Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 1er septembre 2016 à Poitiers
par Madame Safaa ASSEMLALI

Chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile : revue systématique de la littérature et impact en médecine générale.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur José GOMES

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI

Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT-POCHAT

Monsieur le Docteur Laurent MONTAZ

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Bernard FRECHE

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2015 - 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie **(surnombre jusqu'en 08/2016)**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation **(en détachement)**
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie **(jusqu'au 31/10/2015)**
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement e de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructric
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 11
REMERCIEMENTS 14
LISTE DES ANNEXES 15
LISTE DES FIGURES 16
LISTE DES TABLEAUX 17
PREMIERE PARTIE : CONTEXTUALISATION SCIENTIFIQUE 18
1. INTRODUCTION 18
2. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER 19
2.1. Epidémiologie du cancer à l'échelle mondiale 19
2.1.1. Définitions : incidence, mortalité et prévalence à 5 ans 19
2.1.2. Analyse globale de l'incidence et de la mortalité en 2012 dans les différentes régions du monde tous cancers confondus et tous sexes confondus 19
2.1.3. Incidence en 2012 20
2.1.4. Mortalité en 2012 21
2.1.5. Prévalence en 2012 22
2.1.6. Projections estimatives 22
2.2. Epidémiologie du cancer en France 23
2.2.1. Incidence et âge moyen au diagnostic en 2012 23
2.2.2. Mortalité et âge moyen au décès en 2012 23
2.3. Epidémiologie du cancer dans la région Poitou-Charentes 24
2.3.1. Incidence régionale 24
2.3.2. Mortalité régionale 24
3. PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE ORALE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE ACTUEL DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER 25
3.1. Classification des chimiothérapies anti-cancéreuses 25
3.1.1. La classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (classification ATC) 26
3.1.2. La classification pharmacologique 27
3.1.2.1. Les anti-cancéreux cytotoxiques 27
3.1.2.1.1. Les alkylants 28
3.1.2.1.2. Les inhibiteurs des topoisomérases 29
3.1.2.1.3. Les anti-métabolites 30
3.1.2.1.4. Les agents interférant avec la tubuline ou poisons du fuseau mitotique 31
3.1.2.2. Les thérapies ciblées anti-cancéreuses ou l'essor d'une nouvelle classe thérapeutique 31
3.1.2.2.1. Les anticorps monoclonaux 33
3.1.2.2.2. Les inhibiteurs des tyrosine kinases et apparentés 36
3.1.2.2.2.1. Inhibiteurs des tyrosine kinases 37
3.1.2.2.2.2. Inhibiteurs des apparentés aux tyrosine kinases 42

3.1.2.3. Les hormonothérapies 44
3.1.2.4. Les anti-cancéreux immunomodulateurs 44
3.1.2.5. Les autres anti-cancéreux 45
3.2. Rationnel de l'essor des chimiothérapies orales 45
3.3. Avantages et inconvénients des chimiothérapies orales 46
3.3.1. Avantages 46
3.3.2. Inconvénients 49
3.4. Indications et critères d'éligibilité des patients à la chimiothérapie orale à domicile 55
3.4.1. Indications de la chimiothérapie orale 55
3.4.2. Critères d'éligibilité des patients à la chimiothérapie orale à domicile : la voie orale, pour qui ? 56
3.4.2.1. Conditions liées au produit 56
3.4.2.2. Conditions liées au patient 57
3.5. La chimiothérapie orale : une offre dynamique dans le paysage des traitements anti-cancéreux en France 59
3.5.1. La chimiothérapie orale : une offre de soins en plein essor 59
3.5.2. La chimiothérapie orale comme enjeu économique : quelques données chiffrées 60
3.5.3. La chimiothérapie orale comme enjeu d'organisation et de coordination des acteurs de santé 61
3.6. Les thérapies ciblées en France, des avancées thérapeutiques majeures 62
4. PLACE DU MEDECIN GENERALISTE DANS LE PARCOURS DE SOINS DU PATIENT CANCEREUX, A FORTIORI SOUS CHIMIOTHERAPIE ORALE A DOMICILE 63
4.1. Au travers des données épidémiologiques 63
4.1.1. La démographie médicale au 1er janvier 2014 63
4.1.1.1. Spécialité de médecine générale 63
4.1.1.2. Spécialités d'oncologie et apparentées 64
4.1.2. Le médecin généraliste et le patient cancéreux en quelques chiffres 64
4.2. Au travers des différents stades de la pathologie cancéreuse 65
4.2.1. La phase préventive 65
4.2.2. La phase diagnostique 66
4.2.3. Phase d'annonce diagnostique 66
4.2.4. La phase per-thérapeutique : les soins spécifiques du cancer 66
4.2.5. La phase de suivi post-thérapeutique 67
4.2.6. La phase palliative : notion de « soins de support » du cancer 67
4.2.7. La phase de l'après-cancer 68
4.3. Au travers des différents Plans cancer 68
4.3.1. Le premier Plan cancer : le Plan cancer 2003-2007 68
4.3.2. Le deuxième Plan cancer : le Plan cancer 2009-2013 69
4.3.3. Le troisième Plan cancer : le Plan cancer 2014-2019 69
4.4. Au travers de la configuration triangulaire formée par les 3 acteurs de santé pivots de cette trajectoire de soins spécialisée : le patient cancéreux, l'oncologue et le médecin généraliste 71

