéristiques du patient peut augmenter l'acceptation et la compréhension du traitement. Tous les dispositifs existants n'ont pas été testés, mais il est possible de se faire une idée grâce à cette revue ⁽¹⁰⁾.

D'autres méthodes de mesures existent : la mesure des délivrances, le ratio entre le nombre de jours de traitement prescrit et le nombre de jours où le médicament a été réellement pris (MPR : medical possession ratio) les entretiens avec le patient ou la famille, des questionnaires... Toutes ces méthodes ont des avantages comme des inconvénients. Une des solutions possibles pour éviter les biais serait d'associer au moins deux procédés de mesure.

V. Les facteurs influençant l'adhésion thérapeutique.

La non-adhésion est liée à plusieurs variables : le patient, le médicament, le système de soins. Ces trois éléments sont étroitement liés.

Figure 2. Les éléments influençant l'adhésion thérapeutique



1. Les facteurs liés au patient

Les caractéristiques individuelles participent à la capacité de se traiter chez les patients atteints de cancer, et peuvent exercer une influence, positive ou négative, sur leur adhésion. L'âge, le sexe, l'IMC, l'ethnie et d'autres propriétés ont été largement analysées et critiquées dans la littérature. La charge représentée par le cancer, les morbidités associées, la vision de leur pathologie, l'autonomie que représentent les chimiothérapies orales et qui entraîne de ce fait une plus grande responsabilité sont des éléments à prendre en compte dans l'estimation de l'adhésion d'un patient.

Cette responsabilité peut représenter un poids pour certains : le poids du traitement a été défini dans une étude comme la combinaison de la charge du patient, de sa perception de celle-ci et de la maladie⁽¹³⁾.

Un lien a été établi entre les croyances et convictions, le contexte et les relations familiales, le soutien de l'entourage, les capacités, l'estime de soi, et la non-adhésion⁽²⁰⁾.

a) Âge

L'âge peut être considéré pour certains comme un frein à l'adhésion. En effet, certains cancers et surtout les hémopathies malignes touchent particulièrement la population âgée et juvénile. Les personnes âgées touchées peuvent avoir des problèmes cognitifs entre autres empêchant la bonne adhésion. Les jeunes enfants, eux, ne peuvent pas se traiter seuls : un suivi rapproché et un accompagnement de la famille est nécessaire pour que les thérapies soient comprises, intégrées et bien administrées.

Les études se concentrent sur les populations les plus touchées par les cancers, soit les personnes âgées, ou les femmes lorsque le sujet concerne par exemple les cancers du sein. Les personnes âgées, au moment du diagnostic et de l'annonce, tendent à penser aux comorbidités, à la qualité de vie et à l'espérance de vie. Il a été démontré que les patients plus âgés avec des comorbidités ont une adhésion moins bonne ⁽¹⁴⁾.

Cependant selon d'autres études, l'âge avancé n'est pas forcément un facteur de risque de non-adhésion mais le fait que ces personnes soient polymédiquées, qu'elles aient un régime médicamenteux complexe et plusieurs médecins, peut influencer cette adhésion. De plus, la baisse de cognition, de l'acuité visuelle et auditive, de la mémoire et des capacités physiques sont des caractères qui influencent l'adhésion aux thérapies.

Plusieurs études dans le cadre des hormonothérapies ont pointé les patients de plus de 60 ans et de moins de 39 ans comme étant ceux les plus à risque de ne pas être persistant dans leur traitement ⁽¹⁵⁾.

Dans la tranche des enfants, adolescents et jeunes adultes, l'adhésion thérapeutique tend à la baisse avec l'âge : elle est plus importante chez les 0-5 ans, puis diminue chez les 12-17 ans, et les 18-21 ans. ⁽¹²⁾

Concernant les plus jeunes, une chimiothérapie représente une assiduité, une régularité, une conscience vis-à-vis de la thérapie qui n'est pas forcément développée, et ce notamment chez des jeunes enfants. Aussi l'enfant peut tout simplement refuser les soins, ne pas comprendre, et c'est là qu'il est important d'impliquer l'équipe de soins tout comme la famille et tout aidant. Une annonce telle chez un enfant est déjà un choc pour la famille, un suivi et un soutien particulier est à mettre en place pour apprendre à l'enfant et aux parents

à

s'adapter.

Une partie entière sera consacrée aux plus jeunes patients plus loin.

b) Sexe

L'adhésion en fonction du sexe est un élément assez complexe. Certaines études mettent en avant une différence homme/femme quant à l'adhésion aux traitements, tant d'un côté de l'autre.

D'un côté les femmes seraient plus à risque d'interrompre leur traitement. Elles auraient en moyenne plus d'effets indésirables, ce qui pourrait augmenter la charge d'efforts à fournir et expliquer ces interruptions plus fréquentes chez les femmes dans cette étude, mais ces informations sont à approfondir ⁽¹³⁾.

Dans le cadre des hormonothérapies, les jeunes femmes ont tendance à penser à la fertilité lorsqu'elles songent à être traitées avec des modulateurs des récepteurs oestrogéniques ⁽¹⁵⁾. De l'autre côté, les femmes seraient plus observantes que les hommes étant donné leur régularité, le fait qu'elles oublient moins, qu'elles pensent à l'avenir, qu'elles se projettent. Une autre étude dirigée chez des patients traités par chimiothérapie orale et ayant des comorbidités n'a pas établi de lien entre d'un côté le sexe, le statut matrimonial, le niveau d'emploi, le type d'assurance, les coûts liés aux soins, et d'un autre côté les interruptions de traitements.

Ces résultats variables peuvent s'expliquer par les caractères intrinsèques de l'individu, et pas en tant qu'homme ou que femme. Un homme peut avoir des effets indésirables plus importants qu'une femme, comme une femme peut être moins consciencieuse vis-à-vis de son traitement qu'un homme.

c) Type de cancer

Le type de cancer peut influencer sur l'adhésion, dans le sens où les effets du cancer, son stade, la présence ou non de métastases, la localisation joue sur le ressenti du patient et sa capacité à adhérer au traitement. Un patient pourra mieux adhérer au traitement d'un cancer solide non métastasé et décelé précocement, qu'à un traitement lourd d'une hémopathie maligne, ou d'une hormonothérapie qui fatigue énormément le patient. Aucune étude n'a été dirigée sur ce sujet.

La nature du cancer et ses symptômes encouragent ou non le patient à continuer le traitement ⁽²¹⁾.

d) Caractères individuels et comportementaux

Le fait de vouloir se traiter constitue un facteur favorisant l'adhésion thérapeutique. L'adoption d'un avis favorable aux médicaments, le fait d'avoir des buts et des projets, l'accompagnement par une équipe de soins qui apporte un suivi et qui convient à un patient peut lui déclencher une envie de se traiter ou accentuer cette envie.



L'annonce du diagnostic est un stress, et la compassion de chacun permet de comprendre la situation et user des bons outils pour améliorer l'adhésion au traitement. Beaucoup d'études ont démontré que la bonne santé mentale et la résilience face au stress de situations vécues pendant le parcours de soins favorisent la bonne adhésion ⁽²¹⁾.

Des comportements peuvent freiner à l'observance dès le début de la thérapie : le patient peut ne pas se rendre à la pharmacie chercher ses médicaments, il peut également se faire délivrer les médicaments, mais le prendre d'une manière inappropriée. Cette non-adhésion peut être intentionnelle ou non-intentionnelle. Certaines personnes vont penser que la thérapie est inutile, ne se sentiront pas capable de faire face à une thérapie lourde de conséquences, vont se décourager devant un temps de traitement long qui peut durer des dizaines d'années voire toute la vie, essayer tout type de thérapies alternatives avant de faire une chimiothérapie, car dans l'inconscient collectif la chimiothérapie représente les nausées, les visites répétitives en hôpital, la perte de cheveux, la fatigue, l'affaiblissement... Ces effets indésirables sont en effets présents et peuvent faire peur au patient dès l'annonce du diagnostic. D'où l'importance d'accompagner les patients dans cette épreuve, autant dans la gestion de la thérapie dans son ensemble mais dans l'apport d'un soutien émotionnel, par l'équipe de soins et par les proches, pour améliorer la qualité de vie.

e) Connaissances en santé

La compréhension du traitement, les connaissances en santé sont également des éléments affectant l'adhésion : Une forte corrélation a été mise en évidence entre d'une part, les

faibles connaissances en santé, les conceptions et aprioris, et d'autre part la mauvaise adhésion autoévaluée dans une étude effectuée chez des patients turcs recevant une chimiothérapie orale ⁽¹⁶⁾. Cette compréhension des objectifs de santé constitue une barrière importante à la bonne adhésion médicamenteuse. D'autant plus que certains patients peuvent ne pas adhérer au traitement de manière non-intentionnelle : ils pensent bien faire. Ceci a été mis en évidence dans une étude confrontant le point de vue des patients via une auto-évaluation, et celui des professionnels avec un questionnaire.

Évidemment la méconnaissance des chimiothérapies par voie orale et tout ce qui l'entoure va affecter l'adhésion : un patient non informé sur sa maladie aura plus de mal à s'approprier et à vivre avec sa maladie qu'un patient éduqué. Ici le travail de l'équipe de soins est primordial car cette éducation lui permettra de mieux appréhender, gérer et être à l'aise avec sa maladie.

La littératie en santé est définie selon l'OMS comme " les caractéristiques personnelles et les ressources sociales nécessaires des individus et des communautés afin d'accéder, comprendre, évaluer et utiliser l'information et les services pour prendre des décisions en santé". La littératie en santé comprend la motivation, les moyens et les compétences des patients à assimiler les informations et à reproduire les recommandations de l'équipe de soins. C'est un concept qui influe sur l'adhésion car les patients avec un haut niveau de compréhension tendent à avoir des schémas de traitement plus complexes et prendre plusieurs classes de médicaments anticancéreux. Ils ont assimilé et comprennent les modalités de prise car ce sont souvent ceux qui ont été diagnostiqués depuis longtemps et donc connaissent la pathologie chronique pour laquelle ils sont suivis ⁽¹⁴⁾.

Les facteurs socio-économiques et démographiques, les croyances, le niveau d'éducation, la confiance vis-à-vis du traitement peut influencer sur l'adhésion thérapeutique.

f) Statut socio-économique

Les personnes à bas statut socio-économique ont un plus grand risque de non-adhésion ⁽¹⁴⁾. Une corrélation est mise en évidence entre le niveau d'éducation et l'adhésion. Une personne illettrée ne pourra pas lire les notices et les instructions de traitement, ce qui diminuera drastiquement son observance. Si elle ne parle pas la langue, les efforts des équipes de soins seront dupliqués pour faire comprendre au patient les modalités de soins. Les patients avec un plus haut niveau d'éducation se sont révélés avoir une meilleure

compréhension du processus de traitement et ont eu plus de capacité de prendre des décisions, de mieux comprendre l'importance et les enjeux de l'adhésion aux traitements anticancéreux⁽²¹⁾.

Un lien direct est établi entre la mauvaise adhésion et le faible support social perçu. Une personne aux faibles revenus aura plus de difficultés pour se traiter, et devra faire un choix car le prix de la thérapie prendra le dessus sur d'autres éléments du budget du patient. Certains patients doivent dépenser jusqu'à un tiers de leur revenu pour leurs soins⁽¹⁴⁾. Le coût élevé des soins est couvert en France par l'assurance maladie et les complémentaires santé, mais le système différent notamment en Amérique creuse un écart plus grand chez les populations les plus précaires. Des aides sont disponibles, mais des critères d'inclusion mettent à l'écart certains. Ce point sera vu plus en détail plus loin.

g) Caractères démographiques

Les patients isolés démographiquement, ou habitant dans des zones peu desservies sont plus à risque de mauvaise adhésion, dans le sens où le fait de vivre dans une zone éloignée avec peu de commodités les empêche d'accéder aux thérapies par rapport aux personnes habitant à proximité des hôpitaux et de pharmacies. Plusieurs études mettent en évidence ce lien entre l'adhésion et la zone d'habitation : des problèmes d'approvisionnement peuvent survenir chez les personnes vivant dans des zones isolées, peu desservies, tant pour la livraison de médicaments que pour le fait de se rendre dans un lieu de soins. Cette variable est liée au statut économique.

h) « Financial toxicity »

C'est là qu'entre en jeu le concept de « financial toxicity » : ce terme décrit les difficultés qu'un patient atteint de cancer a par rapport au coût des soins. Les termes de toxicité financière et de détresse financière sont utilisés pour décrire comment les dépenses de soins directes peuvent ajouter une charge supplémentaire au fardeau qu'est le cancer. Ces charges sont souvent plus élevées que ce que les patients pensent et celles-ci deviennent un stress permanent⁽¹⁸⁾.

Nous parlerons de cet aspect plus en détail en passant en revue l'aspect financier des thérapies anticancéreuses.

La barrière de la langue et l'analphabétisation peut induire une non-compréhension, des confusions des modalités de traitement, de la prise en charge, et entraîner une non-adhésion qui ne sera pas intentionnelle ⁽¹⁴⁾.

i) Culture, croyances

Plusieurs études centrées sur des populations aux caractères culturels différents du pays organisateur de l'étude (Indiens, Chinois) ont mis en évidence une différence d'adhésion et ont émis l'hypothèse selon laquelle la culture influencerait l'adhésion ⁽¹⁴⁾. Des patients peuvent avoir une connaissance plus importante en médecines traditionnelles, ou ne pas faire confiance aux thérapies occidentales. Les croyances religieuses et culturelles peuvent ainsi impacter l'adhésion au traitement : Certains patients ont une mauvaise perception des médicaments, des inquiétudes à propos des risques encourus, de l'efficacité, des effets indésirables, ce qui peut intervenir négativement dans l'adhésion. Les patients dubitatifs de la nécessité de leur traitement vont diminuer les doses, manquer des prises, interrompre temporairement ou définitivement leur traitement ⁽⁷⁾⁽¹⁷⁾.

j) Ethnies

Le sujet des populations migrantes et des minorités ethniques est peu abordé dans la littérature scientifique, si ce n'est pour les pointer du doigt comme facteur influant négativement sur l'adhésion thérapeutique. Ces populations sont, de plus, sous-représentées dans la plupart des publications. Une étude s'est centrée sur l'adhésion de cette population dans le cadre d'hémopathies malignes, cette population a été identifiée comme la plus vulnérable quant aux problématiques de santé et ayant une moins bonne évolution de leur cancer, notamment car ils se confrontent à de nombreux obstacles dans leur parcours de soins. L'accès aux soins y est plus difficile, les différences de cultures peuvent les amener à ne pas penser qu'un traitement soit nécessaire, un effort supplémentaire est primordial pour les informer sur les thérapies anticancéreuses. Même chez les moins de 21 ans, il a été souligné que les populations autres que noires américaines, hispaniques, et asiatiques sont plus adhérentes que ces populations ⁽¹²⁾. La conséquence directe est que ces patients ont une moins bonne survie globale, ce qui a été démontré : un lien a été établi entre l'ethnicité et le statut socio-économique d'une part, et d'autre part la survie d'AJAs atteints d'un lymphome de Hodgkin ⁽²²⁾ Une discrimination institutionnelle peut être observée, dans le sens où différentes ethnies peuvent être traitées d'une manière

différente, ce qui altère la confiance des personnes racisées vis-à-vis du système de santé et retarde le diagnostic, l'initiation du traitement, la survie.

Une étude a permis d'expliquer partiellement les différences d'adhésion selon les ethnies par les différences de revenu, nous en reparlerons dans l'aspect financier des traitements.

k) Abandon, support émotionnel

Le support émotionnel est un critère à prendre en compte dans ces situations. Une meilleure adhésion est associée au soutien social des patients ⁽¹⁷⁾. Les cancers sont des pathologies lourdes, qui affaiblissent physiquement le patient. Mais cela représente également une épreuve à surmonter, dès l'annonce.

C'est pourquoi le soutien des soignants, de la famille, des amis, de l'entourage est essentiel, afin que le patient ne se sente pas seul et abandonné. Des personnes peuvent penser qu'ils vivent seuls dans la maladie et peuvent s'isoler par rapport aux proches, aux loisirs... et perdre la motivation de se traiter, à tout moment de la maladie : à l'annonce, pendant la thérapie, en cas de rechute...



Le soutien des proches est un pilier pour combattre ces pathologies, ainsi que les associations de patients, pour discuter de la maladie entre personnes qui le vivent, ce qui permet de partager l'expérience de chacun avec la maladie et trouver des solutions à certaines interrogations. Le soutien de l'équipe de soins aide également, il permet au patient de ressentir qu'il est entre de bonnes mains ⁽¹⁹⁾. Nous verrons cet aspect plus en détails lorsque nous aborderons le sujet des soins de support.

Ceci démontre l'importance d'éduquer le patient dans sa pathologie, lui délivrer des compétences d'autosoins, un savoir-faire et un savoir être vis-à-vis de son cancer.

2. Les facteurs liés au traitement

a) Les effets indésirables

Les effets indésirables sont comptés parmi les causes les plus souvent citées affectant l'adhésion thérapeutique. Beaucoup de traitements anticancéreux sont cytotoxiques, ou ciblent des mécanismes particuliers, mais tuent autant les cellules tumorales que les cellules saines. De ce fait, des effets secondaires sont communs à beaucoup de thérapies : fatigue,

diarrhées, neutropénies, toxicité des phanères... Ces effets représentent un frein important à l'adhésion thérapeutique, car le patient peut avoir l'impression de ne pas aller mieux malgré ses traitements.

Les effets indésirables les plus cités sont : la fatigue, les nausées et vomissements, les diarrhées, le syndrome pieds-mains, l'anxiété.

La Capécitabine, molécule largement utilisée dans les cancers du sein, colorectal, et autres cancers gastro-intestinaux, a été étudiée, ainsi que ses effets indésirables et son lien avec l'adhésion des patients. L'adhésion est souvent forte (de 73,3 à 97,6%). Même si la majorité des patients considèrent cette thérapie comme nécessaire, un tiers ont des inquiétudes à propos des effets indésirables. Les diarrhées, nausées, et vomissements sont les principaux symptômes responsables d'une baisse de l'adhésion de la Capécitabine. Des études ont mis en évidence un plus haut taux d'adhésion chez les personnes ne souffrant pas de symptômes indésirables sans mesurer l'autogestion de celles-ci.

Contrairement à d'autres articles, cette étude souligne le fait que l'importante sévérité des effets indésirables et l'autogestion efficace de ceux-ci tendent à être associés à un taux d'adhésion plus élevé.

