

COMMUNICATION

La Qualité de vie pendant et après les traitements

MOTS-CLÉS : TUMEURS DU RECTUM. QUALITÉ DE VIE. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Quality of life during and after therapy

KEY-WORDS: RECTAL NEOPLASMS. QUALITY OF LIFE. DRUG THERAPY

Julien TAIEB *

L'auteur déclare les liens d'intérêts et activités suivants :

- **Consultant Ad Board : Roche, Merck, Sanofi, Celgene, Amgen, Bayer, Lilly, SIRTEX, Terumo ;**
- **Expert formation : Roche, Lilly, Amgen ;**
- **Intervention, Congrès, Symposium : Roche, Merck, AMGEN, Bayer, Lilly, Astella, Terumo, SIRTEX, IPSEN, Novartis ;**
- **Research Grant : Roche, Pfizer, AB-science, Sanofi.**

RÉSUMÉ

Avec une espérance de vie multipliée par 3 en Europe entre 1770 et 1970, mais ayant peu bougé depuis, la qualité de vie a pris ces dernière décennies une importance croissante en santé. Elle reste cependant difficile à mesurer et interpréter avec les règles strictes habituellement appliquées à la science médicale. Le cancer colorectal est une maladie fréquente pour laquelle d'énormes progrès thérapeutiques ont été réalisés au cours des 20 dernières années. Le taux de guérison/rémission est d'environ 75 % pour les formes non métastatiques opérées et de l'ordre de 40 % pour les patients métastatiques qui ont pu être opérés de leurs métastases. Les survies médianes des patients avec les cancers les plus avancés sont elles passées de 6 à 30 mois durant la même période. Suite à ces progrès thérapeutiques, la qualité de vie est devenue centrale dans l'évaluation des traitements de cette maladie. Le suivi régulier, d'effets secondaires pouvant devenir chronique, liés aux chimiothérapies adjuvantes utilisées, permet d'arrêter celle-ci avant qu'il ne soit « trop tard ». Des efforts de recherche majeurs, au niveau international, ont été mis en œuvre pour diminuer la durée de ces traitements complémentaires à la chirurgie, et éviter l'apparition de ces effets secondaires

* Université Paris Descartes. Hôpital Européen Georges Pompidou 20 rue Leblanc 75015 Paris.

Tirés à part : Professeur Julien TAIEB, même adresse

Article reçu le 24 mars 2015

chroniques et invalidants. Aux stades les plus avancés, c'est le développement de stratégies incluant une pause thérapeutique, ou du moins une désescalade après un traitement d'induction, qui ont porté leurs fruits. Elles ont permis de simplifier les traitements, de diminuer leurs effets secondaires et leurs séquelles, et font partie intégrante aujourd'hui de notre pratique courante. Importante aujourd'hui dans les essais thérapeutiques, la recherche et l'évaluation médico-économique des produits de santé, la qualité de vie pourrait demain rentrer dans notre pratique quotidienne grâce à des outils informatiques adaptés, et nous permettre de suivre nos patients en temps réels et ainsi de mieux choisir et adapter les traitements que nous leur proposons.

SUMMARY

With a three-fold increase in life expectancy between 1770 and 1970 in western countries, but no significant improvement since then, quality of life (QoL) has progressively become more and more important for healthcare evaluation. Using the classical evidence-based methods, QoL remains, however, quite difficult to assess and to analyse.

Colorectal cancer is a frequent and severe disease. Major therapeutic advances have, however, been made during the past two decades. Currently 75 % of patients with a non metastatic disease may expect, after surgical removal of their primary tumor, a long lasting remission. This is also the case in 40 % of patients with metastatic disease suitable for surgery. Finally, in non-surgical, advanced disease stage cases, median overall survival moved from 6 to 30 months. As treatment duration and percentage of remissions increased, QoL has been more and more studied in these patients. Follow-up of patients receiving adjuvant chemotherapy following complete surgical removal showed treatment-induced side effects impairing long term QoL. This has led to stopping rules. International consortiums have been developed in order to perform extremely large clinical trials so as to decrease the duration of adjuvant treatments, and thus limit the occurrence of the long lasting side effects impairing QoL. In patients with a more advanced disease, de-escalation of treatment intensity has been successfully evaluated, leading to the use of maintenance therapy, in order to preserve both patients' survival and QoL. These approaches have simplified treatment schedules, decreased the incidence of clinically relevant side effects and significantly improved patients QoL. They are currently part of our practice routine. If QoL seems today important in clinical trials and medico-economic assessment of new anti-cancer agents, it may be tomorrow integrated in daily practice through dedicated software in day hospital units in order to better choose each patients' tailored treatment.