4.4.1. Point de vue des médecins généralistes 71
4.4.1.1. Vision positive 71
4.4.1.2. Vision négative 72
4.4.2. Point de vue des oncologues 72
4.4.2.1. Vision positive 72
4.4.2.2. Vision négative 73
4.4.3. Point de vue des patients 73
4.4.3.1. Vision positive 73
4.4.3.2. Vision negative 73
5. PLACE DU PHARMACIEN OFFICINAL DANS LE PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS CANCEREUX SOUS CHIMIOTHERAPIE ORALE A DOMICILE 75
5.1. Une dispensation facilitée des chimiothérapies orales en officine : sortie de la réserve hospitalière et rétrocession 75
5.2. Les missions du pharmacien officinal auprès des prescripteurs de chimiothérapies orales et des patients 75
5.3. Le pharmacien d'officine de ville : une position privilégiée en tant qu'acteur de santé de première ligne 77
5.4. Les écueils rencontrés par le pharmacien d'officine au comptoir pour ses patients cancéreux sous chimiothérapie orale à domicile 78
6. LE VIRAGE AMBULATOIRE DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS CANCEREUX : ENTRE HOSPITALISATION A DOMICILE ET ESSOR DES AGENTS ORAUX, VERS UN NOUVEAU SYSTEME DE SOINS EN PLEINE MUTATION 80
6.1. L'Hospitalisation A Domicile 80
6.2. La chimiothérapie anti-cancéreuse à domicile par voie d'administration orale 81
6.3. Les Réseaux Régionaux de Cancérologie 82
DEUXIEME PARTIE : NOTRE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE 83
1. INTRODUCTION 83
2. METHODES 86
2.1. Objectifs de l'étude 86
2.2. Design de la revue systématique en accord avec le modèle PRISMA 86
2.2.1. Une question clinique claire et définie a priori 86
2.2.2. Une recherche documentaire exhaustive 87
2.2.2.1. Recherche électronique de publications officielles 87
2.2.2.2. Recherche électronique des études non publiées : la littérature grise 90
2.2.2.3. Recherche manuelle 92
2.2.3. Une sélection des articles sur des critères définis a priori 92
2.2.3.1. Critères d'inclusion et de non-inclusion des études d'intérêt 92
2.2.3.2. Déroulement de la procédure de recrutement des études 94
2.2.3.2.1. Etape 1 : Recrutement des articles lors de la recherche initiale sur les sources de données à partir des mots-clés 95
2.2.3.2.2. Etape 2 : Recrutement des articles lors de la recherche secondaire sur référencements bibliographiques des articles inclus à l'étape 1 96
2.2.4. Evaluation de la méthodologie des études 96