Une meilleure compréhension de la relation complexe entre l'adhésion, les effets indésirables, et leur gestion par le patient est nécessaire pour concevoir, développer des interventions ciblées et améliorer l'adhésion thérapeutique. Le but de cette étude pilote était d'explorer comment l'auto-rapport des symptômes liés aux CTVO des patients peut être associé avec l'adhésion aux CTVO, en utilisant la Capécitabine comme exemple. Les relations entre adhérence et d'autres éléments (statut socio-démographique, caractères cliniques, statut psychosocial) ont aussi été étudiées.

Contrairement aux études de la littérature, des associations ont été trouvées entre les taux d'adhérence et la sévérité des effets indésirables. Une personne prenant une dose complète peut avoir plus d'effets indésirables qu'une autre prenant une demi-dose. Ceux n'ayant pas ou ayant peu d'effets indésirables ne sont pas dérangés par ceux-ci au point d'avoir une incidence sur l'adhésion thérapeutique. Enfin, certaines personnes peuvent penser que les effets indésirables sont une preuve d'efficacité du traitement, ce qui peut les inciter à poursuivre leur traitement de manière adhérente ⁽²³⁾.

Les effets indésirables sont les principaux facteurs influençant l'adhésion aux thérapies endocrines. Ils peuvent ne pas être tolérés, entraîner des complications engageant le pronostic vital, ou altérer la qualité de vie. Une étude a mis en évidence le fait que certaines personnes arrêtent leur traitement après avoir lu l'encart des effets indésirables dans la notice, sans les avoir vécus ⁽¹⁵⁾.

Une enquête chez des patients a révélé que la plupart adhèrent au fait que l'assiduité et l'adhésion sont les clés pour vaincre la maladie, et à l'importance de la prise régulière malgré les effets indésirables qui peuvent survenir. Pour eux, la prise du médicament est nécessaire à l'efficacité du traitement ⁽¹⁹⁾. Cette même enquête qui donnait la parole aux patients a souligné le fait que ceux-ci n'ont pas été prévenus de certains effets, dont la fatigue.

En effet, une large proportion de patients va se médicurer de manière discontinue, notamment pendant le premier mois de thérapie, à cause d'effets indésirables non signalés ⁽⁹⁾.

b) Fatigue

La fatigue est un élément difficile à surmonter, car c'est un symptôme qui apparaît pendant le traitement, il est également lié au cancer, et il persiste après le traitement. La fatigue interfère avec leur vie sociale, leurs habitudes de vie, leurs activités, leur temps libre. Ce manque d'énergie a un impact considérable sur la qualité de vie ⁽¹⁹⁾.



c) Diarrhées

La diarrhée est un effet indésirable spécifique souvent rapporté par les patients. Selon certains articles, aucun lien n'a été établi entre la sévérité de la diarrhée et le taux d'adhésion, tandis que d'autres mettent un lien en évidence ⁽²³⁾. Des patients dont les doses ont été réduites pendant une période de 6 semaines tendent à avoir un taux d'adhésion plus bas que ceux n'ayant pas subi de diminution de doses. Cela peut être expliqué par le fait que la diminution de doses est souvent consécutive à une sévérité des effets indésirables ressentis, effets exerçant une influence sur l'adhésion. Mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

d) Nausées, vomissements

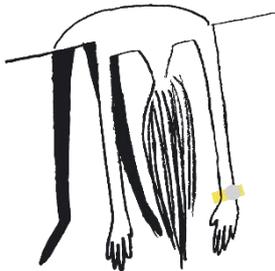
Les nausées sont aussi souvent citées dans les principaux effets indésirables par les patients ^{(13) (23) (24)}. Beaucoup de thérapies augmentent considérablement la sensibilité olfactive et gustative des patients qui ne peuvent plus supporter certaines odeurs, ce qui est contraignant au quotidien.

e) Syndrome mains-pieds, toxicité des phanères.

Le syndrome mains-pieds est un autre effet contribuant à la diminution de dose de Capécitabine voire à une interruption de traitement ⁽²³⁾. Ce syndrome entraîne des rougeurs, des ampoules, une sécheresse et une fragilité des paumes des mains et des pieds. Les ongles et les cheveux fragilisés, qui peuvent jusqu'à tomber, sont aussi des symptômes contraignants qui, de plus, détériorent l'image de soi chez certains.

f) Durée du traitement

La durée du traitement anticancéreux est longue : elle se compte en années, voire dizaines d'années lorsque le traitement n'est pas à vie, et souvent les thérapies sont modifiées pour diverses raisons au fil du temps. L'adhésion diminue au fil des années, une perte de motivation est parfois observée par découragement. La majorité des patients a décrit une



longue durée de traitement (en années, avec en moyenne 6 années de traitement, et des traitements qui changent au fil des années ⁽¹⁹⁾).

Dans le cas des hormonothérapies, la deuxième et troisième année de traitement semble être le moment où les femmes traitées sont le plus à même d'interrompre leur traitement par Tamoxifène, L'abandon se trouve entre la première et la seconde année pour les inhibiteurs de l'aromatase. C'est à ce moment que l'attention et la conscience de l'importance du traitement des patientes est au plus bas. Leur confiance au traitement diminue également. Un lien peut être établi avec le fait que les rechutes apparaissent à ce même moment.

La persistance et la compliance aux thérapies endocrines se révèlent être sous-optimales malgré le bénéfice prouvé de ces thérapies ⁽¹⁵⁾.

g) Qualité de vie

La qualité de vie est un vaste concept comprenant plusieurs aspects : le bien-être physique, social, émotionnel et fonctionnel. Une association significative entre la fatigue d'une part, et la dépression, l'anxiété et l'altération de la qualité de vie a été mise en évidence dans une étude visant à fournir des données sur la fatigue vécue par les patients traités par chimiothérapie par voie orale. Ces deux variables sont liées dans les deux sens, ce qui crée un cercle vicieux dans lequel le patient s'engouffre : l'effet néfaste pour l'adhésion est le fait que ces symptômes peuvent nécessiter des thérapies supplémentaires de support, et que l'état psychologique du patient peut l'amener à stopper temporairement ou définitivement sa thérapie ⁽²⁵⁾.

De plus, les cancers en eux-mêmes induisent des symptômes réduisant la qualité de vie : la douleur, la fatigue, les insomnies, l'anxiété... Ce sont des symptômes qui, en plus, peuvent persister malgré la rémission.

Une étude a été élaborée dans le but d'identifier les facteurs de l'adhésion thérapeutique et la qualité de vie pour mieux comprendre et décrire les besoins des patients traités, en sachant que la non-adhésion peut être associée à des symptômes physiques et psychologiques, et à une dégradation de la qualité de vie. Un lien a été établi entre l'altération de la qualité de vie d'une part, et d'autre part les symptômes liés au cancer et au traitement.

Les symptômes évoqués chez les personnes ayant interrompu leur traitement selon un article qui s'est concentré sur les interruptions de traitement chez des patients traités sont la fatigue, l'anémie, les troubles hématologiques, un syndrome pseudo-grippal, des nausées et vomissements, des rashes cutanés, le syndrome mains-pieds. D'autres éléments entrent en compte : des crampes, des difficultés à marcher. Ces symptômes ont un effet considérable sur la qualité de vie, les activités, le temps libre, les tâches quotidiennes, et ne peuvent plus les gérer.

Un rapport dont le but était de décrire entre autres la charge que représente la charge de symptômes via l'outil PROM, outil mesurant directement l'expérience du patient, a relevé les résultats suivants : Au moins 1 symptôme ressenti comme sévère a été relevé dans 46% des PROM, 15% en ont 4 ou plus. 71% ont au moins un symptôme considéré comme

modéré à sévère, 33% 4 ou plus. La fatigue est le symptôme causant le plus de dégâts (83%), suivi par l'anxiété (50%). 101 symptômes gênants sont rapportés dans 71% des PROMs. Parmi eux, les symptômes gastro-intestinaux sont ceux les plus rapportés, suivi des complications dermatologiques et de la fatigue.

h) Charge mentale, poids du traitement

Le poids du traitement peut être défini comme la combinaison de la charge du patient, et de sa perception de la maladie et de cette charge. Très peu d'études ont été dirigées sur le poids des thérapies anticancéreuses.

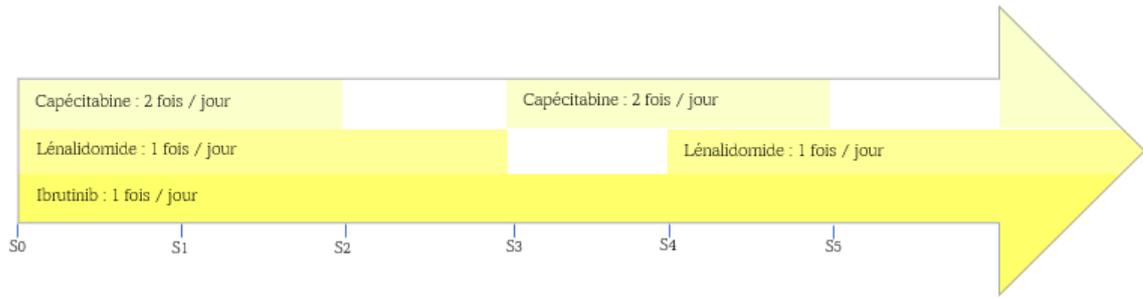
Le cancer dans sa globalité représente un fardeau que le patient a à porter. Cette charge a été mesurée dans une étude, sur un suivi pendant 12 semaines d'un échantillon de patients traités par chimiothérapie par voie orale, par le nombre de jours d'interaction entre le patient et la structure de soins, et le type d'interaction. Cette charge mentale a été prouvée chez les personnes avec des comorbidités (plus de 3 pathologies), et représente le fardeau des effets indésirables et des symptômes liés au cancer, des hospitalisations et des coûts supplémentaires. ⁽¹³⁾

Assimiler ce concept permet de comprendre la gestion du traitement, de la charge mentale et de la charge de travail du malade vis-à-vis de sa pathologie.

i) Schéma thérapeutique

Les schémas de prise de chimiothérapie sont nombreux et différents d'une molécule à l'autre. Certains schémas sont composés de cures où les prises ne sont pas journalières et peuvent conduire à une sur ou sous-consommation ⁽³⁾. En effet certaines thérapies consistent à prendre un médicament pendant un mois puis faire une pause de deux semaines par exemple.

Figure 3. Différents schémas de traitement anticancéreux



Aussi, le cas de thérapies par étapes consiste une barrière à l'adhésion, car ce schéma ajoute un délai au moment d'efficacité optimale du traitement, le patient doit quand même gérer les effets indésirables liés au traitement, et doit tenir compte que ce premier schéma thérapeutique sera probablement inefficace ⁽¹⁸⁾. Le terme de thérapie par étape sera expliqué plus tard, dans le point médico-économie.

j) Régimes

La prise de médicaments implique parfois le suivi d'un régime particulier. Dans le cadre des cancers, des nausées et vomissements peuvent être provoqués par une odeur, et implique d'adapter son alimentation en fonction de ces symptômes, voire de changer son régime alimentaire. De plus, les cancers épuisent et font perdre du poids. Il est donc important de prévenir le risque de dénutrition. Le terme « régime » ici signifie une adaptation de l'alimentation, sans objectif de perte de poids. Ce type de régime est fortement déconseillé chez les patients atteints d'un cancer.

k) Polymédication

On pourrait penser que l'adhésion est moindre car il faut gérer la chimiothérapie en plus des autres traitements, mais le savoir-faire et le savoir-être du patient peut être un avantage : le fait de gérer et d'être à l'aise avec plusieurs thérapies permettra au patient d'assimiler plus vite la gestion de la chimiothérapie. Cependant il peut juger ce traitement comme le traitement de trop, estimer que les autres étaient moins contraignants. Ceci peut faire diminuer sa motivation. Effectivement, certains patients ont déclaré prendre jusqu'à 15 médicaments par jour ⁽¹⁹⁾. Les patients polymédiqués avant l'apparition d'un cancer peuvent être dépassés par la quantité de médicaments à prendre, et reléguer à un niveau

inférieur la thérapie anticancéreuse. Les patients avec des comorbidités peuvent avoir du mal à gérer les multiples prescriptions provenant du médecin généraliste, l'oncologue, le cardiologue...

Il faut aussi penser aux chimiothérapies mixtes : un patient traité par chimiothérapie par voie orale et intraveineuse tend à être plus adhérent du fait des visites plus fréquentes dans les établissements de santé, ce qui permet un suivi rapproché plus simple. Cela permet également au patient de poser des questions s'il en a, et permet aux soignants de procéder à des vérifications. Les sujets ayant des thérapies combinées (chirurgie, radiothérapie, autres chimiothérapies) nécessitant des instructions et précautions différentes, ajoute une charge supplémentaire au patient qui peut perdre l'envie et la motivation de se soigner.

3. Les facteurs liés au système de soins

a) Soins de support

Les soins de support sont des soins importants dans la prise en charge d'un cancer, pendant et après la maladie : ils permettent d'apporter la meilleure qualité de vie possible aux patients, en prenant en charge la personne dans sa globalité, et répond également aux besoins de l'entourage. Les soins de support comprennent la gestion des effets indésirables, la prise en charge de la douleur, la fatigue, l'activité physique adaptée, les recommandations nutritionnelles et les mesures hygiéno-diététiques, le soutien émotionnel et psychologique, l'accompagnement dans l'estime de soi, le bien-être sexuel...

Ces soins s'ajoutent au traitement médicamenteux et nécessitent l'intervention de plusieurs professionnels de santé, la sollicitation de personnel et de moyens. Toutes les structures ne peuvent pas avoir toutes les ressources nécessaires pour une telle organisation. Le rapport logique entre l'adhésion et les soins de support est le suivant : ceux-ci amènent à soulager le patient, autant physiquement et psychiquement par rapport au poids de sa maladie, à ce qu'il comprenne aussi le traitement, à ce qu'il connaisse les effets autant du cancer que du traitement, qu'il les reconnaisse et qu'il les gère. Ces soins peuvent considérablement améliorer l'adhésion du patient.

Très peu d'études se sont centrées sur le lien entre l'adhésion aux traitements et les soins de support.

Une étude récemment dirigée a souligné le fait que l'adhésion aux chimiothérapies est plus importante que celle aux soins de support, et souligne l'importance de l'action combinée du pharmacien, du médecin et du patient dans les soins de support pour améliorer la qualité de vie tout en procurant des efforts dans la quête d'une adhésion optimale ⁽³⁰⁾. Chez les adolescents et jeunes adultes également, l'adhésion est plus basse pour les soins de support que pour les chimiothérapies ⁽³²⁾.

Les soins de support peuvent en effet constituer un obstacle à l'adhésion car ils représentent des soins, des moyens et du personnel supplémentaires pour aider les patients. D'un côté, le patient peut en avoir assez et ne pas être motivé face à cet ajout de soins, d'un autre côté ces soins représentent une sollicitation et une implication plus importante du personnel soignant qui ne peut peut-être pas le gérer.

b) Diagnostic

Le moment de découverte et le stade du cancer peut jouer sur l'adhésion : l'annonce d'un cancer à un stade avancé, un mauvais pronostic, l'annonce d'un traitement à vie destiné à limiter l'évolution peut démotiver le patient et le laisser penser que tout est perdu. Le rôle du professionnel de santé dans l'accompagnement se joue dès l'annonce.

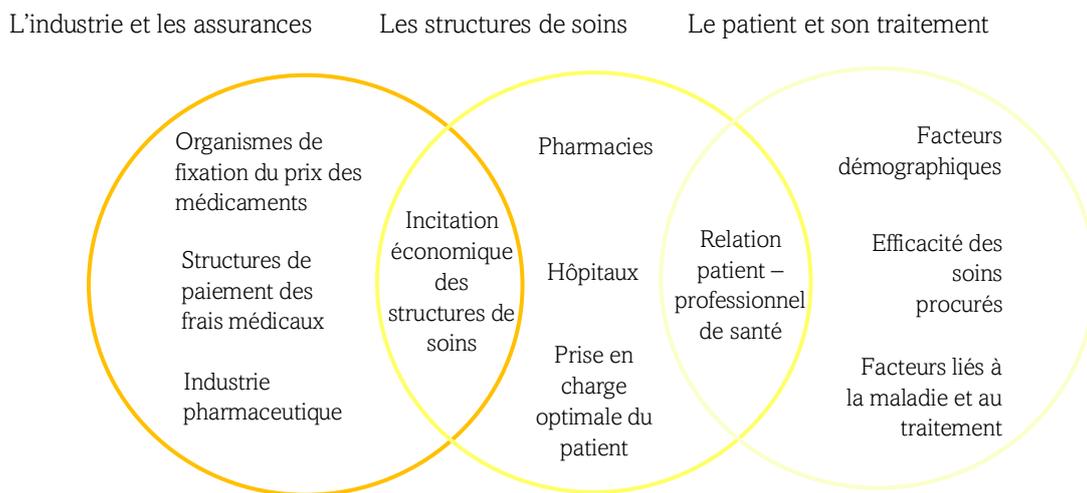
c) Point médico-économie

En France, la plupart des personnes souscrivent à une complémentaire santé, en plus du régime d'assurance maladie. De plus, les traitements anticancéreux font partie de ceux prescrits en affection longue durée (ALD), pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Cependant les Français traités règlent des frais médicaux dépendant de plusieurs facteurs : une étude effectuée par la Ligue contre le Cancer en 2013 s'appuie sur des questionnaires adressés à des patients. Afin d'évaluer les frais à la charge des patients, 47% d'entre eux ont subi un reste à charge dans l'année, qui sont pour la plupart des soins dits « de confort » (pour lutter contre la dénutrition, la toxicité de la peau et des phanères, les infections...), les prothèses, les dépassements d'honoraires...

Beaucoup d'études sont dirigées aux Etats-Unis, et le système de soins y est totalement différent : ce sont les patients qui paient la totalité des frais. Des aides sont disponibles, à condition d'y être éligible. L'adhésion au traitement et à la maladie sera faible voire inexistante pour un patient qui ne peut pas payer ses frais de santé, qui sont excessivement

conséquents pour un traitement anticancéreux. Le coût annuel des nouvelles thérapies anticancéreuses dépasse les 100 000\$⁽²⁶⁾. Le prix des médicaments aux Etats-Unis est bien plus élevé que dans le reste du monde.

Figure 4. Les variables relatives au système de santé influant sur l'adhésion thérapeutique aux chimiothérapies orales



Le coût de la non-adhésion vis-à-vis des cancers est deux fois plus important que tous les autres groupes de pathologies. 2 études ont évalué ce coût. En général, les groupes présentant les taux d'adhésion les plus faibles ont rapporté les coûts de santé les plus élevés⁽²⁷⁾.