LA QUALITÉ DE VIE

Avec une espérance de vie multipliée par 3 en Europe entre 1770 et 1970, mais ayant peu bougé depuis, la qualité de vie a pris ces dernière décennies une importance croissante en santé. Si intuitivement chacun d'entre nous comprend ce qu'est la qualité de vie, sa définition n'en reste pas moins assez subjective, variable et compliquée.

Elle a d'abord été largement utilisée pour vanter les mérites d'une ville, d'une région ou d'un pays en y suggérant qu'étaient là réunis les paramètres permettant un accès au « bonheur ». Elle a alors été intégrée dans une dimension plus sociétale collective

et définie par des paramètres « objectifs » comme l'emploi, l'énergie, la sécurité, la liberté individuelle... et bien sûr la santé. On voit qu'elle devient alors difficile à définir et intègre des paramètres individuels et collectifs pouvant parfois difficilement coexister.

Si on entre dans le champ de la qualité de vie liée aux états de santé, les choses deviennent encore plus complexes. En effet, à partir de 2 exemples médicaux simples on peut mettre en évidence qu'une définition universelle et absolue de la qualité de vie liée aux états de santé est impossible [1].

Prenons en premier l'exemple de l'hypertension artérielle. En vue d'éviter des complications cardiovasculaires à long terme, on sait que de lutter contre l'HTA est bénéfique pour le patient. Cependant au niveau individuel on peut par les traitements induire des effets secondaires alors même que le patient ne présentait aucun symptômes lié à son HTA. Des céphalées épisodiques, des oedemes des membres inférieurs, une baisse de tonus, peuvent ainsi réellement altérer la qualité de vie du patient par rapport à son état antérieur. Il risque alors de trouver ces effets secondaires induits par les traitements intolérables, et d'arrêter des traitements, qu'on lui a pourtant donnés pour son bien (en terme de santé). Les médecins quand à eux risquent alors de rater leur objectif médical et de ne pas arriver à prévenir efficacement une complication cardiovasculaire potentiellement grave à long terme.

Prenons maintenant l'exemple de l'infection HIV dans les années 90. Nous sommes cette fois face à une maladie symptomatique, engageant le pronostic vital à moyen terme et fortement médiatisée. Au début des anti-rétroviraux, il n'était pas rare de voir des patients prendre plusieurs dizaines de comprimés par jour, avec des effets secondaires nombreux et invalidants à type de diarrhée, de manifestations cutanées, endocriniennes, de nausées et vomissement... Malgré cela les patients poursuivaient, le plus souvent, leur traitement et estimaient que leur qualité de vie, bien qu'altérée par le traitement, restait acceptable. On voit ainsi qu'il est très difficile de parler de qualité de vie liée aux états de santé sans contextualiser les choses. Des déterminants tels que le pronostic de la maladie, les symptômes et séquelles qu'elle peut induire, le risque vital qu'elle engage ou pas, son caractère aigu ou chronique deviennent essentiels pour que le patient lui même estime « justement » sa qualité de vie. En fonctions de ces éléments, sa capacité de tolérance aux traitements qui lui sont donnés sera le plus souvent modifiée.

On voit donc que la subjectivité de la qualité de vie ressentie par le malade est fonction de nombreux paramètres liés à sa maladie et aux traitements qu'il reçoit, mais aussi bien sur à son histoire personnelle, sa culture et son profil psychologique.

Lorsque à la fin des années 80 la médecine décide d'intégrer de plus en plus régulièrement la qualité de vie dans l'évaluation de la qualité des soins prodigués, on comprend que la tâche ne va pas être simple.

LA MESURE DE LA QUALITÉ DE VIE EN SANTÉ ET LES PROBLÈMES QU'ELLE POSE

La qualité de vie devient progressivement un paramètre essentiel de l'évaluation des soins, au moment même où la méthodologie des essais thérapeutiques rentre dans une période plus rigoureuse et dite « basée sur les preuves » où la signification statistique d'un résultat est centrale. Le paramètre qualité de vie a pourtant, par essence même, beaucoup de mal à rentrer dans ce nouveau cadre, car il est difficile à évaluer, son objectivité est discutable, sa reproductibilité est mauvaise, avec une variation temporelle rapide et forte.

La première question qui se pose est alors celle des moyens que l'on peut utiliser pour évaluer la qualité de vie en santé. C'est le champ de la psychologie avec les tests psychométriques qui va être utilisé, en se basant sur une auto-évaluation par le patient de son état de qualité de vie à différents moments de sa prise en charge.