2.2.4.1. Extraction des données 97
2.2.4.2. Evaluation du risque de biais 98
3. RESULTATS 99
3.1. Période de recrutement 99
3.2. Sélection des études pertinentes de notre revue systématique 99
3.2.1. Recherche électronique sur les 5 bases de données biomédicales identifiées 99
3.2.1.1. Résultats de l'étape 1 : Recrutement des articles à partir des équations de recherche (recherche initiale) 99
a) Phase 1 : Interrogation des 5 bases de données à partir des mots clés retenus et sélection initiale des articles 99
b) Phase 2 : Sélection des articles sur lecture du titre et/ou du résumé 100
c) Phase 3: Phase de dédoublonnage 100
d) Phase 4 : Sélection des articles sur lecture du texte intégral 100
e) Diagramme de flux 101
3.2.1.2. Résultats de l'étape 2 : recrutement de articles sur référencements bibliographiques (recherche secondaire) 103
a) Phase 1 : Sélection des articles sur référencements bibliographiques 103
b) Phase 2: Phase de dédoublonnage 103
c) Phase 3 : Sélection des articles sur lecture du texte intégral 103
d) Diagramme de flux 104
3.2.1.3. Résultats issus de l'interrogation du web profond 106
3.3. Evaluation de la méthodologie des études retenues 107
3.3.1. Extraction des données 107
3.3.1.1. Lecture analytique de l'étude n°1: « *Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy* » de Bordonaro et al. 108
Généralités introductives 108
Méthodes 109
Résultats principaux 111
Conclusions 112
3.3.1.2. Lecture analytique de l'étude n°2 : « *Is oral chemotherapy prescription safe for patients ? A cross-sectional survey* » de Bourmaud et al. 112
Généralités introductives 112
Méthodes 113
Résultats principaux 114
Conclusions 115
3.3.1.3. Lecture analytique de l'étude n°3: « An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study » de Spoelstra et al. 116
Généralités introductives 116
Méthodes 117
Résultats principaux 119

Conclusions 121
3.3.1.4. Lecture analytique de l'étude n°4 : « *Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care* » de Simons et al. 121
Généralités introductives 121
Méthodes 122
Résultats principaux 125
3.3.1.5. Lecture analytique de l'étude n°5 : « *A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes* » de Macintosh et al. 129
Généralités introductives 129
Méthodes 130
Résultats principaux 131
Conclusions 132
3.3.1.6. Lecture analytique de l'étude n°6 : « *Patient preference for oral or intravenous chemotherapy : a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer* » de Pfeiffer et al. 132
Généralités introductives 132
Méthodes 134
Résultats principaux 136
Conclusions 137
3.3.1.7. Lecture analytique de l'étude n°7 : « *A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer* » de Twelves et al.. 137
Généralités introductives 137
Méthodes 138
Résultats principaux 140
Conclusions 141
3.3.1.8. Tableau synthétique et descriptif des 7 études incluses 141
3.3.2. Evaluation du risque de biais 149
4. DISCUSSION 150
4.1. Partie 1: Analyse comparative des 7 études de notre revue systématique de la littérature 151
4.1.1. Thématique 1 : Observance aux agents oraux et éducation thérapeutique des patients 151
4.1.1.1. Contexte: la problématique de l'observance thérapeutique aux agents anti-cancéreux oraux 151
4.1.1.2. La paucité des publications sur l'observance aux agents anti-cancéreux oraux 152
4.1.1.3. Variabilité des méthodes de mesure de l'observance 152
4.1.1.4. La problématique du choix de la méthode de mesure de l'observance thérapeutique en l'absence de gold standard 155
4.1.1.5. Problématique des seuils retenus pour définir l'observance et la non-observance 156
4.1.1.6. Variabilité des scores d'observance selon les études 156
4.1.1.7. Facteurs influençant l'observance 157

4.1.1.8. Moyens d'action des professionnels de santé pour promouvoir l'observance aux chimiothérapies orales: la place centrale de l'éducation thérapeutique des patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile 161

➢ *Programmes visant à améliorer la gestion des traitements par voie orale* 162

➢ *Identification de clusters de profils de patients particuliers en termes d'observance* 166

➢ *Le recours aux artifices technologiques du XXI ème siècle pour améliorer l'observance thérapeutique* 169