Aux Etats-Unis, les coûts des soins sont partiellement pris en charge par des « payeurs », représentés par des organismes d'assurance. Ceux-ci vont dans un premier temps donner leur accord pour prendre en charge les ordonnances des médecins. Il existe des assurances publiques, gérées par le département fédéral de la santé, et des assurances privées. Les assurances publiques (Medicare, Medicaid) sont réservées aux personnes à faible revenu, de plus de 65 ans, ou atteintes d'un handicap, et doivent en plus vérifier d'autres critères. Les assurances privées sont les assurances des entreprises, elles prennent en charge leurs employeurs.

Premier obstacle : des conditions sont nécessaires pour avoir l'aval des compagnies d'assurance et accéder à un traitement. Il existe une liste de médicaments correspondant à une prise en charge particulière, et certains d'entre eux ont une couverture moindre que d'autres. Une étude de 2017 de l'American Society of Clinical Oncology a rapporté que

78% des structures de soins sondées ont avoué que les accords préalables aux soins, qui ont parfois de longs délais, ont fréquemment donné lieu à des abandons de traitements.

Les accords de paiement et les formules de prise en charge des traitements sont gérés par les « pharmaceutical benefit managers » (PBM). Pouvant être traduit comme des gestionnaires de soins, ces compagnies gèrent les traitements pour les assurances privées et publiques. Elles sont primordiales en oncologie car les prescriptions jouent un rôle important dans le traitement et beaucoup de cancers sont traités par voie orale. Ce sont des intermédiaires dans la chaîne d'approvisionnement en médicaments. Ces compagnies peuvent influencer sur le choix des médicaments couverts par les assurances, le montant des copaiements, et les lieux où les médicaments peuvent être délivrés ⁽²⁶⁾. Ils négocient le prix des médicaments prescrits avec les fabricants, les grossistes et les pharmacies, en fonction de la formule correspondante, le fournisseur chargé d'approvisionner, et les tarifs appliqués. L'efficacité du traitement, en revanche, ne rentre pas en compte dans le prix du médicament et son potentiel remboursement. Les remboursements dépendent des payeurs, et ces remboursements diffèrent entre le public et le privé. Par exemple, Medicare n'est pas autorisé à négocier le prix des médicaments. Les assureurs privés et les « pharmacy benefit managers » peuvent, eux, négocier des rabais.

Pour régler le reste à charge, il existe différentes aides, dont les « copay ». C'est un montant préalablement calculé et fixé dans un contrat d'assurance, que le patient se doit de régler. Le reste est pris en charge par l'organisme d'assurance. Pour pouvoir avoir accès à ce « copayment », il faut régler un montant avant que le contrat d'assurance entre en vigueur. *ex : le patient paye le contrat de 2000\$, puis paye un copayment de 20\$ pour une consultation valant 100\$. L'assurance paye la différence.*

Les assureurs proposent également des stratégies de traitement telles que le « step therapy », une thérapie par étapes qui consiste à délibérément débiter un traitement par une thérapie au moindre coût qui a pour but d'échouer, avant de passer à la thérapie recommandée par les médecins, pour contrôler les dépenses et les risques des médicaments plus onéreux. Évidemment ce type de stratégie altère la relation patient – professionnel de santé, augmente les délais de traitement, retarde l'efficacité du traitement. Aussi, ce procédé ajoute des coûts supplémentaires au système de soins, en sachant que

les médicaments anticancéreux ont rarement des génériques ou des équivalents, que de probables effets secondaires apparaîtront pendant le premier traitement et d'autres seront dus à l'interruption de celui-ci. Ce mode de gestion peut ajouter un stress supplémentaire au patient. Dans certains cas, un traitement est interchangé avec un autre, moins cher pour les payeurs, mais sans raison valable ni avantageuse pour la santé du patient.

Toutes ces stratégies font partie de ce qu'on appelle du « disease management »

Très peu d'informations sont disponibles sur le lien entre les gestionnaires d'assurance thérapeutique et les objectifs de traitements anticancéreux, donc il n'existe pas de preuve d'un potentiel avantage sur ce type de gestion. Un manque de transparence persiste dans les PBM : en effet, les sources de financement sont nombreuses mais pas toutes claires, et un conflit d'intérêt existe dans le sens où des pharmacies peuvent choisir des traitements plus onéreux et mieux remboursés pour les patients, pour bénéficier d'un avantage.

Les gestionnaires de prestations pharmaceutiques sont remboursés d'un pourcentage du prix d'un médicament et peuvent participer aux dépenses élevées des CTVO de 2 manières :

- L'une est par la recommandation d'un schéma thérapeutique onéreux, ce qui augmente le montant de leur rabais.
- L'autre est par la négociation à l'assurance maladie ou à leur employeur d'un prix plus élevé de celui payé à la pharmacie pour les prescriptions, ce qui amène à des coûts plus élevés pour les patients.

La disponibilité des génériques est impliquée dans l'adhésion thérapeutique car les patients traités par des génériques ont moins d'interruption de traitement que ceux traités par des princeps, du fait du coût moins élevé des génériques. Aussi, l'absence d'équivalents génériques pour une spécialité donnée permet à des compagnies pharmaceutiques de maintenir le prix de la spécialité élevé.



Malgré l'aide des compagnies d'assurance, la part des frais de santé à payer par le patient est élevée, et la tendance est toujours à la hausse : elle a plus que doublée ces 10 dernières années et dépasse le coût des chimiothérapies par voie intraveineuse ⁽¹⁸⁾, qui sont d'ailleurs mieux remboursées. Pour Medicare, une thérapie orale anticancéreuse sera remboursée uniquement s'il n'existe pas d'alternative parentérale.

Les coûts de santé des patients traités par hormonothérapie dans le cadre du cancer de la prostate ont été détaillés dans une étude qui a également établi un lien avec l'adhésion. Le coût de ces soins représente une charge financière lourde qui peut influencer sur le moral et l'envie de se traiter, il peut inciter le patient à abandonner faute de moyens et interrompre définitivement le traitement. Les hispaniques et noirs américains ont plus de mal à payer les traitements selon l'article, donc une moindre adhésion est observée par rapport aux blancs.

La région est un facteur limitant, l'accès aux soins et aux conseillers financiers ont des effets sur l'adhésion et les dépenses. Les assurances peuvent dicter les soins d'un patient, et n'hésitent à refuser les adhésions de personnes s'ils estiment que celle-ci ne leur sera pas assez rentable : pour des personnes ayant besoin de soins à vie, ou dont les assurances doutent de leur capacité à régler régulièrement leurs factures. La population étudiée ici est une population souscrivant à Medicare. Celles-ci doivent répondre à certains critères pour y bénéficier (habiter de manière permanente aux Etats-Unis, avoir cotisé pendant au moins 10 ans). Cette assurance ne compense pas entièrement les frais. Les personnes adhérentes doivent malgré tout sortir un haut montant de leur poche pour couvrir entièrement leurs soins.

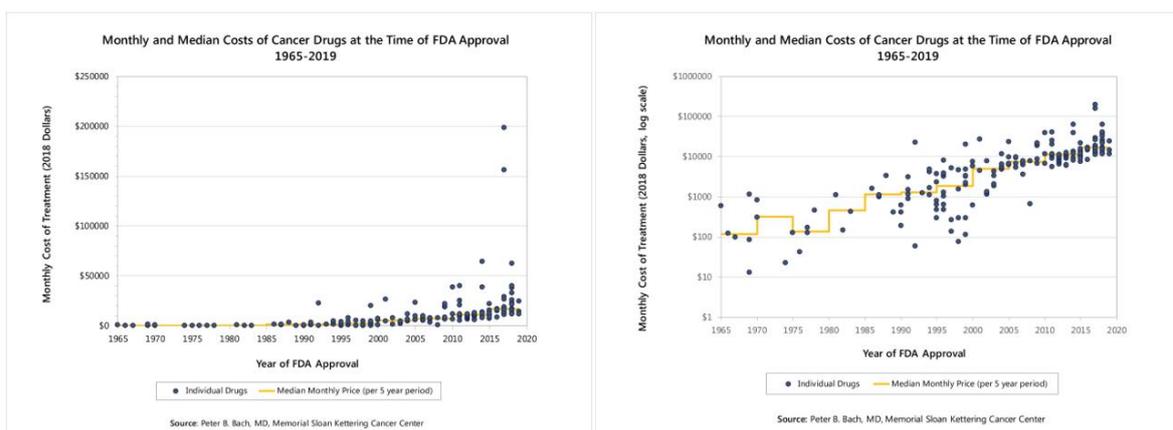
Les bénéficiaires plus âgés et ceux recevant une moindre aide ont par conséquent une moindre adhésion. De précédentes recherches ont témoigné du fait que les hispaniques et noirs bénéficiant d'une subvention pour personnes à faible revenu ont un coût de traitement moindre que les blancs, mais ceux n'ayant pas de subventions paient plus cher que les blancs. L'étude ne met pas en évidence de lien entre l'ethnie et les coûts, probablement car l'échantillon n'est pas diversifié ⁽²⁸⁾.

Une autre étude s'est concentrée sur Medicare, et plus précisément les subventions réservées aux personnes à faible revenu, le but étant d'examiner si ces subventions augmenteraient l'adhésion et diminuerait le temps d'initiation de la chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du poumon non-à petites cellules. Les précédentes études soulignaient un délai entre la prescription et l'administration des chimiothérapies, voire la non-administration des médicaments. Le coût moyen des nouvelles chimiothérapies par voie orale est de 14 000\$ par mois. Cette toxicité financière est plus lourde lorsque les schémas thérapeutiques comprennent plusieurs molécules ⁽²⁹⁾.

Ex : Le coût estimé à la charge du patient pour du Crizotinib, une thérapie ciblée dans le cancer du poumon non-à petites cellules coûtant environ 16500\$/mois en 2019 est en moyenne de 2300\$ pour les personnes sans aucune subvention, 1194\$ pour celles bénéficiant de la bourse "faible revenu" partielle, et 8,50\$ si la bourse est complète.

Les patients recevant la bourse totale prévue pour les personnes à faible revenu proposée par Medicare sont plus enclins à débiter leur traitement par rapport à celles ayant une allocation partielle ou pas d'allocation. Ces personnes particulièrement ont l'adhésion la plus faible, car elles n'ont pas assez de revenus pour payer leur traitement mais sont considérés comme en ayant assez et n'ont donc pas la subvention complète.

Figure 5. Coûts moyens mensuels par patient des chimiothérapies mises sur le marché de 1965 à 2019.



Un manque de ressources pour gérer l'accès des patients et leur adhésion aux CTVO est parfois à déplorer. Les médecins ne sont parfois pas au courant de la prise en charge d'un médicament et du reste à charge pour le patient.

La manière dont les organismes de soins négocient avec les assurances et les entreprises fournissant les CTVO contribue à la partie clinique de prescription et à l'accès et l'usage des CTVO. Les changements de modèles de paiements en hôpital entraînent un changement dans l'offre de soins, dans les coûts attribués aux assurances et aux patients.

Les aides solidaires ne se sont pas révélées être une solution pour les dépenses de soins élevées, en partie à cause des conditions de validité des assurances santé, et induiraient même un délai supplémentaire dans le parcours de soins, notamment à cause du temps pris pour accorder et appliquer ces aides. Les traitements anticancéreux sont les classes thérapeutiques les plus à même de recevoir des aides d'assurances, mais ne sont utilisées que dans 12% des cas, et lorsqu'elles sont utilisées, ne couvrent qu'environ 15% du prix de la thérapie, ce qui paraît peu lorsque les montants s'élèvent à des milliers de dollars.

Le coût de non-adhésion vis-à-vis des cancers est deux fois plus important que tous les autres groupes de pathologies. 2 études ont évalué ce coût. En général, les groupes présentant les taux d'adhésion les plus faibles ont rapporté les coûts de santé les plus élevés.

d) Communication avec l'équipe de soins

Plusieurs articles dans la littérature émettent un rapport entre la communication et l'adhésion au traitement. Dès l'annonce, une mauvaise communication peut causer des problèmes de compréhension.

D'autres études ont mis en évidence un lien entre les indicateurs d'une relation privilégiée patient-professionnel (implication du patient dans les processus de prise de décisions, le traiter comme un égal...) et l'adhésion médicamenteuse. Les données sur les chimiothérapies sont rares, et sont concentrées sur les thérapies endocrines dans le cadre des cancers du sein mais indiquent qu'une relation de confiance permet une meilleure disposition à exécuter les instructions du traitement, à s'y tenir et à y adhérer.

Des outils ont été créés pour évaluer cette communication ainsi que la satisfaction des patients, ces outils ont été vus en détail dans la partie des outils de mesure de l'adhésion ⁽⁷⁾.

Des questionnaires ont été complétés par des patients dans le cadre d'une étude sur l'adhésion à la Capécitabine. Le niveau de satisfaction élevé de la relation des patients avec leur médecin, la sensation que le médecin se consacre à l'aide et au bien-être du patient, l'accessibilité du médecin et la communication directe tend à augmenter l'adhésion au

traitement. En effet, les patients traités sont plutôt confiants à propos de la nécessité du traitement par la Capécitabine. La majorité des participants présentent des inquiétudes vis-à-vis du traitement, mais la confiance en l'équipe de soins et en le traitement dépasse les inquiétudes. Ils croient en la nécessité du traitement car il en dépend de leur santé, et savent que les bénéfices sont plus importants que les risques. La satisfaction globale est bonne, mais des informations sont manquantes selon certains patients, notamment sur les interactions avec les autres traitements, et sur leur vie sexuelle. Cet article a conclu que la satisfaction de la relation patient-médecin n'est pas un prédicteur de l'adhésion thérapeutique. Cependant la satisfaction des informations données et la confiance en le traitement sont des éléments prédictifs de la bonne adhésion. Les patients sont plus convaincus de la nécessité du traitement lorsqu'ils sont rassurés par les informations reçues par l'équipe de soins ⁽²⁷⁾.

Ici l'adhésion a été rapportée notamment avec des auto-questionnaires, un biais subjectif est donc à redouter. Une attitude empathique et compréhensive des médecins montre au patient la nécessité de bien prendre leur traitement.

Des recommandations ont été publiées pour aider à l'administration et à la gestion des chimiothérapies. Malgré l'importance du conseil au patient pour la pratique en sécurité de ses soins et pour permettre une adhésion thérapeutique optimale, un manque de données concernant le conseil au patient est à déplorer, notamment dans les dossiers médicaux. Aussi, la manière dont les oncologues transmettent leurs conseils pendant les entretiens est peu connue. Des études ont prouvé le rôle positif de la communication dans l'adhésion, mais encore une fois peu de données ont été relevées sur la façon des oncologues de conseiller pendant les consultations ⁽³⁾.

Un article portant sur la communication dans le cadre de consultations de patients atteints d'un cancer colorectal a souligné plusieurs informations. Les discussions ont été relevées avec des enregistrements audio. La recherche était centrée sur l'étendue des oncologues à apporter des informations sur le traitement (nom, but, dosage, durée de traitement, effets indésirables), et à donner des stratégies pour



gérer les effets indésirables. La façon dont les oncologues évaluent l'adhésion de leurs patients est aussi décrite. L'étude témoigne que les informations essentielles sont livrées à

la visite d'initiation du traitement, mais moins pendant les visites péri-traitement : les oncologues ne leur rappellent pas le but du traitement et la durée planifiée. Les patients n'étaient pas informés de la fréquence de traitement, du schéma thérapeutique ou du nombre de comprimés à prendre par prise ⁽³⁾.

L'évaluation des oncologues sur l'implémentation du traitement est sporadique, les discussions varient du simple fait d'évoquer un oubli à l'interrogation directe sur le comportement vis-à-vis du traitement. A chaque entrevue, la discussion portait sur au moins un effet indésirable et les moyens de le soulager, mais ces sujets n'étaient abordés que lorsque le patient énonçait la présence d'un symptôme. L'entretien portait aussi sur les moyens et le temps d'approvisionnement du traitement, mais peu sur l'aspect financier de la thérapie ⁽¹⁹⁾.

e) Point de vue du patient / du professionnel de santé

La question de l'adhésion thérapeutique prend des aspects différents selon le parti pris. Le patient, acteur principal de sa maladie et de son traitement, va avoir un regard différent par rapport au professionnel de santé, qui aura une approche technique et médicale. Une étude qualitative réalisée dans l'hôpital universitaire de San Juan de Alicante dans le Sud de l'Espagne, a été dirigée dans le but d'évaluer l'expérience médicamenteuse des patients traités par chimiothérapie par voie orale, pour identifier et comprendre les barrières et facilités liées à la maladie et à son traitement, et les comparer à la perception des professionnels de santé.

Des sessions d'entretiens ont été mises en place avec des patients sélectionnés, qui ont accepté de décrire leur processus de traitement, la gestion de leur maladie dans leur vie quotidienne, les freins et opportunités qu'ils ont rencontrés. Les sujets abordés étaient l'expérience médicamenteuse, la polymédication, les croyances et appréhensions à propos du traitement, leurs besoins vis-à-vis du traitement et les attentes à propos de l'efficacité, l'information et les sources liées au traitement, les erreurs médicamenteuses, les oublis et comment les prévenir, les effets indésirables et les conséquences du traitement, et le soutien social, familial et professionnel.

La majorité des patients a décrit une longue durée de traitement avec en moyenne 6 ans de thérapie et des médicaments changeant au fil des années. Ils ont également déclaré

prendre plusieurs médicaments en même temps que la thérapie anticancéreuse, avec certains prenant jusque 15 comprimés, en rapport ou non avec la pathologie cancéreuse. 84% ont évalué meilleure la capacité de prendre les médicaments par voie orale plutôt qu'en intraveineuse. Certains ont semblé extrêmement convaincus de l'efficacité, tandis que d'autres ont exprimé des doutes car leur maladie n'évoluait pas, mais tout en voulant garder ce mode de traitement, par peur de prendre des risques avec d'autres méthodes. Certains pensent qu'avoir une attitude positive permet de ne pas sombrer. Beaucoup ont mentionné l'évitement du sujet de la maladie, qui leur permet parfois de penser à autre chose et de vivre sans l'omniprésence de la maladie.

La plupart des patients ont acquiescé au fait que l'adhésion est la clé pour vaincre la maladie, et à l'importance de la prise régulière malgré les effets indésirables pouvant survenir. Pour eux, la prise du médicament est nécessaire à l'efficacité du traitement. L'oncologue ou l'hématologue, selon le type de cancer, est la source d'information principale selon les patients. Il représente la référence, c'est à lui qu'ils posent des questions et les notifie des problèmes concernant leur médication. La pharmacie hospitalière est aussi marquée comme référence, notamment à propos des effets indésirables rencontrés. Ils consultent parfois internet, mais préfèrent que le personnel de soins réponde à leurs interrogations.