Plusieurs scores sont alors développés. Ils peuvent être généraux ou plus spécifiquement dédiés à une maladie. Ils peuvent évaluer la qualité de vie de manière globale ou sur des aspects spécifiques comme, la vie sociale, le confort physique, l'état nutritionnel, l'autonomie, le sommeil et la douleur, ou encore mixer tout cela dans des approches multidimensionnelles.

Malgré la difficulté d'évaluer la qualité de vie, et les débats qui persistent sur son évaluation, le malade étant son propre témoin elle est progressivement considérée comme informative et acceptée par la communauté médicale.

Elle prend depuis 10 ans, malgré ses imperfections, une importance croissante dans l'évaluation clinique des patients, l'évaluation des nouveaux traitements et devient même un paramètre utilisé dans l'évaluation médico-économique et le remboursement de certains produits de santé.

LE CANCER COLORECTAL

Le cancer colorectal est une maladie fréquente et grave posant un réel problème de santé publique dans notre pays. On estime à 40 000 environ le nombre de nouveaux cas annuels et à un peu moins de 20 000 le nombre de décès secondaires à cette maladie. L'incidence de cette maladie croit chaque année en raison de différents facteurs comme le vieillissement de la population, le changement des habitudes alimentaires ainsi que d'autres facteurs non encore identifiés [2].

D'énormes progrès thérapeutiques ont été réalisés au cours des 20 dernières années concernant la prise en charge de cette maladie. Les taux de guérison/rémission sont passés d'environ 50 à 75 % pour les formes non métastatiques opérées. Parallèlement, la chirurgie des métastases s'est développée avec une survie à long terme de l'ordre de 40 % pour les patients métastatiques qui ont pu être opérés. Enfin, pour

ceux atteints des cancers les plus avancés, les survies médianes sont passées de 6 à 30 mois, en 25 ans, grâce à l'avènement de nouvelles chimiothérapies et thérapies ciblées efficaces.

Lorsque le patient est opéré d'une tumeur non métastatique, la chirurgie seule peut suffire, ou une chimiothérapie adjuvante complémentaire peut être nécessaire, en particulier lorsqu'il existe un envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire (stades III). Cette chimiothérapie est aujourd'hui une association de 5 fluoro-uracile et d'oxaliplatine pour 6 mois [3]. La même chimiothérapie est aussi prescrite en cas de métastases hépatiques opérables avant et après la chirurgie [4]. Elle présente comme possibles effets secondaires non exceptionnels : une toxicité hématologique sur les trois lignées, une toxicité digestive (mucite, nausées/vomissement, diarrhée), une toxicité palmo-plantaire (syndrome main-pieds). De plus l'oxaliplatine est responsable d'une toxicité neuro-sensitive cumulative, dont la physiopathologie reste débattue, qui entraîne des paresthésies au froid, qui peuvent devenir permanentes et sans facteurs déclenchant au cours du temps, et aller même jusqu'à une anesthésie des extrémités gênant la vie quotidienne et qui persiste après l'arrêt du traitement parfois durant plusieurs années [5].

Aux stades métastatiques, sans chirurgie possible des métastases, c'est en général la chimiothérapie associée ou non à des traitements ciblés (anti-epidermal growth factor receptor ou anti-vascular endothelial growth factor essentiellement) qui est proposée. On réévalue alors, la tolérance et l'efficacité du traitement par des scanners et des bilans biologiques réguliers et on change de « ligne » de chimiothérapie si un traitement n'est plus efficace. En terme de tolérance on note dans ce cas les effets secondaires déjà décrits précédemment auxquels s'ajoutent ceux non exceptionnels des autres médicaments utilisés dans cette situation, comme l'alopécie (irinotecan), les éruptions cutanées acnéiforme (anti-EGFRs), l'HTA et la protéinurie (anti-VEGF).

Comme pour les autres cancers fréquents, et au vu des effets secondaires induits par les traitements, qui altèrent potentiellement la qualité de vie des patients pris en charge pour cette maladie, celle-ci a été de plus en plus systématiquement évaluée ces 10 dernières années. Des efforts ont été réalisés pour modifier en conséquence nos stratégies d'utilisation de ces anti-cancéreux efficaces, afin de limiter leur impact délétère sur la qualité de vie des patients.