4.1.1.9. Analyse méthodologique comparative des 4 études d'observance 170

a) Recherche clinique en soins courants 170

b) Ecueils de nos 4 études d'observance 172

c) Tableau synthétique des 4 études d'observance 174

4.1.2. Thématique 2 : Préférence des patients cancéreux entre chimiothérapie orale versus intra-veineuse 176

4.1.2.1. Préférences des patients 176

4.1.2.2. Satisfaction des patients 178

4.1.2.3. Qualité de vie des patients 178

4.1.2.4. Effets indésirables 178

4.1.2.5. Tableau synthétique des 2 études de preference 179

4.1.3. Thématique 3 : Pratiques de prescription et de monitoring des chimiothérapies orales 180

4.1.3.1. Evaluation des pratiques de prescription 182

4.1.3.2. Evaluation des pratiques liées à l'observance et à la tolérance des patients 182

4.1.3.3. Evaluation des pratiques liées à l'information et l'éducation des patients 183

4.1.3.4. Différences inter-institutionnelles 183

4.1.3.5. Faiblesses de l'étude des pratiques des prescripteurs 183

4.1.3.6. L'édition de recommandations pour la sécurisation du circuit des anti-cancéreuses oraux: l'exemple du modèle de soins américain 184

4.2. PARTIE 2: Mise en perspectives des rôles des différents acteurs de première ligne en ville dans le parcours de soins des patients cancéreux sous chimiothérapie à domicile, a fortiori par voie orale 187

4.2.1. Place de la HAD dans la délivrance des chimiothérapies anti-cancéreuses orales 187

4.2.2. Place du médecin généraliste dans le parcours de soins des patients sous chimiothérapie orale : Définir la place du médecin traitant autour du suivi global du patient.. 188

4.2.2.1. Le design méthodologique de l'étude en lui-même: une revue systématique de la littérature médicale 189

4.2.2.2. Perspectives pour une meilleure définition du rôle des médecins généralistes dans le parcours de soins ambulatoires des patients sous chimiothérapie orale 191

➢ *De la médecine antique d'Hippocrate…* 191

➢ *…à la médecine moderne d'« e-ppocr@te »* 191

4.2.3. Place du pharmacien d'officine dans le conseil pharmaceutique délivré au comptoir aux patients cancéreux sous chimiothérapie orale 194

4.3. PARTIE 3: Forces et limites de la revue systématique de la littérature 195

4.3.1. Forces de la revue systématique de la littérature 195

4.3.1.1. Un sujet d'intérêt pertinent et original 195
4.3.1.2. Une molécule de chimiothérapie orale d'intérêt: la capécitabine 196
4.3.1.3. Des études pertinentes aux niveaux de preuve scientifiques satisfaisants 197
4.3.2. Faiblesses de la revue systématique de la littérature 198
4. CONCLUSIONS 199
5. RESUME 200
6. BIBLIOGRAPHIE 201
7. ANNEXES 216
8. SERMENT D'HIPPOCRATE 231

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU 5-fluoro-uracile

5-FU/LV 5-fluoro-uracile/leucovorine

ABC ATP-binding-cassette

AFSSAPS Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AH-HP Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ALD Affection Longue Durée

AMM Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament

ANAES Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ANFH Association Nationale pour la Formation permanente du personnel Hospitalier

ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS Agence Régionale de Santé

ASCO American Society of Clinical Oncology

ASMR Amélioration du Service Médical Rendu

ATC Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation

AVK Anti-Vitamine K

AVR Automated Voice Response/Recording

BDSP Banque de Données de Santé Publique

CAC Centre Anti-Cancéreux

CCR Cancer colo-rectal

CCRM Cancer colo-rectal métastatique

CFB Centre François Baclesse

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CIRC Centre International de Recherche sur le Cancer