Le soutien des proches est un pilier pour combattre ces pathologies, ainsi que les associations de patients, pour discuter de la maladie avec des personnes qui la vivent, ce qui permet de partager l'expérience de chacun et trouver des solutions et des astuces. Le soutien de l'équipe de soins aide également, il permet au patient de ressentir qu'il est entre de bonnes mains.

Du point de vue des professionnels de santé, les effets indésirables représentent la



principale barrière à l'adhésion thérapeutique. La posologie et la complexité de certains schémas thérapeutiques peut aussi y contribuer, ainsi que la galénique des traitements, comme la taille des gélules, ou lorsque certains ont des problèmes de déglutition. Ils déplorent le manque de fiabilité des informations sur internet que les patients consultent. Les médecins

considèrent les oublis de prises et le manque de symptômes (considéré comme la preuve qu'ils n'ont pas besoin de thérapie) comme des freins à l'adhésion. L'élément majeur améliorant l'adhésion thérapeutique selon les professionnels est l'approvisionnement adéquat en informations, notamment au niveau de la gestion et la prévention des effets indésirables, qu'elle soit verbale qu'écrite, et adaptée selon la personne. Le fait de générer une confiance en le traitement et son efficacité participe également à une bonne adhésion, tout comme le soutien émotionnel des proches du patient. Un suivi rapproché, en faisant du patient le protagoniste principal de sa thérapie, ainsi que la création de routines joue aussi sur l'observance au traitement.

Les opinions sur la plupart des sujets concordent, même si les approches sont différentes, avec des termes plus techniques pour les oncologues, centrée sur l'apport d'informations claires et précises, et plutôt sur l'aspect émotionnel et la motivation concernant la thérapie pour les patients.

Le manque d'information à propos du traitement est un sujet discuté dans les deux parties. Il est important de noter l'importance de la compréhension de la part des professionnels, du vécu, de la vision du patient vis-à-vis de sa maladie pour lui permettre d'exercer une influence positive sur son comportement et lui apporter des plans de soins personnalisés. La participation des pharmaciens, notamment chez les patients polymédiqués ou atteints de maladies chroniques, est intéressante pour accompagner le patient dans son adhésion thérapeutique.

Les professionnels de santé doivent se mobiliser pour prendre en charge de manière multidisciplinaire et gérer tout l'environnement de la maladie, dont les aspects émotionnels sont peu évoqués par les oncologues. C'est un des rôles des soins de support : que plusieurs corps de métiers médicaux et para médicaux aident le patient dans le but d'améliorer sa qualité de vie.

VI. Conséquences de la non-adhésion

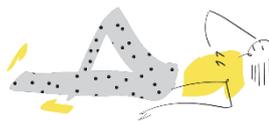
L'adhésion est importante, vitale pour obtenir des résultats optimaux, tels qu'un bon rétablissement et une meilleure qualité de vie ⁽²¹⁾. La non-adhésion a été associée à une moins bonne survie globale pour des patients atteints d'une LMC et d'un cancer du sein ⁽¹⁾. Les conséquences d'une non-adhésion peuvent être graves pour le patient car elle peut jouer sur la qualité de vie, l'espérance de vie, faire survenir des complications, agir sur la survie globale, l'apparition de récurrences... ⁽³³⁾

La non-adhésion représente une perte de chance, ce qui signifie que les traitements seront plus longs, donc entraînant des coûts pour le patient qui auraient pu être évités. Le prolongement des traitements induit des visites à l'hôpital plus régulières, ce qui signifie une augmentation des coûts des soins.

Un échappement thérapeutique est possible, les concentrations efficaces peuvent ne pas être atteintes, ce qui va faire baisser l'efficacité du traitement.

Une étude a estimé le coût de la non-adhésion aux chimiothérapies à plus de 110 000\$ par an par patient ⁽²⁷⁾, ce qui dépasse de loin le coût de la non-adhésion des autres maladies. Cette tendance a été confirmée pour les coûts des soins hospitaliers et ambulatoires : en effet la non-adhésion prolonge les visites en établissement de santé, autant pour des consultations que pour des rechutes ou des analyses. Des ressources supplémentaires sont à mobiliser, notamment au niveau de l'équipe de soins. En revanche, les coûts des produits pharmaceutiques dérogent à cette règle : ce sont les plus adhérents qui ont des coûts pharmaceutiques plus élevés ⁽²⁷⁾, ce qui est justifiable par le fait qu'une personne adhérente va prendre son traitement comme prévu et le chercher en pharmacie ou à l'hôpital, contrairement à une personne non-observante qui ne prend pas ses doses comme recommandé sur les prescriptions.

VII. Les adolescents et jeunes adultes



Les adolescents et jeunes adultes (AJA) représentent les patients de 15 à 39 ans selon le National Health Institute ^{(20), (22), (34)}. Cette définition sera la référence ici, car il n'y a pas de consensus sur la tranche d'âge définissant les AJA. Cette population fait face à de nombreux obstacles dans leur parcours de soins, notamment à cause de leur faible proportion dans les essais cliniques, le peu de recherches faites dans leur tranche d'âge, leurs besoins psychosociaux peu rencontrés, peu étudiés, la divergence des symptômes physiques et des variables biologiques par rapport aux plus âgés ^{(31), (35)}. Ces problèmes persistent malgré l'intérêt croissant que les chercheurs ont vis-à-vis des AJA, et la part de plus en plus importante que prend cette catégorie de population dans les essais cliniques.

Les cancers représentent la principale cause de mort non accidentelle chez les AJA. Cette statistique reflète le manque d'amélioration dans la survie globale chez les AJA des années 1970 au début des années 2000 par rapport aux adultes plus âgés et aux enfants. Entre 2007 et 2016, le taux de mortalité chez les AJA a diminué de 0,8% par an. La survie globale des AJA ayant des tumeurs du SNC n'a en revanche pas augmenté, au contraire, la mortalité a augmenté de 0,6% par an chez les hommes, et de 1% chez les femmes. Les tumeurs cérébrales représentent le taux de mortalité le plus haut comparé aux autres cancers chez les hommes, et viennent après le cancer du sein et du col de l'utérus chez les femmes. 10 000 cas de tumeurs cérébrales sont recensés chaque année aux Etats-Unis, ce sont les plus communes chez les AJA ⁽³⁵⁾.



Un rapport du National Institute of Health de 2006 a décelé des écarts dans le soin oncologique, ainsi qu'un manque d'amélioration dans les taux de survie globale chez les AJA. Des efforts supplémentaires ont été fournis depuis la publication de ce rapport en 2006, notamment dans l'élévation des consciences, et le développement de programmes spécifiques pour les AJA ⁽³⁵⁾.

Même si la différence de survie globale entre les AJA et les autres tranches d'âge tend à diminuer, les résultats de certains sous-groupes sont toujours moins bons. La survie stagnante et les risques de rechute chez des AJA avec des cancers particuliers (LAL), et

avec certains paramètres sociodémographiques, sont parfois associés à une non-adhésion au traitement liée au comportement vis-à-vis de la maladie. L'adhésion est plus basse chez les AJA que chez les enfants. Le risque de rechute est augmenté de 2,5% lorsque plus de 5% des prises sont oubliées.

L'âge est une barrière aux essais cliniques : les essais se concentrent majoritairement chez les enfants ou sur la population plus âgée. Même pour des pathologies cancéreuses où les AJA sont les plus touchés (maladie de Hodgkin, tumeurs germinales), l'âge limite d'inclusion aux essais est de 21 ans, ce qui exclut une partie des AJA ⁽²⁵⁾. Les taux historiquement bas de participation des AJA dans les essais cliniques est bien connu et persiste dans tous les types de pathologies. Ces faibles taux sont souvent expliqués par de résultats limités concernant la survie. La plupart des études évaluant leur inclusion dans des essais cliniques se concentrent sur des leucémies, des lymphomes, et des cancers non cérébraux. La littérature soulève le problème de la sous-représentation des AJA avec des tumeurs cérébrales dans les essais en neuro-oncologie. L'âge d'éligibilité exclut souvent les AJA des essais cliniques, or il a été démontré dans une étude chez des patients traités pour un glioblastome que la participation à des essais pouvait améliorer la survie globale. La majorité des AJA américains sont traités dans des hôpitaux pour enfants membres du Children's Oncology Group qui participent à des essais multi centriques, tandis que les plus âgés, traités dans des centres communautaires, ont un accès plus restreint à ces essais cliniques « sponsorisés ». Des données sur la population ont suggéré que le fait d'être traité dans un centre membre du National Cancer Institute apporte un bénéfice au niveau de la survie chez les AJA avec une tumeur cérébrale. Les AJA sont moins enclins à recevoir des soins dans ce type de centre, car leur couverture d'assurance, leur statut socio-économique, et la distance qui les séparent de ces centres ne le leur permettent pas ⁽³⁵⁾.

L'augmentation des chimiothérapies par voie orale permet aux AJA de recevoir plus de traitements en ambulatoire, mais alourdit leurs responsabilités vis-à-vis du traitement, et augmente les risques de non-adhésion. Le taux de non-adhésion est d'environ 50% chez les AJA atteints de cancer. Une des principales raisons citées est l'oubli de prises, les changements de situations complexes qui challengent l'adhésion, et les schémas complexes de traitement qui interfèrent avec la vie sociale ⁽³²⁾.

L'adhésion thérapeutique tend à diminuer avec l'âge, pour atteindre son taux plus bas chez les adultes de 25 à 39 ans, avant d'augmenter chez les personnes plus âgées. La non-adhésion chez les AJA atteints d'un cancer varie entre 21 et 60%, ce qui est important étant donné le lien entre la non-adhésion et les rechutes. Dans les facteurs de non-adhésion, on retrouve le manque de connaissances sur la maladie, le stress émotionnel, la vision floue sur le futur, les interactions sociales. Le fait d'être dans la tranche d'âge des AJA peut en lui seul représenter un potentiel risque de non-adhésion ⁽²⁰⁾. La relation familiale et la qualité de vie liée aux soins sont aussi retrouvées dans les éléments influant sur l'adhésion ⁽²⁰⁾ ⁽³²⁾. D'autres études ont identifié d'autres prédictions à la non-adhésion : une mauvaise compréhension du diagnostic et du pronostic de leur cancer, une moindre perception des effets indésirables et des symptômes contraignants, et une moins bonne organisation dans les événements futurs. La non-adhésion est liée à un risque de rechute plus important ⁽¹²⁾. En sachant que ces jeunes ont des entrevues plus fréquentes avec les cliniques ⁽²⁰⁾, des interventions psychosociales peuvent être une solution et compléter ces consultations. Ces interventions comprendraient un support émotionnel centré sur l'amélioration et l'adaptation psychosociale à la maladie, des programmes d'éducation psychique centrée sur l'information sur la maladie et la gestion de la maladie, et des programmes apprenant des stratégies d'adaptation.

Une étude a démontré que le fonctionnement familial est lié significativement à l'adhésion au traitement chez les AJA ⁽²⁰⁾, ⁽³²⁾. En effet, une mauvaise relation avec la famille induit un mauvais accompagnement et un manque de soutien psychologique. Des interventions chez toute la famille sont des outils à étudier pour améliorer l'adhésion.

L'adhésion paraît plus gérable lorsque les membres de la famille supportent et participent, s'organisent, communiquent et partagent les responsabilités liées à la maladie.

Evaluer ces facteurs peut aider à identifier des patients à risque d'adhésion sous-optimale et leur organiser des interventions pour y remédier.



Selon les estimations, l'adhésion se concentre sur le médicament et n'accorde pas assez d'importance aux autres aspects du soin et du diagnostic ⁽³²⁾. Les AJA sont sous-étudiés par rapport à leurs besoins psychosociaux : en effet, lorsqu'ils sont confrontés à un diagnostic

de cancer, ils doivent faire face à la discordance entre leur avenir, leurs objectifs de vie et une pathologie menaçant leur vie et leur avenir. Le diagnostic d'un cancer peut interrompre le développement de ces jeunes en déifiant leur identité, leur estime de soi, leur qualité de vie. Beaucoup soulèvent un évitement de ces sujets, une non-satisfaction à ce sujet ⁽³⁵⁾. Il faut prendre compte des différences entre la psychosociologie adulte et pédiatrique, cette dernière se concentrant plus sur la famille. Les jeunes adultes peuvent être vulnérables, il est nécessaire de leur apprendre à gérer ces pathologies représentant un frein pour leur développement personnel et leur vie ⁽³⁵⁾. L'adhésion est plus basse pour les soins de support, et encore moindre pour les mesures hygiéno-diététiques et l'activité physique. Les pathologies cancéreuses et certains schémas thérapeutiques nécessitent un régime strict, de l'activité physique, des mesures hygiéno-diététiques. Ces associations permettraient une meilleure efficacité de la chimiothérapie ⁽³²⁾. Un travail a été réalisé afin d'évaluer l'adhésion, ses obstacles, et les responsabilités de la famille par rapport aux tâches prescrites en plus du traitement (activité physique, alimentation), et également de tester les facteurs de non-adhésion individuels, familiaux et du système de santé. Les facteurs de risques de non-adhésion chez les AJA atteints d'un cancer sont sous-estimés. Quelques études ont mis en évidence une association entre l'adhésion et des facteurs individuels modifiables (symptômes, humeur, motivation, connaissances, oublis) et non-modifiables (âge, ethnicité). D'autres variables (systémiques) sont liées également à l'adhésion, comme l'environnement familial et la charge financière du traitement ^{(20), (22), (32)}. Les facteurs liés à une adhésion sous-optimale sont les symptômes dépressifs et d'anxiété, la faible qualité de vie, les aprioris, les mauvaises relations familiales, l'efficacité de l'auto-gestion du traitement, la responsabilité du sujet vis-à-vis de son traitement, le stress financier, l'assurance santé, les dépenses directes de santé ⁽³²⁾. Les AJA sont plus adhérents vis-à-vis du traitement que du régime alimentaire et de l'activité physique. L'adhésion s'avère être meilleure pour la CTVO que pour les antibiotiques ou les thérapies de support. Les taux d'adhésion des AJA et ceux observés par l'équipe de soins sont similaires au niveau du traitement et des règles hygiéno-diététiques, cependant une différence est observée dans le cas de l'activité physique ⁽³²⁾. Les personnes non-adhérentes dans leur traitement le justifiaient par des oublis, et dans le cas de l'alimentation et de l'activité physique, la raison principale était le fait de ne pas se sentir assez bien pour le faire. Les membres de la famille considèrent le médecin responsable pour

les médicaments et le régime alimentaire, tandis que plus d'AJA se sentaient responsables eux-mêmes pour l'activité physique ⁽³²⁾.

L'adhésion thérapeutique aux CTVO a été évaluée chez des adolescents et jeunes adultes atteints de divers cancers pendant un essai clinique sur une application de rappel de prise de médication ⁽²⁰⁾. Pour ce faire, 23 AJA ont reçu au moins une CTVO prescrite et planifiée, et ont participé à une étude longitudinale de 12 semaines. Le traitement a été surveillé en utilisant des piluliers électroniques (eCap) pendant 4 semaines, puis les participants ont utilisé une application de rappel et ont continué à prendre le traitement pendant 8 semaines. Ils ont également répondu à un questionnaire électronique sur l'adhésion, afin d'explorer les raisons de non-adhésion. Les profils d'adhésion ont été établis après les 4 semaines de traitement contrôlés avec les piluliers électroniques, puis ont été mis en parallèle avec l'adhésion évaluée avec l'application de rappel. L'application permettait aux patients de gérer le rappel de prise et d'élaborer un planning personnalisé. La raison principale citée de non-adhésion est l'oubli de prises, intentionnel ou non, par l'oubli de renouvellement, la difficulté à se rappeler du nombre de pilules par prise, la peur d'effets indésirables ⁽²⁰⁾, ⁽³²⁾. Des interventions supplémentaires ou alternatives pourraient aider chez les AJA avec une très faible adhésion thérapeutique, ciblées notamment sur l'appréhension et la gestion des effets indésirables, l'utilisation d'outils permettant l'amélioration de l'adhésion, l'éducation thérapeutique, le relai d'informations permettant d'approfondir les connaissances en santé.

Plusieurs études ont évalué les taux de non-adhésion dans cette population, avec plusieurs méthodes (automesure, relevé des concentrations plasmatiques en médicament, dispositifs électroniques de suivi), et ont été classés sur une échelle d'adhésion (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS). Le principal élément classant était l'oubli / la non-prise de doses. Une étude a relevé 25 à 28% de doses manquées ⁽²⁰⁾. Les médecins ne peuvent pas prédire un profil à risque de non-adhésion selon l'âge, l'ethnicité, le statut socio-économique, les relations familiales, ... Cependant ils peuvent évaluer et suivre l'adhésion chez ces personnes, par des interventions, et apporter un soutien supplémentaire sous forme de soins de support.

Parmi les solutions pour améliorer l'adhésion des patients à leur traitement anticancéreux, des interventions peuvent être organisées dans le but de cibler le fonctionnement familial en proposant des séances de communication et de résolutions de problèmes, en jouant sur

l'aspect cognitif en ciblant les motivations, les symptômes anxieux et dépressifs, le comportement vis-à-vis du traitement, en élaborant des stratégies de gestion des symptômes ⁽¹²⁾.

Faire participer une assistante sociale peut également contribuer à améliorer l'adhésion de chaque AJA et favoriser l'accès aux soins ⁽³²⁾. Il est également possible de promouvoir l'adhésion thérapeutique en utilisant des applications, c'est ce qui a été testé dans une étude chez une population de 15 à 29 ans. L'utilisation de ces applications peuvent être une solution à la non-adhésion étant donné la facilité d'utilisation et la pertinence d'une application mobile pour cette catégorie d'âge qui a grandi avec les téléphones ⁽³⁶⁾. L'application utilisée (Dosecast) a révélée être performante en termes de facilité d'utilisation et d'efficacité. Ces applications peuvent représenter une plateforme d'intervention et de soutien aux patients, et permettent de relayer des informations de santé, des recommandations, des astuces pour améliorer leur adhésion aux chimiothérapies...

En France, le site pediatrie.e-cancer.fr est un portail d'information à destination des enfants, des familles, des professionnels de santé, avec un espace pour chacun d'entre eux pour informer, aider et accompagner les personnes concernées dans les cancers de l'enfant.