LA QUALITÉ DE VIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL

Pour les patients atteints d'un cancer colique de stade III ou avec des métastases opérables recevant une chimiothérapie adjuvante ou péri-opératoire à base d'oxaliplatine c'est la neurotoxicité cumulative liée à cette molécule que nous avons essayé de combattre. En effet, cet effet secondaire séquellaire du traitement altère la qualité de vie des patients parfois à très long terme. En l'absence de médicament efficace

capable de limiter cet effet secondaire, un des moyens les plus sûrs pour en limiter l'incidence et la chronicité, serait de réduire tout simplement les temps de traitement adjuvant. En effet les 6 mois de chimiothérapie habituels ne sont rendus nécessaires que parce que les traitements ont été évalués, dans les essais historiques, selon cette durée empirique. Le problème est que démontrer la non-infériorité d'un traitement plus court nécessite un nombre de malade considérable. Aucun pays n'a donc tenté l'expérience durant 10 ans. Nous avons finalement formé un consortium international permettant d'envisager l'inclusion à partir de 6 pays participants de plus de 10 000 patients dans une telle étude en 2006. Cette étude nommée IDEA a été commencée en 2008 et l'objectif de recrutement a été atteint en 2014 [6]. Les premiers résultats en sont attendus pour 2016. Si la non infériorité de 3 mois de traitements au lieu des 6 mois actuels est démontrée, ce nouveau standard thérapeutique plus court devrait permettre d'éviter 90 % des neurotoxicités séquellaires à la chimiothérapie. Un traitement plus court pourrait alors aussi être évalué chez les patients porteurs de métastases de cancer colorectal opérables par analogie.

Aux stades les plus avancés de la maladie, ou seul la chimiothérapie et les agents ciblés sont utiles, c'est le développement de stratégies incluant une pause thérapeutique, ou du moins une désescalade après un traitement d'induction, qui ont porté leurs fruits. Au début des années 2000 plusieurs essais de grande envergure ont essayé de démontrer qu'un traitement continu ou intermittent étaient équivalents [7]. D'autres ont testé un allègement thérapeutique et développé le concept de traitement d'entretien plutôt que celui d'arrêt complet temporaire des traitements anti-cancéreux. Si un traitement intermittent semble acceptable lorsqu'il est programmé et de courte durée, il semble délétère pour la survie des patients lorsque la pause est trop prolongé [8], même si un petit groupe de patients que nous ne savons aujourd'hui pas bien sélectionner pourrait en bénéficier. La stratégie de désescalade thérapeutique avec traitement d'entretien plus léger après une période de traitement d'induction plus agressive et toxique a elle porté ses fruits en montrant son impact positif sur la qualité de vie des patients sans altérer pour autant leur durée de survie [9].

Ces stratégies ont ainsi permis de simplifier les traitements, de diminuer leurs effets secondaires et leurs séquelles, d'améliorer la qualité de vie des patients et font partie intégrante aujourd'hui de notre pratique courante.

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

En 20 ans la qualité de vie est devenue centrale en cancérologie. Importante aujourd'hui comme critère d'évaluation dans les essais thérapeutiques, la recherche et l'évaluation médico-économique des produits de santé, la qualité de vie pourrait demain rentrer dans notre pratique quotidienne grâce à des outils informatiques adaptés, et nous permettre de suivre nos patients en temps réels et ainsi de mieux choisir et adapter les traitements que nous leur proposons.

Plusieurs expérience de ce type sont actuellement en cours au royaume uni et un logiciel Européen développé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) devrait bientôt être disponible dans nos services.

RÉFÉRENCES

- [1] Fagot-Largeault A. L'université de tous les savoirs 2002. [En ligne] Disponible sur : https://www.canal-u.tv/video/universite_de_tous_les_savoirs/diversite_humaine_et_qualite_de_la_vie.
- [2] Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: epidemiology. *BMJ*. 2000;290:805-8.
- [3] Taieb J, Puig PL, Bedenne L. Cetuximab plus FOLFOX-4 for fully resected stage III colon carcinoma: scientific background and the ongoing PETACC-8 trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(2):183-9.
- [4] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al*. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1208-15.
- [5] Zedan AH, Hansen TF, Fex Svenningsen A, *et al*. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer: many questions with few answers. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13(2):73-80.
- [6] André T, Iveson T, Labianca R, *et al*. The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration: Prospective Combined Analysis of Phase III Trials Investigating Duration of Adjuvant Therapy with the FOLFOX (FOLFOX4 or Modified FOLFOX6) or XELOX (3 versus 6 months) Regimen for Patients with Stage III Colon Cancer: Trial Design and Current Status. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2013;9:261-9.
- [7] Berry SR, Cosby R, Asmis T, *et al*. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26:477-85.
- [8] Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, *et al*. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5727-33.
- [9] Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, *et al*. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol*. 2015; 26(4):709-14.