CLCC Centre de Lutte Contre le Cancer

CNHIM Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

CNOM Conseil National de l'Ordre des Médecins

CNRS Centre National de la Recherche Scientifique

COM Collectivités d'Outre-Mer

CONSORT CONsolidated Standards Of Reporting Trials

CPP Comité de Protection des Personnes

CREDES Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé

CRPV Centre Régional de Pharmacovigilance

DCC Dossier Communicant de Cancérologie

DCI Dénomination Commune Internationale

DDD Defined Daily Dose

DES Diplôme d'Etudes Spécialisées

DOM Départements d'Outre-Mer

DGOS Direction Générale de l'Offre de Soins

DMP Dossier Médical Personnalisé

DP Dossier Pharmaceutique

DS Déviation Standard

EGF Epidermal growth factor

EGFR Epidermal growth factor receptor

EMC Encyclopédie Médico-Chirurgicale

ES Erreur Standard

ETP Education Thérapeutique du Patient

FDA Food and Drug Administration

FRANCIM France Cancer Incidence et Mortalité

GHS Groupes Homogènes de Séjour

GIST Gastro Intestinale Stromal Tumor

HAD Hospitalisation A Domicile

HaH Hospital at Home programs

HAS Haute Autorité de Santé

HPST loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires »

IMC Indice de Masse Corporelle

INCa Institut National du Cancer

IPC Institut Paoli Calmette

IPdG pour in-patient de Gramont

ITT analyse en Intention de traiter

ISPOR International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

JAK Janus kinase

L Leucovorine

LV Leucovorine

MAP kinases Mitogen activated proteins kinases

MAS Mutualité Sociale Agricole

MASCC Multinational Association for Supportive Care in Cancer

MCO secteur Médecine-Chirurgie-Obstétrique

MEMS° Medication Event Monitoring System°

MOATT MASCC Oral Agent Teaching Tool

MPR Medication Possession Ratio

mTOR Mamalian Target of Rapamycin

NCCN National Comprehensive Cancer Network

NCO Newcastle-Ottawa

NET Nécrolyse Epidermique Toxique

NLM National Library of Medicine

NTIC Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication

OMéDIT de Haute-Normandie Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux, et de l'Innovation Thérapeutique de Haute-Normandie

OMG Observatoire de la Médecine Générale

OMS Organisation Mondiale de la Santé

ONCOMIP Réseau d'ONCologie Midi-Pyrénées

ONS Oncology Nursing Society

OPdG pour out-patient de Gramont

P-gp P-glycoprotéine

PH médicaments à Prescription Hospitalière

PPAC Programme Personnalisé de l'Après-Cancer

PPS Programme Personnalisé de Soins

PR médicaments à Prescription Restreinte

PRS médicaments à Prescription Réservée à certains médecins Spécialistes

PRC Pôle Régional de Cancérologie

PUI Pharmacie à Usage Intérieur

QoL Qualité de vie (pour *Quality of Life* en anglais)

Raf Rearrangement activated fibrosarcoma

RCP Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RR Risque relatif

RRC Réseau Régional de Cancérologie

SFC Société Française du Cancer

SFPO Société Française de Pharmacologie Oncologique

SIDA Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SMP Syndrome main-pied

SMR Service Médical Rendu

SMT Symptom Management Toolkit

SSJ Syndrome de Stevens-Johnson

STROBE Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology

T2A Tarification à l'activité

TIC Technologies de l'Information et de la Communication

TPQ Therapy Preference Questionnaire

TSA Télé Santé Aquitaine

UFT/L Uracile-tégafur associé à la leucovorine

VEGF Vascular endothelial growth factor

WONCA World Organisation of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitionners/Family Physicians

REMERCIEMENTS

A ma mère et mon père bien aimés,

Je dédie ce travail de thèse aux 2 personnes qui me sont le plus chères au monde pour avoir fait de moi qui je suis, le médecin que j'aspire à être et le Docteur que je deviendrai.

A monsieur le Pr José Gomes,

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ma thèse. Vous me faites un grand honneur.

A monsieur le Dr Laurent MONTAZ,

Je te remercie pour ta bienveillance. Mon dernier stage d'interne dans ton service de soins palliatifs a bonifié ma vision de la médecine générale, et de la médecine au sens large du termes, en replaçant l'humain au cœur de notre métier. Merci d'être un exemple pour moi dans ma pratique professionnelle d'aujourd'hui et de demain.

A Monsieur Jean-Marc TOURANI et Madame Marie-Christine PERAULT-POCHAT,

Je vous remercie d'avoir accepté chacun d'être membres de mon jury de thèse pour me permettre de concrétiser mon rêve d'enfant : aider mon prochain par le soin.