VIII. Les thérapies hormonales dans le cadre du cancer du sein

Le cancer du sein est le plus fréquent chez les femmes dans le monde : selon le rapport GLOBCAN de 2018, 2,1 millions de nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués cette année-là. L'étude CANTO, qui vise à améliorer la qualité de vie chez les femmes traitées pour un cancer du sein en France, estime que plus de 50 000 femmes développent un cancer du sein chaque année. Les cancers du sein sont des cancers hormono-dépendants dans 60% des cas, c'est-à-dire qu'ils sont composés de tumeurs ayant des récepteurs stimulés par des hormones (œstrogènes, progestérone). Dans ces cas, une hormonothérapie est nécessaire, en association ou non avec une résection de la tumeur par chirurgie ou irradiation, pour lutter contre sa propagation.



Les hormonothérapies sont des médicaments freinant la production naturelle d'hormones afin d'éviter la croissance de la tumeur. Les principales molécules utilisées dans le cancer du sein sont les modulateurs des récepteurs aux œstrogènes, ou SERM, et les inhibiteurs de l'aromatase, enzyme produisant des œstrogènes dans les surrénales. Ces thérapies ont fait preuve d'efficacité : elles ont permis la réduction de la récurrence et de la mortalité chez les femmes atteintes d'un cancer du sein positifs aux récepteurs ⁽¹⁵⁾.

Ces thérapies sont prescrites pendant 5 ans minimum, et peuvent être prises à vie. Selon l'étude CANTO, 80% des patientes atteintes d'un cancer du sein en France vivent plus de dix ans après leur cancer, grâce aux progrès médicaux. Malgré les bénéfices des thérapies endocrines au niveau de la survie globale et la survenue de récurrences, beaucoup décident de ne pas prendre les traitements comme il est recommandé ⁽³⁸⁾.

La prise de moins de 80% des doses recommandées du traitement a été associée à un risque de mortalité augmenté de 20%. L'adhésion thérapeutique est un enjeu décisif, c'est pourquoi il est capital d'identifier les raisons de cette non-adhésion et cette non-persistance chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Ces thérapies provoquent une fatigue, des bouffées de chaleur, des diarrhées, des troubles osseux entre autres, qui peuvent altérer la qualité de vie et entraîner des complications. Ces thérapies adjuvantes suivent parfois une chirurgie ou des séances de radiothérapies aussi épuisantes. Les effets indésirables sont souvent la principale cause d'une faible adhésion à

l'hormonothérapie, révèle le rapport CANTO. ⁽⁵⁰⁾

Les patientes en début de traitement par hormonothérapie après un suivi rapproché en hôpital peuvent se sentir abandonnées chez elles et être peu adhérentes au traitement. D'autres, après les 5 années de traitement, peuvent ressentir une lassitude ou une démotivation lors d'une potentielle annonce de 5 années supplémentaires d'hormonothérapie. Récemment des essais ont mis en évidence le bénéfice des 10 ans de traitement au lieu de 5, et le fait qu'un programme de traitement adjuvant par tamoxifène pendant 5 ans suivi d'un inhibiteur de l'aromatase pendant 5 ans est efficace pour certains patients.

Un lien a bien été établi entre la non-adhésion et les effets indésirables : ceux-ci sont un frein majeur à l'adhésion thérapeutique aux thérapies endocrines. L'adhésion rapportée dépend de plusieurs facteurs, dont la participation à un essai clinique, le temps écoulé depuis l'initiation du traitement, les méthodes utilisées pour mesurer cette adhésion.

Les femmes rapportant des effets indésirables ont 4 fois plus de risques d'interrompre leur traitement avant les 5 ans recommandés de traitement, et ce risque est 5 fois plus important chez celles rapportant des effets indésirables sévères ⁽³⁸⁾. Lorsque ces effets sont intolérables, il est possible de changer de classe thérapeutique, mais des effets sont toujours possibles et peuvent induire également une interruption du traitement. Selon le rapport de l'étude CANTO, une toxicité au long terme persiste, et notamment de l'anxiété, de la dépression, des troubles cognitifs et de la fatigue émotionnelle, subsistent un an après la fin du traitement. C'est l'une des premières études qui considère l'état psychique des patientes et qui met en évidence de la fatigue émotionnelle et pas que physique. ⁽⁵⁰⁾

L'âge peut jouer sur le traitement par hormonothérapie : des jeunes femmes souffrant d'un cancer du sein peuvent penser à leur avenir. Les patients de plus de 60 ans et de moins de 39 ans se sont révélés être les plus à risque de ne pas être persistant selon une étude, cela a été justifié par le fait que les jeunes femmes pensent à leur fertilité lors du traitement par des modulateurs des récepteurs à l'œstrogène, et les plus de 60 ans pensent à leur qualité de vie et aux comorbidités ⁽¹⁵⁾.

La durée du traitement par hormonothérapie peut en effet freiner certaines. L'adhésion est donc diminuée. L'interruption à la première année est de 7 à 14%, et est de 40 à 60% à 5 ans ⁽³⁷⁾. Ces taux d'interruption de traitement sont corrélés à une augmentation de la

mortalité due au cancer du sein. D'autres articles déclarent que 30 à 50% des patientes atteintes d'un cancer du sein ne sont pas adhérentes au traitement, parfois constitué de 2 prises quotidiennes, et 70% interrompent leur traitement avant la fin prévue à 5 ans ⁽³⁸⁾, ce qui pose un problème en connaissant le bénéfice d'un traitement de 10 ans. L'abandon du traitement se situe en général entre la 2^e et 3^e année de traitement pour le Tamoxifène, entre la première et seconde année pour les inhibiteurs de l'aromatase ⁽³⁾. Les résultats de l'étude CANTO confirment ce constat en révélant qu'une patiente sur 6 présente une adhésion insuffisante après un an d'hormonothérapie, ce qui augmente le risque de rechute. Ces résultats ont été observés à partir du dosage sérologique de tamoxifène et d'anti-aromatase, et des déclarations des patientes. ⁽⁵⁰⁾

Une évaluation de l'adhésion aux hormonothérapies chez les femmes en Chine pendant les 5 premières années de traitement a mis en évidence le fait que 50% des femmes n'adhèrent pas au schéma de traitement, et une non-persistence est observée chez 30 à 73% d'entre elles, c'est-à-dire que le traitement est stoppé avant la fin prévue de la thérapie ⁽¹⁵⁾. Les raisons principales sont les effets indésirables douloureux, les oublis, le coût élevé des soins, un sens « des priorités », un ressenti de « non-urgence » de la situation dans le contexte d'une maladie asymptomatique. En effet l'hormonothérapie est aussi utilisée, à la suite d'une chirurgie ou d'une radiothérapie, de prévenir et éviter les récurrences, et une femme n'ayant plus de symptômes sous traitement peut, à tort, juger ce traitement inutile. Les femmes utilisant le Tamoxifène ont un risque plus accru de moins adhérer au traitement, à cause du manque d'informations, de connaissances et de la peur des effets indésirables ⁽¹⁵⁾.

Une étude simulant les comportements non-adhérents n'a pas établi de lien entre d'une part l'interruption du traitement, et d'autre part l'âge, la phase de traitement, le traitement en lui-même, l'ethnie. En effet, la population étudiée n'était pas très variée (plus de 60% de personnes blanches). La discontinuité des traitements était la conséquence d'oublis non intentionnels plus qu'un manque d'investissement dans le traitement ⁽³⁷⁾. Un



grand écart est observé dans la littérature concernant l'intervention dans le cadre de l'adhésion thérapeutique, et notamment dans le manque de compréhension sur le changement de l'adhésion thérapeutique dans le temps. Les causes sont différentes selon le moment : Après 5 ans de traitement, le coût, le fait de ne pas aimer se traiter et les

inquiétudes à propos de problèmes cognitifs sont associés à une non-adhésion. Les effets osseux et articulaires sont associés à la non-observance à tout temps du traitement. Certains patients ne poursuivent pas leur traitement après les 5 ans malgré la recommandation de l'équipe médicale ⁽³⁷⁾.

L'absence de support décisionnel disponible pour les patientes traitées qui ressentent des effets indésirables a été souligné dans une revue. Généralement, des instructions sont directement données par le médecin au moment du renouvellement. D'autres stratégies de surveillance et de gestion d'effets indésirables manquent, car il est primordial de poursuivre la thérapie malgré l'apparition d'effets indésirables. Des femmes interrogées à propos du soutien ont rapporté que celui-ci n'était pas approprié, qu'il y avait impossibilité de poser des questions et que les informations n'étaient pas assez compréhensibles, alors que les choix qui leur sont propres sont importants et vont agir sur leur qualité de vie ⁽³⁸⁾.

Les besoins des patientes ne sont pas assez évalués, alors qu'ils peuvent peser dans la prise de décisions importantes. Dans le cas des cancers du sein, les aprioris sur les thérapies endocrines et la confiance vis-à-vis du traitement peuvent influencer la prise de décision. Les besoins insatisfaits amènent les patientes à rechercher des informations sur d'autres supports, qui ne sont pas forcément des références en termes de fiabilité. Plusieurs études ont suggéré que l'éducation, l'information et le soutien aux patients améliorent l'adhésion ⁽¹⁵⁾.

L'European Society of Breast Cancer Specialists a défini 33 indicateurs évaluant l'adhésion (la compliance) aux règles standard de soins, afin d'identifier des points d'amélioration de la qualité dans le soin ^{(39), (40)}. Ces indicateurs apportent des informations sur la proportion de patientes correctement diagnostiquées, concernées par des consultations multidisciplinaires, concernées par une chirurgie, une radiothérapie, une hormonothérapie et correctement traitées, sans surdosage ou surtraitement.

Ces indicateurs permettent d'avoir un référentiel et de pouvoir déceler plus facilement des failles dans la qualité des soins. Une étude évaluant la qualité des soins chez des femmes atteintes d'un cancer du sein a été dirigée en France, et il s'avère que les soins sont en accord avec les standards de qualité définis par l'EUSOMA ⁽³⁹⁾. La non-adhésion a été liée aux variables individuelles du patient ou de la tumeur (le stade et la réponse aux récepteurs hormonaux). L'adhésion aux thérapies adjuvantes est forte chez les plus jeunes et diminue

avec l'âge, cependant l'adhésion est aussi liée aux phénotypes de la tumeur (les triples négatifs sont plus agressifs).

Il est nécessaire de poursuivre le suivi des patientes débuté en hôpital, lorsqu'elles sont ensuite traitées par hormonothérapies en ville, afin d'éviter d'allonger les délais de guérison et la survenue de récurrences.

IX. Les solutions pour lutter contre la non-adhésion.

L'adhésion à un traitement dépend de beaucoup de variables qui sont intriquées. Une fois que les différents éléments permettant cette adhésion ont été étudiés, il est possible de chercher des solutions qui amélioreront la bonne observance aux chimiothérapies.

1. Piluliers électroniques

L'utilisation des MEMS tend à améliorer l'adhésion thérapeutique. Les MEMS sont des piluliers électroniques où chaque ouverture est comptabilisée, ce qui permet la surveillance de l'adhésion et la possibilité d'organiser une intervention si nécessaire. L'adhésion est mesurée avec le nombre d'ouvertures inscrit sur les piluliers électroniques qui ont été donnés aux patients. Une étude sur l'adhésion à la Capécitabine a souligné une non-adhésion dans un groupe de patients n'utilisant pas le dispositif (ici l'adhésion est définie par un taux supérieur à 80%) par rapport à un groupe l'utilisant. Il a même été observé que l'adhésion était positivement influencée par l'utilisation de ces piluliers intelligents ⁽²³⁾. En effet, le fait d'avoir un dispositif doté d'une alarme et comptant les prises permet de soulager le patient, de diminuer la charge que représente sa maladie, de moins y penser et de réduire l'anxiété qui peut en découler.

2. Aides technologiques, smartphone

De récents articles ont révélé des résultats divergents en ce qui concerne l'utilisation de messages téléphoniques ou d'autres méthodes technologiques de suivi de l'adhésion thérapeutique. Une étude ayant pour but d'évaluer l'effet de piluliers intelligents et d'interventions pharmaceutiques sur l'adhésion thérapeutique de patients traités par Lénalidomide dans le cadre d'un myélome multiple a été dirigée. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'engagement du pharmacien dans les groupes d'intervention, l'estimation du rapport coût-efficacité, et la satisfaction et la probabilité d'utilisation des piluliers électroniques. Pendant 6 mois, des patients répartis dans 2 groupes, un avec le dispositif de pilulier électronique avec sonnerie d'alerte et lumières, SMS de rappel et suivi hebdomadaire d'un pharmacien, et un autre groupe contrôle avec toutes les alertes désactivées, ont été surveillés. L'adhésion a été calculée selon le nombre d'ouverture du pilulier et le nombre de doses prescrites, pour chaque cure (5 cures de Lénalidomide ici). Un questionnaire sur le modèle de Lickert a été distribué pour déterminer la satisfaction

des patients, et le rapport coût-efficacité a été calculé. Les résultats ont souligné une adhésion moyenne de 100% dans le groupe d'intervention, de 83% dans le groupe contrôle. Le rapport coût-efficacité estimé par pourcentage d'adhésion est de 96,03\$. 60% des patients ayant répondu au questionnaire de satisfaction ont très bien noté le service global de pilulier électroniques ⁽⁴⁵⁾. Autres résultats : Les interventions des piluliers électroniques sont liées significativement à une augmentation de l'adhésion thérapeutique et de la satisfaction du patient. Aussi, la forte adhésion thérapeutique s'est justifiée comme un indicateur de prévision d'une réponse tumorale complète.

Une autre méthode a été mise en place dans une autre revue : un programme d'autogestion sur smartphone visant à soutenir l'adhésion aux chimiothérapies par voie orale chez des adolescents et adultes diagnostiqués d'un cancer. Après une recherche dans la littérature, la définition des fonctionnalités, de la structure de l'application, la sélection d'une plateforme de délivrance du programme, l'application a été créée afin de permettre de développer de futures interventions promouvant l'adhésion thérapeutique chez ces patients traités par chimiothérapie par voie orale. Les raisons de non-adhésion ont été identifiées : oublis, effets indésirables, méconnaissance des chimiothérapies. Des modifications du comportement ont été aussi proposées par les consommateurs, sous plusieurs formes : information sur la thérapie et éducation à la gestion des effets indésirables, sous forme de messages envoyés à une fréquence choisie par le patient, et rappels de prise de la thérapie, sous forme de messages simples et concis sans besoin d'y répondre ⁽⁴³⁾.

Des études ont prouvé l'effet bénéfique d'une aide technologique, aussi faible soit-elle, comme un simple SMS de rappel. Les applications peuvent apporter un support d'éducation et de conseils comportementaux vis-à-vis du traitement, tout en permettant aux équipes soignantes de surveiller les schémas thérapeutiques du patient. Les interventions pour améliorer l'adhésion au long terme aux CTVO ne sont pas encore assez développées ⁽⁴⁷⁾.

3. Un pharmacien spécialiste

Une assistance, un accompagnement dans le schéma de soins, autant pour la gestion des effets indésirables, la conciliation médicamenteuse, que sur les doses et les renouvellements de prescriptions peuvent augmenter les taux d'adhésion. L'intervention d'un « specialty pharmacist » qui travaille avec le patient sur tous les types de traitements anticancer a été

créée en 2013 par l'American Society of Clinical Oncology / Oncology nursing Society Chemotherapy Administration Safety standards ⁽¹⁴⁾.

Une « *specialty pharmacy* » se concentre sur la gestion des coûts élevés des soins et aux thérapies de qualité pour des patients aux diagnostics complexes. Les coûts des prescriptions aux US en 2016 a été estimé à 448,2 milliards de \$ et ne cessent d'augmenter, ces coûts prennent une part de plus en plus importante dans les dépenses de santé. Ces structures ne concernent pas uniquement l'oncologie, mais aussi les maladies chroniques inflammatoires et métaboliques.

Habituellement, les *specialty pharmacies* sont des structures autonomes sans réel lien avec l'équipe de soins du patient. Cette séparation entraîne des obstacles dans le processus de soins oncologique en continu du patient, dont un manque de données dans le dossier médical du patient qui altère la communication et la documentation.

Le modèle de « *specialty pharmacy* » est un modèle basé sur la clinique, pouvant être séparé ou en lien avec la pratique en oncologie. Les services clés fournis par les *specialty pharmacies* comprennent l'aide financière, l'éducation thérapeutique qui complète l'éducation apportée par l'équipe de soins, des ressources pour mesurer et améliorer l'adhésion thérapeutique, une évaluation des symptômes, l'apport d'un flux d'information constant et en accord avec les informations données par le médecin ⁽¹⁷⁾.

Les *specialty pharmacies* indépendantes peuvent être un obstacle à l'adhésion car elles ne font pas partie intégrante du parcours de soins du patient, ces pharmacies n'ont pas les dossiers complets, peuvent avoir des délais plus importants dans la délivrance des thérapies et perturber la continuité des soins, ce qui peut être une source de frustration autant pour le patient que pour les professionnels de santé.

Un programme de surveillance des chimiothérapies par voie orale et d'éducation des patients a été développé pour une étude, en mettant en place un service de *specialty pharmacy* composé de pharmaciens spécialisés dans le suivi des patients atteints de pathologies lourdes, dans la gestion et la prise en charge des traitements onéreux ou complexes. Plusieurs variables ont été étudiées : l'observance, les symptômes liés à la toxicité des médicaments, la compréhension et l'éducation sur la thérapie, l'expérience du patient, l'aspect financier. Cette étude a mis en évidence une meilleure compréhension des

thérapies après éducation, et un fort taux de satisfaction vis-à-vis de l'équipe de *specialty pharmacy*, avec une envie de continuer à utiliser cet outil dans le futur ⁽⁴¹⁾.

Une des solutions pour améliorer l'adhésion est de cibler les nécessités propres à chaque patient selon les freins à l'adhésion. Ces freins sont différents selon les zones géographiques, les niveaux d'éducation, la culture, les modalités de soins. Les schémas de traitement sont parfois compliqués : par exemple, la Capécitabine est à prendre 2 fois par jour pendant 2 semaines suivi d'une pause d'une semaine, ce qui peut prêter à confusion pour le patient ⁽¹⁴⁾.

Une revue de publications a relevé les résultats d'évaluations d'interventions visant à améliorer l'adhésion thérapeutique aux agents antinéoplasiques. L'adhérence sous-optimale aux chimiothérapies par voie orale sont associées à une évolution moins favorable dans la population adulte et pédiatrique atteintes d'un cancer. L'association entre les symptômes subis ou les effets indésirables et la mauvaise adhésion n'est pas observée constamment dans les populations cancéreuses ⁽⁴²⁾.

De nouveaux défis sont à relever, notamment concernant les interactions, le conseil sur l'adhésion, l'anxiété liée aux frais médicaux. Les pharmaciens peuvent jouer un rôle important dans la prise en charge optimale du patient.

Le pharmacien a une position unique dans la gestion et l'optimisation des chimiothérapies, tant parentérales qu'orales. Il peut garantir une prophylaxie anti-infectieuse, des antiémétiques, la prise en charge des neutropénies... Le pharmacien, en organisant un entretien avec le patient avant l'initiation du traitement, devient responsable dès l'initiation des traitements de support appropriés. De plus, le pharmacien agit dans la prévention et la gestion des nausées et vomissements chimio-induits (NVCi), qui apparaît chez 80% des patients en cours de traitement, ce qui altère significativement la qualité de vie. Le risque de survenue de NCVI est moindre chez les personnes traitées par immunothérapie. En fournissant des services comme la gestion globale du traitement, l'éducation thérapeutique, et la coordination de l'accès aux soins, les pharmaciens peuvent améliorer l'efficacité thérapeutique et la satisfaction du patient.

La revue globale des traitements permet au pharmacien d'identifier les problèmes liés au traitement et d'y remédier. Une étude quantifiant l'impact de la conciliation médicamenteuse effectuée par les étudiants en pharmacie a révélé que 88% des patients

ont une divergence dans leur liste de traitement et 11,4% des patients ont un problème lié au traitement.

L'éducation et l'adhésion thérapeutique représentent une part importante dans la réussite d'un traitement par chimiothérapie, et représente également un effort commun entre les patients, les membres de la famille, les médecins, et les pharmaciens.

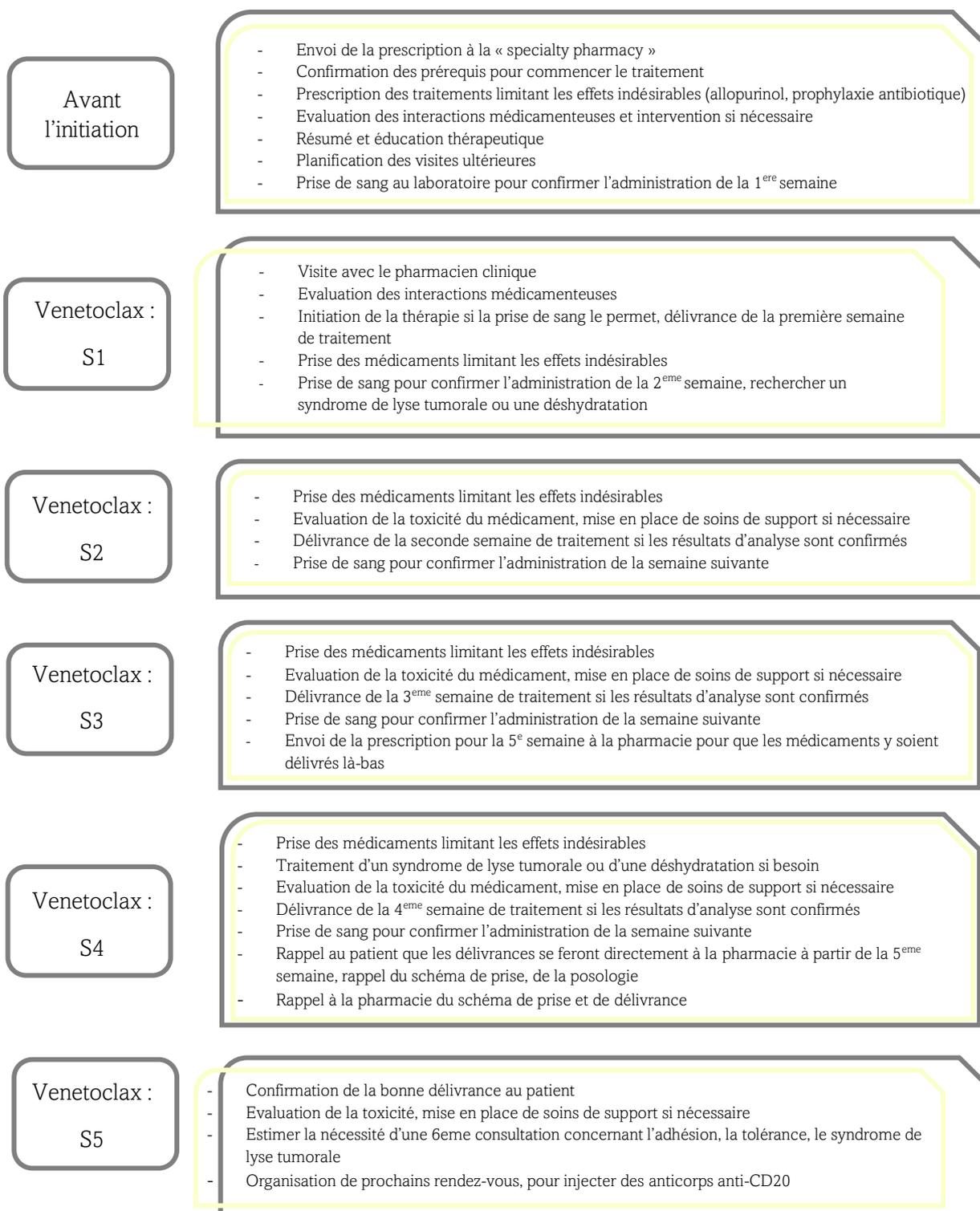
Une étude observationnelle a quantifié la satisfaction du patient après un entretien éducationnel dirigé par le patient a révélé que 86% des patients ont ressenti que ces entretiens étaient « absolument nécessaires ». 83% étaient prêts à payer pour ce service. Malheureusement il existe des barrières aux résultats optimaux du traitement. Une étude sur des patients traités pour une LMC a démontré que les patients avec un adhésion de moins de 90% ont 28% de chances d'acquérir une réponse moléculaire complète, contre 94% chez ceux ayant une adhésion de plus de 90%. Lorsqu'un pharmacien est enrôlé dans un programme de gestion du traitement par des ITK dans le cadre d'une LMC, l'adhésion passe de 66 à 88%. De manière similaire, une analyse rétrospective des patients ayant une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou un lymphome non hodgkinien (LNH) et traités par Ibrutinib a démontré qu'une faible adhésion thérapeutique (<80%) était associée à une moins bonne survie sans progression. La durée dans progression est la durée, pendant et après le traitement, pendant laquelle le patient vit avec la maladie sans qu'elle s'aggrave ⁽⁴⁸⁾. Assurer une adhésion thérapeutique adaptée au patient dans les LLC est une grande opportunité pour les pharmaciens d'améliorer les résultats cliniques. Cependant, la toxicité financière affecte tant les patients que leurs familles et reste une barrière importante aux soins.

Les pharmaciens jouent un rôle clé dans l'acquisition de traitements onéreux. Cependant, l'incorporation de techniciens pharmaceutiques d'un programme intégré d'assistance médicale a significativement amélioré l'accès aux traitements.

En assistant des patients aux faibles revenus et non assurés ayant besoin d'un traitement anticancéreux, les techniciens travaillent avec des pharmaciens cliniques pour diminuer les délais de traitement L'approche en équipe pour l'accès au traitement s'assure des autorisations, d'une assistance du fabricant, et de permettre d'appliquer rapidement et efficacement pour réduire la toxicité financière et les coûts à charge du patient.

Des auteurs ont estimé que le coût annuel de la gestion des LLC en 2011 était de 0,74 milliard, et qu'il augmenterait jusqu'à 5,13 milliards en 2025. Ils ont également prédit que les coûts à charge du patient passeraient de 9 200\$ par patient en 2011 à 57 000\$ en 2025.

Figure 6 : Un exemple d'un programme géré par le pharmacien : programme d'augmentation de doses de Venetoclax dans le cadre de la LLC.



Les pharmaciens jouent un rôle intégral dans la gestion globale des patients avec une LLC. Leur perspective et expertise sur les thérapies ajoutent une plus-value tout au long du soin, permettent un suivi clinique, et un accès à une éducation dans la chimiothérapie et à la gestion globale du traitement. Les pharmaciens sont bien positionnés pour mener des actions dans beaucoup d'aspects du soin pour ces patients. En travaillant avec les médecins, les infirmières, et toute l'équipe de soins, les pharmaciens sont capables de pratiquer à un niveau élevé et d'utiliser la large étendue de leur formation ⁽⁴⁴⁾.

L'HOPA standards Committee a créé un groupe de travail de pharmaciens spécialisés en oncologie pour créer des bonnes pratiques pharmaceutiques pour la gestion des chimiothérapies par voie orale, qui décrira le rôle du pharmacien dans l'équipe de soins en oncologie, apportera des exemples d'outils de travail et de ressources, résumera les données recueillies et liées aux résultats, et discutera des opportunités d'améliorer le soin des patients atteints d'un cancer et qui reçoivent des chimiothérapies par voie orale.

Figure 7 : Bonnes pratiques de gestion des thérapies anticancéreuses orales

<i>Prescription</i>
Le consentement éclairé du patient doit être obtenu pour débiter la thérapie anticancéreuse orale
Les pharmaciens doivent évaluer les nouvelles thérapies orales afin de déterminer leur place dans le traitement au comité pluridisciplinaire
Si c'est possible, les pharmaciens doivent évaluer la prescription, en prenant en considération les variables liées au patient et au médicament
Les pharmaciens doivent être impliqués dans la création d'un modèle de traitement qui inclut toutes les composantes requises et toutes mesures de suivi des soins de support
Les pharmaciens doivent apporter des informations claires à propos de la thérapie au moment de la prescription
Les standards de qualité et de sécurité des chimiothérapies orales doivent être similaires à celles des chimiothérapies intraveineuses.
L'équipe de soins oncologique doit communiquer les objectifs de la thérapie, les interactions médicamenteuses, les potentielles interactions vis-à-vis des comorbidités, et les stratégies de gestion pour le patient.
<i>Education</i>
Les pharmaciens doivent être impliqués dans le développement et l'approbation du matériel standard d'éducation, et l'éducation doit être continue chez tous les membres de l'équipe.
Une consultation d'éducation thérapeutique (en personne ou au téléphone) doit avoir lieu après la consultation d'initiation du traitement et avant la première dispensation, pour agrémenter ou corriger les informations délivrées pendant la consultation avec l'oncologue.
Une évaluation des connaissances du patient, de ses capacités à gérer les effets indésirables, et le besoin de suivi doit être faite pendant la consultation d'éducation
La présence de l'équipe de soin du patient est recommandée pendant les séances d'éducation thérapeutique
<i>Dispensation</i>
Une équipe d'assistance composée de professionnels non-pharmaciens doit évaluer et apporter un soutien financier pour les traitements onéreux.
La pharmacie dispensatrice doit avoir accès aux informations dont ils ont besoin pour compléter les traitements, ce qui comprend les résultats d'analyses et les bilans.
La pharmacie dispensatrice doit être en lien avec la clinique et apporter des informations telles que la toxicité financière, les renouvellements, l'adhésion thérapeutique, et tout effet indésirable identifié.
Les « specialty pharmacists » et les organisations oncologiques doivent établir un partenariat pour promouvoir la formation des pharmaciens et optimiser le soin des patients atteints d'un cancer.
<i>Suivi</i>
Un suivi doit être fait en continu avec des outils standardisés
Un pharmacien spécialiste en oncologie doit être impliqué dans la création d'outils de suivi et, idéalement, dans l'évaluation et la surveillance de l'adhésion et des symptômes indésirables du patient.
Le suivi des symptômes et de l'adhésion doit commencer 7 à 14 jours maximum après l'initiation du traitement
La surveillance des symptômes et de l'adhésion doit avoir lieu à chaque consultation de suivi, au moins avant chaque renouvellement
La conciliation médicamenteuse doit être effectuée à chaque consultation, et doit être idéalement faite par un pharmacien
L'évaluation de l'adhésion doit être fiable, efficace, pratique et facile à comprendre pour le patient
Une entente multidisciplinaire doit primer concernant le suivi des concentrations plasmatiques et la surveillance des symptômes
La communication entre l'équipe de soins et le patient doit être établie
<i>Gestion</i>
Un programme d'oncologie orale avec l'implication d'un pharmacien doit exister en pratique lorsque c'est possible
Avant le développement d'un programme de chimiothérapie orale, une évaluation doit être faite afin de chercher des pistes d'amélioration de la qualité dans ce domaine
Des ressources suffisantes doivent être apportées pour optimiser la qualité des mesures.

Les pharmaciens en oncologie ont de nombreuses opportunités pour assurer une prescription sûre, efficace et régulière. Ils ont un impact en milieu hospitalier dans le choix de la thérapie étant donné leur présence dans les comités évaluant les données cliniques,

les recommandations, les comparaisons de classes thérapeutiques et de biosimilaires, la « toxicité financière » ... Le travail en institution comprend des vérifications de sécurité et d'autres manières de diminuer les probabilités d'erreurs médicales.

Pour prendre des décisions consciencieuses à propos du traitement, les patients et le personnel doivent être éduqués sur les résultats espérés, les effets indésirables, les dépenses de soins, l'administration, et la surveillance des chimiothérapies par voie orale. Cette éducation doit survenir avant l'initiation du traitement, idéalement pendant des entretiens séparément de l'oncologue, et devrait être renforcée tout au long du traitement.

En tant qu'experts des médicaments, les pharmaciens sont bien placés pour fournir l'éducation pendant ces entretiens. Des outils sont nécessaires : un espace spécialisé, des modèles d'éducation, notamment pour améliorer la compréhension du traitement et de ce qu'il y a autour. Identifier les objectifs de l'entretien et les interrogations soulevées par le traitement, tant du côté du personnel et du patient, peut aider dans la personnalisation du contenu de l'entretien, tout en gardant des sujets à aborder pour chaque patient. Ces sessions d'éducation devraient aborder le diagnostic, les objectifs du traitement, les interactions médicamenteuses et autres, les effets indésirables, tant fréquents que rares, les répercussions de la chimiothérapie sur la sexualité et la fertilité. Elles doivent également aborder les stratégies d'autogestion, le fait de savoir quand contacter l'équipe de soins, la gestion de médicaments en sécurité, la surveillance.

Il est impératif que l'adhésion soit optimale pour maximiser l'efficacité du traitement. Malheureusement, il existe beaucoup de barrières à l'adhésion, comme les faibles connaissances sur la santé, les instructions d'administration complexes, les effets indésirables, les dépenses de soins... Les facteurs liés au patient et au traitement doivent être identifiés avant l'initiation du traitement et en continu pendant le traitement pour assurer une thérapie réussie.

Beaucoup de méthodes pour surveiller l'adhésion ont été évaluées dans des essais cliniques : auto-rapport, journaux de patients, historique de renouvellements, comptage de pilules, surveillance de concentrations plasmatiques en médicament, applications de smartphones. Aucune de ces méthodes sont à la fois faciles à mettre en place, intuitives pour l'utilisateur, efficace, hautement fiable, pratique, et flexible.

Il existe également des méthodes qualitatives, comme un support social (amis, famille...). Il a été démontré qu'une meilleure adhésion est associée au le support social des patients. Un autre facteur est les croyances personnelles et culturelles, ainsi que la barrière du langage. Tous les patients devraient avoir des informations adaptées à leur compréhension, et un traducteur si nécessaire. Également, l'absence d'un effet indésirable commun aux chimiothérapies (par exemple, la neutropénie) peut amener l'oncologue et le pharmacien à évaluer l'adhésion du patient. Des rapports sur les renouvellements peuvent être utiles pour évaluer l'adhésion, si elle n'est pas identifiée par le rapport du patient.

Les pharmaciens sont formés pour lutter contre la non-adhésion chez les patients atteints d'un cancer en apportant une éducation appropriée. Une étude a démontré que les patients qui ont été appelés 2 fois par mois pour discuter de leur chimiothérapie par voie orale ont de meilleurs taux d'adhésion à leur thérapie que ceux qui n'ont pas été contactés.

Plusieurs programmes de surveillance des chimiothérapies par voie orale existent : télépharmacie, entretiens en présentiel, entretiens de surveillance en continu... Ces programmes permettent la vérification de la sécurité des prescriptions. La documentation dans le dossier médical du patient est cruciale dans la communication des résultats et interventions à l'équipe multidisciplinaire ⁽¹⁷⁾.

L'amélioration du soin des patients atteints d'un cancer est une mission cruciale pour les pharmaciens, car le passage de la chimiothérapie par voie intraveineuse à la voie orale a étendu l'arsenal d'options de traitement pour les patients. Cette ère entraîne une prolongation des durées de traitement, voire un traitement à vie, ce qui nécessite un flux continu de travail pour assurer la sécurité de la prescription et de la délivrance, et de l'éducation, la gestion et la surveillance des patients via un modèle multidisciplinaire ⁽¹⁸⁾.

4. L'éducation thérapeutique

Des séances d'éducation thérapeutique ont été dirigées pour des patients, avec une délivrance d'informations à propos du traitement, des calendriers personnalisés de traitement, des entretiens de suivi. A chaque session, les patients sont évalués sur la compréhension et l'adhésion à l'aide de méthodes d'apprentissage validés. Le feedback des participants sur l'utilité des interventions a été



évalué.

Les patients ont trouvé ces interventions avec le pharmacien spécialiste bénéfiques à l'entretien initial. A T2, la majorité ont trouvé l'intervention très utile, et aussi à la fin de l'étude, où ils ont affirmé que la continuité de ces interventions serait aussi bénéfique.

Cette étude a été élaborée pour évaluer l'éducation et le soutien pour les patients traités par CTVO. Les interventions ont permis d'identifier et résoudre des interrogations sur les CTVO pendant et entre les entretiens, ce qui étend les possibilités et capacités de soin. Les retours ont été positifs et ont reflété un engagement et un investissement des patients dans leur parcours de soins. L'intervention montre qu'une approche compréhensive et pluriprofessionnelle dans l'éducation thérapeutique est essentielle dans l'aide des patients à mieux comprendre la gestion des traitements. Les chimiothérapies sont des traitements spécifiques qui nécessitent une manipulation avec précaution : utilisation de gants, hygiène des mains, rapporter les boîtes à la pharmacie plutôt que de les jeter à la poubelle. Ces précautions sont uniques pour ce type de traitement. Les comorbidités et traitements de support médicamenteux ajoutent des barrières à l'adhésion, ce qui augmente le besoin d'interventions pour aider les patients à bien comprendre leur traitement ⁽³³⁾.