A monsieur Bernard FRECHE,

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse durant ces longs mois de travail en me guidant jusqu'à sa finalisation. Je vous en suis très reconnaissante.

A Mme Hélène Moutaffian,

Je te remercie pour ta contribution à ma thèse par ta clarté scientifique et ta relecture critique en tant qu'épidémiologiste médical.

A Mr Jérôme Béranger,

Un grand merci pour tes conseils et ton ouvrage qui m'ont permis d'aborder ma thèse sous un angle de vue plus contemporain et moderne de la médecine.

A mes 3 chers amis des plus loyaux, Ornella, André et Kahina,

Je vous dédie ce travail que vous avez tant soutenu par votre amitié sincère et pérenne. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre contribution quotidienne à mon bonheur.

A tous mes autres amis et ma famille que je n'oublie pas (Eliane, Otmane, Jean et Patricia, les parents Duprat, mon frère et mes 2 sœurs, les 2 familles Taki, ma tante Fatiha et mes cousins, mon très cher oncle Lahoussine, Sonia, Loubna, etc),

Merci d'avoir été là, et d'être là encore aujourd'hui.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Carte du monde subdivisant les pays en 20 régions (d'après GLOBOCAN 2012).

Annexe 2 : Estimation globale de l'incidence et de la mortalité mondiale dans les 20 régions du monde en 2012, tous sexes confondu (d'après GLOBOCAN 2012).

Annexe 3 : Incidence et mortalité mondiales estimées (standardisées âge et monde et pour 100000 habitants) (d'après GLOBOCAN 2012).

Annexe 4 : Résumé statistique des principales données relatives au cancer dans le monde en 2012 (d'après GLOBOCAN 2012).

Annexe 5 : Compétences d'auto-soins (d'après la HAS, 2007).

Annexe 6 : Compétences d'adaptation (d'après la HAS, 2007).

Annexe 7 : Modèle de la porte tournante (D'après Prochaska et DiClemente).

Annexe 8 : Répartition des dépenses des 10 premiers anti-cancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2013 en France (d'après l'INCa, 2015).

Annexe 9 : Répartition des dépenses des 10 premiers anti-cancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2013 en France (d'après l'INCa, 2015).

Annexe 10 : Liste des thérapies ciblées en France en 2014 (D'après l'INCa, 2015).

Annexe 11 : Répartition des journées pour chimiothérapie en HAD par localisation en 2013 en France (d'après l'INCa, 2013).

Annexe 12 : Répartition des dépenses 2013 par catégories d'anti-cancéreux de la liste en sus dans les établissements d'HAD du secteur public en France (d'après l'INCa, 2013).

Annexe 13 : Traduction française de la liste de contrôle PRISMA (d'après Gedda, 2015).

Annexe 14 : Traduction française de la liste de contrôle STROBE (d'après Gedda, 2015).

Annexe 15 : Echelle de Newcastle-Ottawa pour l'évaluation des études cas-témoins.

Annexe 16 : Echelle de Newcastle-Ottawa pour l'évaluation des études de cohorte.

Annexe 17 : Traduction française de la liste de contrôle CONSORT (d'après Gedda, 2015).

Annexe 18 : Grade des recommandations et niveau de preuve scientifique des études quantitatives (d'après la HAS, 2013).