5. Des interventions

Des interventions sont à mener pour améliorer l'adhésion thérapeutique :

- La surveillance des prescriptions
- L'amélioration de la relation patient – professionnel de santé
- L'extension du suivi du patient
- La gestion des effets indésirables et de la toxicité des médicaments anticancéreux
- La propagation d'outils d'organisation pour rappeler au patient de prendre ses traitements
- L'éducation thérapeutique par des pharmaciens, par l'équipe infirmière

Des interventions de « patient navigators », qui permettent de faire le lien entre le patient et le professionnel de santé pour qu'il soit éduqué, informé et conscient de leur thérapie et tout ce qui est autour, pour que le patient puisse prendre des décisions de lui-même. Ces personnes aident les patients à comprendre les factures, les consultations, pour

supprimer les freins aux soins en apportant des soins adaptés à tous les patients, apportent une aide linguistique. Leur aide permet à tous les patients, quel que soit le niveau socio-économique, la langue parlée, le niveau d'éducation, soit soigné et comprenne l'enjeu du traitement, que ce soit au niveau médicamenteux que social, financier...⁽³³⁾.

Début de la thérapie (T1)	Suivi à la 1 ^e cure (T2)	1 ^{er} renouvellement (T3)	Suivi à la 2 ^e cure (T4)
Pharmacien + navigateur En personne	Navigateur En personne / par téléphone	Pharmacien + navigateur En personne / par téléphone	Navigateur En personne / par téléphone
Le pharmacien conduit une séance d'éducation thérapeutique à propos des chimiothérapies orales	Navigateur vérifie 1 semaine après l'initiation du patient pour renforcer la compréhension et évaluer les interrogations	Education par le pharmacien au renouvellement ou pour la nouvelle cure	Vérification finale par le navigateur avant début de la 3 ^e cure / 2 ^e renouvellement.
<i>Plusieurs outils ont été utilisés : le MOATT (Multinational association of supportive care in cancer oral agent teaching tool, un outil d'aide pour l'éducation thérapeutique de patients traités par chimiothérapie orale), l'automesure de l'adhésion par les patients, le MDASI (MD Anderson symptom inventory, un questionnaire d'évaluation des symptômes).</i>			

Figure 8 : Schéma d'éducation thérapeutique avec un patient navigator

Des essais ont permis à des pharmaciens cliniques et des « *patient navigators* » d'intervenir dans des séances d'éducation thérapeutique en utilisant des outils permettant d'évaluer la compréhension du traitement, des informations à propos du médicament (nom, dosage, posologie, effets indésirables, interactions avec aliments et autres médicaments). De la documentation a été aussi distribuée, ainsi que des calendriers personnalisés de traitement.

La plupart des participants ont perçu ces interventions comme bénéfiques et utiles. Les résultats de l'étude démontrent une meilleure compréhension des chimiothérapies par voie orale, et un retour positif des patients. Une approche multidisciplinaire est essentielle pour améliorer l'éducation et le soutien des patients. Les interventions ont permis d'identifier et résoudre des problèmes liés aux CTVO, tout en étendant les capacités de soins des équipes d'oncologie. Ces interventions participent, avec d'autres, à améliorer l'adhésion, les opportunités de soin, améliorer l'éducation des patients, développer des programmes de monitoring, de gestion personnalisée⁽³³⁾.

Le Georgia Cancer Center for Excellence et Grady Health System est un centre à Atlanta qui soigne une population précaire ayant de faibles connaissances médicales, et qui a développé un projet d'amélioration de l'adhésion aux CTVO.

Ce programme inclut un médecin, un pharmacien, une infirmière et 2 fournisseurs de traitements en centre anticancer, et a été créé afin de suivre des patients en ambulatoire,

d'identifier les obstacles à l'adhésion, suivre les renouvellements des prescriptions, organiser des séances d'éducation thérapeutique. Ce projet, dirigé par un pharmacien clinique spécialisé dans l'oncologie, a pour but d'améliorer l'adhésion thérapeutique en utilisant des outils peu onéreux (calendriers, pilulier), en organisant des séances d'éducation thérapeutique et de gestion de la toxicité des médicaments, en apportant des conseils sur les effets indésirables et sur la sécurité et l'hygiène concernant ces thérapies. Le but est d'identifier les besoins de chaque patient pour améliorer leur adhésion aux CTVO. L'étude a prouvé que les interventions augmentent l'adhésion des patients. L'impact économique des soins est l'obstacle principal aux soins. L'interruption du traitement est principalement dû aux effets indésirables non tolérés. L'adhésion est aussi améliorée par le fait que la relation patient – professionnel permettait au patient de poser librement des questions et partager ses inquiétudes vis -à-vis du traitement ⁽⁴⁶⁾.

Une multitude d'études a déjà démontré les avantages des programmes d'éducation thérapeutique de chimiothérapies par voie orale dirigés par des pharmaciens dans le cadre des LMC, où les taux d'adhésion sont plus élevés par rapport à un groupe de soin classique. Le programme élaboré dans un essai chez des patients adultes traités par un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) comprend :

- De l'éducation thérapeutique concernant l'administration du traitement, les effets indésirables et leur gestion, l'évaluation des interactions médicamenteuses
- La prescription envoyée à la pharmacie, la réception des médicaments
- La première consultation de suivi, 1 à 2 semaines après l'initiation, en insistant sur les points d'éducation, la gestion précoce des effets secondaires, le suivi biologique en laboratoire
- Une seconde consultation 4 à 6 semaines après l'initiation avec une évaluation de l'adhésion et la gestion de la toxicité
- Un suivi continu 3 mois après l'initiation avec les mêmes points cités précédemment
- Une évaluation du ressenti du patient au 3^e mois avec
- Une recherche de réactions toxiques

- La recherche d'un potentiel risque de non-adhésion
- La recherche de résultats d'analyses anormaux ou d'un besoin d'ajustement des doses
- La possibilité d'une demande du médecin d'autres consultations de suivi

Un questionnaire téléphonique a été mis en place pour évaluer la satisfaction avec les soins procurés par l'équipe médicale. L'adhésion a été évaluée grâce à une échelle d'adhésion médicamenteuse à 4 items (Morisky Green Levine Medication Adherence Scale) ⁽⁴⁸⁾.

Les résultats sont les suivants :

- 100% des patients inclus dans le programme d'ETP sont satisfaits des soins, contre 75% de ceux ayant un programme classique.
- La plupart des patients déclarent que le pharmacien clinique a un rôle majeur dans leur soin.

La satisfaction est liée au fait que le patient peut être vu et géré par le pharmacien clinique. La satisfaction est importante car il a été prouvé que l'interaction du patient avec l'équipe de soins et le pharmacien spécialiste augmentent l'adhésion au traitement. Le taux de satisfaction moindre chez le groupe témoin aux soins classiques peut être expliqué par le fait que les personnes de ce groupe se fournissent dans d'autres pharmacies cliniques qui n'ont pas le même accès aux dossiers médicaux que celles de l'étude, ce qui entraîne des soins discontinus ⁽⁴⁸⁾.

Un autre article a résumé les défis rencontrés pendant l'implantation d'un essai multicentrique pour améliorer l'adhésion médicamenteuse et l'autogestion des symptômes indésirables, chez des patients traités par CTVO. Cette identification des défis peut permettre de planifier des soins de supports similaires à plus grande échelle.

Les patients intégrés dans l'étude ont reçu des rappels par téléphone quotidiennement pendant 4 semaines, avec une option supplémentaire pendant les 4 mois suivants. Des évaluations hebdomadaires ont été conduites pendant 12 semaines dans chaque groupe (groupe standard ou expérimental). Des consultations téléphoniques ont lieu à 4, 8, et accessoirement à 12 semaines. L'intervention dure 8 semaines.

Dès le début de l'expérience, il a été remarqué que certains patients ne répondaient pas aux appels quotidiens. Certains ont répondu lorsque l'équipe les a interrogés que la notification de l'appel suffisait à leur rappeler de prendre leur traitement.

L'adhésion a été évaluée par un comptage de comprimés à 4, 8 et 12 semaines. Il a été demandé aux patients de compter les pilules restantes dans chaque boîte, et de transmettre les informations de la prescription sur le nombre de prise et de renouvellements. Avec cette approche, il a été possible d'évaluer le nombre de renouvellements, la date de renouvellement, le nombre de pilules prises et le nombre prescrit entre chaque renouvellement.

Des obstacles à la mesure de l'adhésion : 33% des patients sont passés par des arrêts temporaires, 25% ont stoppé au moins un médicament dans le protocole. Le changement de schéma thérapeutique et les interruptions de doses ont été inclus pour calculer le nombre de prises.

Lorsque des traitements sont interrompus, les pharmacies ne sont pas notifiées, ou envoient les renouvellements même s'ils sont notifiés de l'arrêt, ce qui complique le comptage de pilules prises. Le calcul de pilules est effectué par le patient au téléphone, ce qui peut entraîner des erreurs.

Dans la littérature, les rapports d'adhésion des patients varient fortement. Les stratégies relevées combinent des rappels par téléphone, des consultations de motivation, d'autres stratégies pour gérer les effets indésirables. D'autres méthodes émergentes testées incluent l'utilisation d'étiquette de radio-identification, qui permet d'identifier et de localiser des objets

Malgré ces obstacles, l'adhésion a été mesurée à plus de 94% dans cette étude, ce qui signifie que les patients prennent plus de 94% de la dose prescrite par les médecins.

Ces observations ont mené vers une interrogation : pour certains patients, les thérapies ajustées diminuent les interruptions de traitements, et améliorent les résultats des scanners de tumeurs. Ces interrogations concernent l'effet de l'âge, du sexe, de l'IMC, et des comorbidités, sur la toxicité et les effets indésirables induisant des interruptions de traitement, des diminutions de doses et une mauvaise évolution de la maladie.

Les CTVO transforment le traitement anticancéreux et notamment leur délivrance. Le travail de cette étude a mis le point sur les défis impliqués par les interventions

pharmaceutiques pour accompagner les patients et leur famille pendant qu'elles cherchent à gérer les symptômes de la maladie et les effets indésirables des traitements. Des futurs tests d'interventions peuvent améliorer les connaissances à propos de ces défis et permettre d'adapter et de façonner les protocoles. Pour les patients avec des tumeurs solides, les CTVO sont des traitements de dernière intention. Ce fait interroge à propos de la valeur du traitement qui est constamment débattue. Cette étude permet de se questionner sur comment les interventions de support peuvent améliorer les résultats chez ces patients ⁽⁴⁹⁾.

Au niveau du système de soins, les chercheurs et les analystes de polices d'assurance devraient effectuer des simulations sur la manière dont les changements de lois fédérales et d'état gouvernent les prix des médicaments, de l'approvisionnement, et influencent l'adhésion thérapeutique d'un patient à son traitement. Les législateurs devraient agir pour favoriser la parité dans le traitement et directement adresser les médicaments appropriés lorsque des alternatives offrant une qualité de vie équivalente au moindre coût sont disponibles ⁽¹⁸⁾.

Des stratégies de réduction des coûts sont indispensables pour aider à la réduction des disparités sur la non-adhésion. Les acteurs des polices d'assurances devraient limiter ou éliminer les stratégies de gestion qui ajoutent des coûts en tant que principaux protagonistes permettant l'utilisation des chimiothérapies, comme les rabais pour les gestionnaires de soins. Les hôpitaux devraient négocier les prix directement avec les compagnies pharmaceutiques, les fournisseurs des traitements. Les options pour augmenter la concurrence des médicaments génériques pourrait inclure la FDA, et leur action pour accélérer leur approvisionnement, autoriser une importation dans le pays de génériques, et permettre l'autorisation préalable de ceux-ci pour des médicaments ayant récemment fait l'objet d'une hausse de prix ⁽¹⁸⁾.

Les soins de support ont pour premier objectif d'accompagner le patient dans ce parcours de soins dans plusieurs aspects, mais ont comme objectif secondaire d'améliorer l'adhésion en permettant au patient de mieux gérer les effets indésirables et en s'instruisant sur le cancer et ce qui l'entoure.

Parmi les soins de support, on retrouve l'activité physique adaptée qui a pour but de réduire la fatigue et de rester en forme, il permet aussi d'accepter une nouvelle image de soi car les cancers sont des pathologies qui affaiblissent.

Ces soins peuvent comprendre des séances de sophrologie, des consultations chez un psychologue, des tables rondes sur le bien-être, des rencontres entre plusieurs patients pour pouvoir mettre des mots sur leurs ressentis, des entretiens avec les équipes de soins afin de s'informer et de s'éduquer sur la maladie et les traitements, des séances où la famille ou les accompagnants sont présents pour renforcer le soutien moral... Tous ces types d'interventions vont indirectement améliorer l'adhésion car le patient sera plus à l'aise avec son environnement, sera accompagné autant sur le plan physique que psychique.

X. La France

Beaucoup de moyens sont mis en place en France pour lutter contre les cancers, autant dans la recherche, le traitement, la prévention. Dès 2003, des plans nationaux ont vu le jour, afin de résoudre cette problématique de santé publique. 3 plans cancer ont déjà été déployés, le dernier de 2014 à 2019.

Une des priorités citées dans le dernier plan cancer 2014 - 2019 était la sécurisation de la prise en charge des patients traités par chimiothérapie orale. La DGOS en association avec l'INCa a travaillé sur des solutions pour améliorer l'adhésion aux traitements anticancéreux oraux. L'objectif était d'améliorer la prise en charge des cancers, en développant des outils et en les diffusant à travers la France.

Les outils portaient sur :

- Le bon usage des chimiothérapies orales, en définissant des bonnes pratiques et en consolidant les connaissances sur celles-ci
- Le développement de la coordination ville-hôpital, en développant des outils facilitant leur lien et le partage de données
- La formation des professionnels, avec la mise à disposition de formations autant dans des groupes de travail qu'à distance
- La communication, entre professionnels mais aussi avec le grand public.

90% des objectifs fixés dans ce plan ont été atteints.

La nouvelle stratégie décennale de lutte contre les cancers a été lancée en 2021. Cette stratégie, réfléchiée par les professionnels de santé, les scientifiques, mais aussi les patients et leur entourage, mise sur l'innovation. L'objectif est d'améliorer les taux de survie, la qualité de vie, réduire les séquelles et l'incidence de cancers évitables notamment en déployant une grande action de prévention.

De grands moyens sont employés, en incluant tous les acteurs de santé publique, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire le poids des cancers et de leurs conséquences dans leur quotidien.

Plus de 100 millions d'euros ont été attribués au financement de cette stratégie en 2021 selon le Rapport d'activité 2021 de l'Inca, édité en juillet 2022.

Ce rapport détaille également les objectifs pour les années qui viennent, qui sont de réduire les séquelles des cancers et améliorer la qualité de vie des patients, de manière multidisciplinaire, faciliter le maintien dans l'emploi et prendre en compte la maladie dans le monde du travail pour éviter l'isolement social des patients. Investir dans la recherche dans les cancers pédiatriques pour mieux les comprendre, participer à la veille sanitaire en freinant la circulation d'informations erronées et favoriser l'accès à des informations fiables, sont aussi des défis, ainsi que favoriser l'adoption des bons réflexes en relayant une information adaptée dès le plus jeune âge.



Ce rapport annonce des mesures pour améliorer la communication entre les patients, les familles et les scientifiques, notamment dans les cancers pédiatriques.

Chaque année en France, sur 400 000 cas de cancers diagnostiqués, 160 000 cas concerne des personnes en activité professionnelle. Il est donc primordial d'élaborer un plan permettant à ces personnes de conserver leur activité afin d'éviter l'isolement professionnel et social, qui altèrera la qualité de vie. Dans les projets retenus, certains visent à améliorer l'image de ces pathologies pour avoir un meilleur regard sur les cancers et faire comprendre que la maladie ne signifie pas l'arrêt de travail à tous les coups. Un lien entre les acteurs de santé et des professions est à créer pour le bien être des patients.

Un des objectifs de cette campagne est de communiquer des informations fiables pour agir dans la prévention, inciter les personnes à avoir de bons comportements afin de réduire les risques d'apparitions de cancers, et ce dès le plus jeune âge, lutter contre les informations fausses, investir dans la recherche pour mieux connaître et mieux appréhender les cancers de l'enfant et permettre l'accès de ces informations aux personnes concernées.

Ce plan prévoit d'améliorer l'accès des patients à des informations valides et claires, sur les traitements, les examens, la mise en place de guides pour mieux comprendre les pathologies, pour la prévention.

La formation continue des professionnels est un sujet abordé dans cette stratégie : mettre en place des outils pour améliorer leur pratique est une de leurs idées, pour approfondir les connaissances, par exemple sur les offres de soins de chaque région, et leurs disparités.

Le taux de guérison des cancers pédiatriques est de 80% à 5 ans aujourd'hui. Deux tiers des enfants ayant survécu à leur cancer présentent des séquelles, et tous ont un risque de développer un second cancer au cours de leur vie.

Selon le rapport de l'INCa de 2021, un tiers des nouveaux cancers diagnostiqués chaque année en France concerne des personnes de plus de 75 ans, avec une prédominance chez les hommes. Un des axes de la stratégie décennale est d'améliorer le parcours de soins des personnes âgées, afin de réduire les inégalités, notamment chez ces personnes qui présentent des fragilités sanitaires, sociales ou économiques.

La stratégie est sur une bonne lancée, avec déjà un tiers des actions prévues déployé, dans la continuité des plans précédents. Les enjeux sont majeurs : faire reculer la mortalité, la survenue de séquelles et améliorer la qualité de vie des patients, d'ici 2030. Ce sont des grandes avancées dans ce domaine qui donnent de l'espoir aux patients atteints, et à tous les acteurs de la santé publique.

XI. Discussion

L'objectif de cette revue de la littérature était de comprendre les causes et conséquences de la non-adhésion thérapeutique aux chimiothérapies orales, et d'évaluer les solutions apportées.

Concernant les méthodes de mesures de l'adhésion, il en existe une multitude. De la confirmation des doses prescrites par le patient aux mesures des concentrations plasmatiques, en passant par les questionnaires, beaucoup d'outils ont été évalués dans plusieurs articles, avec une attention particulière portée sur les nouvelles technologies, les piluliers dotés d'un dispositif électronique et les applications sur smartphone. Tous les outils étudiés présentent un biais, subjectif ou objectif. Il est possible d'augmenter l'efficacité des méthodes et d'améliorer les résultats en combinant plusieurs outils.