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle cellulaire et mécanismes d'action des anti-cancéreux cytotoxiques (D'après le CNHIM et la SFPO, 2013).
Figure 2 : Mode d'action simplifié des thérapies ciblées (anticorps monoclonaux et inhibiteurs des tyrosines kinases et apparentés) (d'après Dielenseger P et al, 2014).
Figure 3 : Illustration simplifiée des 4 grands types d'anticorps monoclonaux (D'après Scheen, 2009).
Figure 4 : Schéma général d'activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase (D'après Robert J., 2011).
Figure 5 : Schéma général de fonctionnement de tyrosine kinases couplées à un récepteur sans activité tyrosine kinase (D'après Robert J., 2011).
Figures 6 : Classes des molécules de chimiothérapie orale mises sur le marché pour la première fois sur la période 2010-2014 en France (d'après l'INCa, 2015).
Figure 7 : Répartition des chimiothérapies orales en 2014 en France (d'après l'INCa, 2015).
Figure 8 : Répartition des dépenses officinales en 2013 en France, selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie per os (d'après l'INCa, 2015).
Figure 9 : Répartition par nombre de médicaments ayant l'AMM en 2014 en France, selon le type de thérapie ciblée (d'après l'INCa, 2015).
Figure 10 : Diagramme décisionnel pour la délivrance ou le renouvellement d'une ordonnance contenant un anti-cancéreux oral (d'après Harlé A et al, 2013).
Figure 11 : Diagramme de flux des données issues de la recherche initiale (étape 1) sur les 5 bases de données biomédicales.
Figure 12 : Diagramme de flux des données issues de la recherche secondaire (étape 2) sur les 5 bases de données.
Figure 13 : Diagramme de flux pour le groupe contrôle de l'étude 4 (analyse en ITT) (Interprétation libre).
Figure 14 : Diagramme de flux pour le groupe intervention de l'étude 4 (analyse en ITT) (Interprétation libre).
Figure 15 : Résumé du design de l'étude 6 (D'après Pfeiffer et al. 2006).
Figure 16 : Diagramme de flux de l'étude 6 en ITT (Interprétation libre).
Figure 17 : Résumé du design de l'étude 7 (D'après Twelves et al., 2005).
Figure 18 : Modèle d'adhésion et de persistance à la chimiothérapie anti-cancéreuse orale selon Ruddy (D'après Ruddy et al. 2009).
Figure 19 : Arbre décisionnel dans la conception d'un design en recherche clinique : focus sur les études en soins courants.
Figure 20 : Illustration de la randomisation par stepped wedge : un exemple à 5 étapes/clusters (D'après Brown et Lilford, 2006).
Figure 21 : Représentation schématique de la e-santé (D'après Brouard et al., 2014).

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des 14 groupes du niveau 1 (groupe anatomique) de la classification ATC.

Tableau 2 : Classification et indications non exhaustives des alkylants (d'après Chavanon, 2016).

Tableau 3 : Classification et indications non exhaustives des inhibiteurs des topoisomérases (d'après Chavanon, 2016).
Tableau 4 : Classification et indications non exhaustives des anti-métabolites (d'après Chavanon, 2016).
Tableau 5 : Classification et indications non exhaustives des poisons du fuseau (d'après Chavanon, 2016).
Tableau 6 : Nomenclature internationale simplifiée des différents types d'anticorps monoclonaux (D'après Scheen, 2009).
Tableau 7 : Nomenclature internationale détaillée des différents anticorps monoclonaux, tenant compte de leur cible potentielle (D'après Scheen, 2009).

Tableau 8 : Anticorps monoclonaux thérapeutiques en cancérologie (les anticorps indiqués en italique sont en développement) (D'après Bouzid et al. 2012).

Tableau 9 : Caractéristiques de l'inhibiteur du récepteur de la famille ALK (d'après Chavanon, 2016).
Tableau 10 : Caractéristiques des inhibiteurs des récepteurs de l'EGF et HER (d'après Chavanon, 2016).
Tableau 11 : Caractéristiques des inhibiteurs des récepteurs VEGF / VEGFR (d'après Chavanon, 2016).

Tableau 12 : Caractéristiques de l'inhibiteur du récepteur JAK (D'après Chavanon, 2016).

Tableau 13 : Les inhibiteurs de tyrosine kinases BCR-ALB (protéine de fusion (d'après Chavanon, 2016).
Tableau 14 : Caractéristiques de l'inhibiteur de la RAF kinase B-RAF (d'après Chavanon, 2016).
Tableau 15 : Caractéristiques de l'inhibiteur de mTOR (d'après le Vidal, 2016).

Tableau 16 : Récapitulatif des principales données chiffrées concernant la démographie médicale des médecins généralistes et spécialistes oncologues et apparentés en France au 1er janvier 2014 (D'après les données du CNOM, 2014).