Le sujet des facteurs influençant l'adhésion thérapeutique est largement abordé dans la littérature, et plus précisément les effets indésirables et la manière de les gérer, et certaines caractéristiques individuelles comme l'âge et le sexe. Certains avis divergent quant à l'implication de certains éléments dans l'adhésion thérapeutique du patient. De plus, certains facteurs sont mal identifiés du fait de leur sous-représentation dans les essais cliniques.

Les articles considérés se concentrent sur les populations les plus fréquemment touchées par les cancers, soit souvent les personnes âgées. Un effort est à fournir pour élargir et diversifier la population à inclure dans les essais, autant au niveau de l'âge, du sexe, du niveau socio-professionnel...

La plupart des études menées mettent en valeur le fait que certaines variables influençant l'adhésion thérapeutique ne sont pas modifiables : âge, sexe, ethnie... Ce sont des caractères intrinsèques aux patients. Il faut donc miser sur les caractères façonnables, ceux liés au système de soins, afin d'optimiser la prise en charge, et corriger les caractères liés au médicament, ce qui correspond à la gestion des effets indésirables, au suivi des symptômes liés au cancer. Concernant les variables individuelles du patient, ce sont les patients eux-mêmes qui peuvent améliorer leur adhésion aux chimiothérapies en jouant sur ces éléments. Pour les aider, des outils d'aide et de suivi sont disponibles.

La non-adhésion aux chimiothérapies orales prolonge les délais : des résultats sous-optimaux entraînent une durée de traitement prolongée, retardent les délais de guérison, augmentent les dépenses de santé du côté du patient et du système de santé.

Des solutions sont mises en place pour limiter ces conséquences. Ces solutions portent sur l'intervention de pharmaciens compétents aptes à suivre le patient dans le parcours de soins, à organiser des séances d'éducation thérapeutique, à l'aide de technologies permettant d'aider et de suivre les patients dans leur bonne observance. Cette sollicitation de professionnels (pharmacien spécialiste, navigateur patient) va permettre à terme de diriger le patient, le suivre, l'aider afin d'optimiser sa prise en charge. Les études prometteuses réalisées sur ces nouveaux métiers sont à approfondir.

XII. Conclusion

L'adhésion thérapeutique est un concept complexe qui dépend de plusieurs variables. Certaines d'entre elles peuvent être modifiées afin de rendre l'adhésion la plus optimale possible pour le patient. Cela nécessite de solliciter des moyens et diverses personnes dans de corps de métiers différents.

Avec l'augmentation des chimiothérapies orales mises sur le marché, il est possible de prédire qu'elles seront de plus en plus délivrées en ville. L'avancée de la recherche et les traitements de plus en plus personnalisés permettent d'augmenter la survie globale. Mais ces thérapies ne sont pas si simples à gérer. Une éducation est nécessaire pour appréhender correctement ces médications, surveiller la survenue d'effets indésirables, et gérer la vie au quotidien afin de l'associer avec la maladie et ne pas perturber la qualité de vie. Un effort est à fournir de la part de tous les professionnels de santé en lien avec le patient, afin qu'il soit le mieux entouré pour combattre la maladie.

L'avènement des chimiothérapies orales a également pour conséquence la diminution des consultations en hôpital. Le pharmacien d'officine formé et compétent peut aider le patient dans la gestion de son cancer, notamment avec les entretiens thérapeutiques, afin d'assurer un suivi en ville. Ces interventions sont complémentaires au suivi par les oncologues.

Le développement de la pharmacie clinique et l'éducation thérapeutique aide le patient à se responsabiliser et à jouer un rôle important dans son traitement, de connaître sa maladie et son environnement. La promotion de la santé mentale, la prise en compte de l'état psychologique des patients et la proposition d'activités stimulantes pour préserver un bon état émotionnel permet d'améliorer leur qualité de vie.

Le suivi du patient est aussi adapté : des outils numériques divers ont vu le jour afin d'allier technologie et éducation pour aider à leur responsabilisation et leur autonomie.

Une réelle avancée est en cours dans le domaine de la cancérologie. Une nouvelle vision de la prise en charge du patient voit le jour.

Des solutions se mettent en place pour régler des problématiques liées aux cancers et à leurs conséquences dans les plans Cancer décennaux. Celui de cette décennie se concentre sur la généralisation de la prévention, l'amélioration de la qualité de vie, l'investissement dans la recherche, la lutte contre les disparités d'accès aux soins.

Bibliographie

1. Engle JA, Traynor AM, Campbell TC, Wisinski KB, LoConte N, Liu G, et al. Assessment of adherence and relative dose intensity with oral chemotherapy in oncology clinical trials at an academic medical center. *J Oncol Pharm Pract.* juill 2018;24(5):348-53.
2. Lea CS, Bohra S, Moore T, Passwater C, Liles D. Exploring behaviors, treatment beliefs, and barriers to oral chemotherapy adherence among adult leukemia patients in a rural outpatient setting. *BMC Res Notes.* déc 2018;11(1):843.
3. Nguyen BKH, Wu BS, Sanoff HK, Lafata JE. Patient-Oncologist Communication Regarding Oral Chemotherapy During Routine Office Visits. *JCO Oncology Practice.* août 2020;16(8):e660-7.
4. Davis TC, Arnold CL, Mills G, Lesser GJ, Brown WM, Schulz R, et al. Assessment of Oral Chemotherapy Nonadherence in Chronic Myeloid Leukemia Patients Using Brief Measures in Community Cancer Clinics: A Pilot Study. *IJERPH.* 21 oct 2021;18(21):11045.
5. Cindolo L, De Francesco P, Petraghani N, Simiele F, Marchioni M, Logreco A, Di Fabio C, De Tursi M, Tinari N, Schips L. Persistence and adherence to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: an administrative database study. *Minerva Urol Nefrol.* 2020 Oct;72(5):615-621.
6. Michiels S, Tricas-Sauras S, Dauvrin M, Bron D, Kirakoya-Samadoulougou F. A mixed method study design to explore the adherence of haematological cancer patients to oral anticancer medication in a multilingual and multicultural outpatient setting: The MADESIO protocol. Telfair J, éditeur. *PLoS ONE.* 24 juin 2021;16(6):e0253526.
7. Hefner J, Berberich S, Lanvers E, Sanning M, Steimer AK, Kunzmann V. Patient-doctor relationship and adherence to capecitabine in outpatients of a German comprehensive cancer center. *PPA.* sept 2018;Volume 12:1875-87.
8. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, van Dyk M, Huisinga W, Michelet R, et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2021;77(4):441-64.

9. Nachar VR, Farris K, Beekman K, Griggs J, Hough S, Mackler E. Clinician Report of Oral Oncolytic Symptoms and Adherence Obtained via a Patient-Reported Outcome Measure (PROM). *JCO Clinical Cancer Informatics*. déc 2019;(3):1-6.
10. McGrady ME, Holbein CE, Smith AW, Morrison CF, Hommel KA, Modi AC, Pai ALH, Ramsey RR. An Independent Evaluation of the Accuracy and Usability of Electronic Adherence Monitoring Devices. *Ann Intern Med*. 2018 Sep 18;169(6):419-422. doi: 10.7326/M17-3306. Epub 2018 May 22. PMID: 29800004; PMCID: PMC6817974.
11. Claros MP, Messa CVM, García-Perdomo HA. Adherence to oral pharmacological treatment in cancer patients: Systematic review. *Oncol Rev*. 2019 Apr 16;13(1):402.
12. Wu YP, Stenehjem DD, Linder LA, Yu B, Parsons BG, Mooney R, et al. Adherence to Oral Medications During Maintenance Therapy Among Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Medication Refill Analysis. *J Pediatr Oncol Nurs*. mars 2018;35(2):86-93.
13. Vachon E, Given B, Given C, Dunn S. Temporary Stoppages and Burden of Treatment in Patients With Cancer. *ONF*. 1 sept 2019;46(5):E135-44.
14. Rodday AM, Hackenyos D, Masood R, Savidge N, Lin M, Weidner RA, et al. Assessment of patients' understanding of and adherence to oral anticancer medication (OAM): Results of a cross-sectional institutional pilot study. *J Oncol Pharm Pract*. oct 2021;27(7):1569-77.
15. Xu H, Jin F, Zhang X, Wang D, Yu S, Wang A. Adherence status to Adjuvant Endocrine Therapy in Chinese Women with Early Breast Cancer and its influencing factors: A cross-sectional survey. *Cancer Med*. juin 2020;9(11):3703-13.
16. Gonderen Cakmak HS, Uncu D. Relationship between Health Literacy and Medication Adherence of Turkish Cancer Patients Receiving Oral Chemotherapy. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*. oct 2020;7(4):365-9.
17. Mackler E, Segal EM, Muluneh B, Jeffers K, Carmichael J. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncolytic Therapy: Pharmacy Practice Standard. *JOP*. avr 2019;15(4):e346-55.

18. Dean LT, George M, Lee KT, Ashing K. Why individual-level interventions are not enough: Systems-level determinants of oral anticancer medication adherence. *Cancer*. 15 août 2020;126(16):3606-12.
19. Talens A, Guilabert M, Lumbreras B, Aznar MT, López-Pintor E. Medication Experience and Adherence to Oral Chemotherapy: A Qualitative Study of Patients' and Health Professionals' Perspectives. *IJERPH*. 17 avr 2021;18(8):4266.
20. McGrady ME, Pai ALH. A Systematic Review of Rates, Outcomes, and Predictors of Medication Non-Adherence Among Adolescents and Young Adults with Cancer. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 1 oct 2019;8(5):485-94.
21. Khalili N, Bahrami M, Ashouri E. Self compassion and adherence to treatment in patients with cancer. *Iranian J Nursing Midwifery Res* 2021;26:406-10
22. Berkman AM, Andersen CR, Puthenpura V, Livingston JA, Ahmed S, Cuglievan B, et al. Impact of Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status over Time on the Long-term Survival of Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma Survivors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1 sept 2021;30(9):1717-25.
23. Jiang Y, Wickersham KE, Zhang X, Barton DL, Farris KB, Krauss JC, et al. Side Effects, Self-Management Activities, and Adherence to Oral Anticancer Agents. *PPA*. janv 2020;Volume 13:2243-52.
24. Jacobs JM, Ream ME, Pensak N, Nisotel LE, Fishbein JN, MacDonald JJ, et al. Patient Experiences With Oral Chemotherapy: Adherence, Symptoms, and Quality of Life. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 11 mars 2019;17(3):221-8.
25. Poort H, Jacobs JM, Pirl WF, Temel JS, Greer JA. Fatigue in patients on oral targeted or chemotherapy for cancer and associations with anxiety, depression, and quality of life. *Pall Supp Care*. avr 2020;18(2):141-7.
26. Royce TJ, Schenkel C, Kirkwood K, Levit L, Levit K, Kircher S. Impact of Pharmacy Benefit Managers on Oncology Practices and Patients. *JCO Oncology Practice*. mai 2020;16(5):276-84.

27. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. janv 2018;8(1):e016982.
28. Caram MEV, Oerline MK, Dusetzina S, Herrel LA, Modi PK, Kaufman SR, et al. Adherence and out-of-pocket costs among Medicare beneficiaries who are prescribed oral targeted therapies for advanced prostate cancer. *Cancer*. déc 2020;126(23):5050-9.
29. Chou YT, Farley JF, Stinchcombe TE, Proctor AE, Lafata JE, Dusetzina SB. The Association Between Medicare Low-Income Subsidy and Anticancer Treatment Uptake in Advanced Lung Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1 juin 2020;112(6):637-46.
30. Kumar J, Gudhoor M, Ganachari MS. Parallel Assessment of Chemotherapy Adherence and Supportive Therapy Adherence on Occurrence and Minimization of Adverse Drug Reactions Among Cancer Patients: A Clinical-Based Observational Study. *Journal of Pharmacy Technology*. avr 2020;36(2):72-7.
31. Center for Health Policy & Outcomes: Price & Value of Cancer Drug | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 23 oct 2022].
32. Psihogios AM, Schwartz LA, Ewing KB, Czerniecki B, Kersun LS, Pai ALH, et al. Adherence to Multiple Treatment Recommendations in Adolescents and Young Adults with Cancer: A Mixed Methods, Multi-Informant Investigation. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. 1 déc 2020;9(6):651-61.
33. Lin M, Hackenyos D, Savidge N, Weidner RA, Murphy-Banks R, Fleckner T, et al. Enhancing patients' understanding of and adherence to oral anticancer medication: Results of a longitudinal pilot intervention. *J Oncol Pharm Pract*. août 2021;27(6):1409-21.
34. Adolescents and Young Adults (AYAs) with Cancer - NCI [Internet]. [cité 23 oct 2022].
35. Yeo KK, Burgers DE, Brodigan K, Fasciano K, Frazier AL, Warren KE, et al. Adolescent and young adult neuro-oncology: a comprehensive review. *Neuro-Oncology Practice*. 26 mai 2021;8(3):236-46.

36. Wu Y, Linder L, Kanokvimankul P, Fowler B, Parsons B, Macpherson C, et al. Use of a Smartphone Application for Prompting Oral Medication Adherence Among Adolescents and Young Adults With Cancer. *ONF*. 1 janv 2018;45(1):69-76.
37. Shinn EH, Broderick G, Fellman B, Johnson A, Wieland E, Moulder S, et al. Simulating Time-Dependent Patterns of Nonadherence by Patients With Breast Cancer to Adjuvant Oral Endocrine Therapy. *JCO Clinical Cancer Informatics*. déc 2019;(3):1-9.
38. Milata JL, Otte JL, Carpenter JS. Oral Endocrine Therapy Nonadherence, Adverse Effects, Decisional Support, and Decisional Needs in Women With Breast Cancer. *Cancer Nurs*. janv 2018;41(1):E9-18.
39. Cowppli-Bony A, Trétarre B, Marrer E, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Coureau G, et al. Compliance with clinical guidelines for breast cancer management: A population-based study of quality-of-care indicators in France. *Buyukhatipoglu H, éditeur. PLoS ONE*. 23 oct 2019;14(10):e0224275.
40. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group - *European Journal of Cancer* [Internet]. [cité 23 oct 2022].
41. Muluneh B, Schneider M, Faso A, Amerine L, Daniels R, Crisp B, et al. Improved Adherence Rates and Clinical Outcomes of an Integrated, Closed-Loop, Pharmacist-Led Oral Chemotherapy Management Program. *JOP*. juin 2018;14(6):e324-34.
42. Rosenberg SM, Petrie KJ, Stanton AL, Ngo L, Finnerty E, Partridge AH. Interventions to Enhance Adherence to Oral Antineoplastic Agents: A Scoping Review. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1 mai 2020;112(5):443-65.
43. Skrabal Ross X, Gunn KM, Patterson P, Olver I. Development of a Smartphone Program to Support Adherence to Oral Chemotherapy in People with Cancer. *PPA*. déc 2019;Volume 13:2207-15.
44. Chen KY, Brunk KM, Patel BA, Stocker KJ, Auten JJ, Buhlinger KM, et al. Pharmacists' Role in Managing Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Pharmacy*. 27 mars 2020;8(2):52.

45. Mauro J, Mathews KB, Sredzinski ES. Effect of a Smart Pill Bottle and Pharmacist Intervention on Medication Adherence in Patients with Multiple Myeloma New to Lenalidomide Therapy. *JMCP*. nov 2019;25(11):1244-54.
46. Curry MA, Chineke I, Redelico T, Terrell C, Bell W, Flood D, et al. Adherence to Oral Anticancer Medications After Implementation of an Ambulatory Adherence Program at a Large Urban Academic Hospital. *JGIM*. 2019;34(4):7.
47. Medeiros KS, Queiroz JF, Monteiro MN, Costa WA, Cobucci RN, Stransky B, et al. Impact of mobile applications on adherence to cancer treatment: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. nov 2019;9(11):e027246.
48. Dennison T, Deal AM, Foster M, Valgus J, Muluneh B. A Pharmacist-Led Oral Chemotherapy Program's Impact on Chronic Myeloid Leukemia Patient Satisfaction, Adherence, and Outcomes. *J Adv Pract Oncol*. 2021 Mar;12(2):148-157.
49. Given CW, Given BA, Sikorskii A, Krauss JC, Vachon E. Challenges to the design and testing supportive interventions for cancer patients treated with oral oncolytic agents. *Support Care Cancer*. déc 2018;26(12):3975-7.
50. Dumas A, Luis IV, Bovagnet T, Mouhebb ME, Meglio AD, Pinto S, et al. Impact of Breast Cancer Treatment on Employment: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study (CANTO). *Journal of Clinical Oncology*. 38(7).

Serment de Galien

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.



FALL Daba

**Adhésion thérapeutique aux thérapies anticancéreuses orales : revue de la littérature
2018-2022**

Th.D.Pharm., Rouen, 2023, 106 p

RESUME

Les cancers représentent la première cause de mortalité non accidentelle mondiale et française. Les traitements évoluent, et l'avènement des chimiothérapies prises par voie orale allègent le patient dans ce lourd fardeau qu'est cette pathologie. Ces thérapies orales questionnent sur l'adhésion et l'observance du patient, car elles incitent le patient à se responsabiliser. L'adhésion thérapeutique représente la manière dont le patient prend ses médicaments, et le degré d'accord avec les recommandations des médecins. L'adhésion thérapeutique dépend de plusieurs facteurs, liés au patient, au médicament, aux institutions de soins, avec plus ou moins d'importance. Beaucoup d'outils de mesure d'adhésion et de suivi sont disponibles, chacun avec ses caractéristiques, ses avantages, ses inconvénients, et seront utilisés s'ils sont adaptés au patient. Ces dernières années sont marquées par l'augmentation de nouvelles méthodes technologiques, afin de suivre le patient et d'obtenir des données plus facilement. Les solutions pour lutter contre la non-adhésion impliquent des nouveaux métiers dans l'accompagnement du patient, afin de l'éduquer vis-à-vis de la maladie, que ce soit sur la gestion des effets indésirables, les problématiques liées aux symptômes des cancers, des recommandations de bonne utilisation des médicaments, des soins de support, de l'aspect financier. Les perspectives sont prometteuses, et ont pour but d'augmenter le dépistage afin de traiter précocement les cancers, d'accompagner les patients dans leur responsabilisation et d'optimiser l'adhésion thérapeutique, et à terme, de réduire la survenue de récurrences et la mortalité liée aux cancers.

Mots clés : Adhésion – observance – cancer – chimiothérapie orale

JURY

Président : Dr Gilles Gargala, MCU PH-HDR

Membres : Dr Bounoure Frédéric, MCU-PH

Dr Daouphars Mikhaël, PAU-PH

Dr Guerard-Detuncq Cécile, Pharmacien PAST

Date de soutenance : 06 janvier 2023