Tableau 17 : Stratégies de recherche bibliographique pour les sources de données anglophones (Interprétation libre).

Tableau 18 : Stratégies de recherche bibliographique pour les sources de données francophones (Interprétation libre).

Tableau 19 : Tableau synthétique des données extraites de 7 études retenues dans la revue systématique (Interprétation libre).

Tableau 20 : Evaluation des risques de biais dans chacune des 7 études incluses de notre revue systématique (Interprétation libre).

Tableau 21 : Avantages et Inconvénients des méthodes de mesure directes de l'observance (inspiré du travail de thèse du Dr DESESQUELLES et de Farmer).

Tableau 22 : Avantages et Inconvénients des méthodes de mesure indirectes de l'observance (inspiré du travail de thèse du Dr DESESQUELLES et de Farmer).

Tableau 23 : Synthèse des 4 études d'observance de notre revue systématique de la littérature (Interprétation libre).

Tableau 24 : Synthèse des 2 études de préférence incluses dans la revue systématique de la littérature (Interprétation libre).

PREMIERE PARTIE : CONTEXTUALISATION SCIENTIFIQUE

1. INTRODUCTION

Le cancer est un fléau qui s'étend inexorablement à l'échelle mondiale. En effet, le nombre de personnes qui développent et qui meurent d'un cancer ne cesse de s'accroître en France et à travers le monde, et les projections estimatives pour la décennie à venir confortent cette tendance (1).
Paradoxalement, grâce aux progrès de la médecine, le cancer se soigne de mieux en mieux et quand il ne guérit pas, il constitue une maladie chronique prise en charge dans la durée. S'il constituait autrefois une sentence de mort irrévocable et une épée de Damoclès pour les patients nouvellement diagnostiqués, le cancer rime de nos jours avec espoir de guérison pour un bon nombre de localisations cancéreuses.

Avec l'essor des thérapies moléculaires ciblées sur le marché pharmaceutique mondial dans les années 2000, et des chimiothérapies anti-cancéreuses orales au sens large du terme, l'arsenal thérapeutique de la lutte contre le cancer s'est considérablement enrichi. En France, depuis 2004, ces spécialités sont sorties de la réserve hospitalière grâce à une politique volontariste des pouvoirs publics (2), et un grand nombre d'entre elles sont désormais dispensées en pharmacies de ville. Par ailleurs, si les premiers Centres Anti-Cancéreux sont apparus au XXème siècle en Europe et en Amérique du Nord (3), l'émergence des agents oraux a bouleversé les modes de prise en charge qui se font de plus en plus à domicile, dans l'environnement de vie des patients.
Ces innovations semblent ainsi s'imposer au monde médical d'aujourd'hui comme un réel changement de paradigme. En corrélat, cette mutation suppose une réorganisation de notre système de soins français, largement pensé pour des prises en charge conventionnelles dans le cadre d'une hospitalisation. La place du médecin généraliste libéral au sein de l'interface entre la ville et l'hôpital, au côté de son partenaire pharmacien officinal, reste donc pleinement à définir.

C'est ce que nous avons tenté de faire dans notre travail de thèse en réalisant un état des lieux des données actuelles de la science sur la chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile sous la forme d'une revue systématique de la littérature. Notre travail scientifique est constitué de 2 parties distinctes. La première posera le contexte et la légitimité scientifique de notre thèse en définissant les grands concepts qui la sous-tende, en particulier en décrivant les classifications des agents oraux et en déterminant le rôle du médecin généraliste dans le parcours de soins des patients cancéreux sous chimiothérapie orale en tant qu'acteur de premier recours, en partenariat avec son confrère pharmacien de ville. La seconde partie constitue notre travail de thèse à proprement parler où sera exposé notre revue systématique en suivant la structure IMRED[1] des publications scientifiques des grandes revues internationales avec 4 axes successifs : après une brève introduction (Introduction), nous décrirons le design de notre étude en évoquant sa méthode (Méthodes), puis nous détaillerons nos résultats (Résultats) que nous discuterons dans la partie finale (Discussion). A la lumière de nos résultats, nous réaliserons un état des lieux objectif de la chimiothérapie orale à domicile issue de notre analyse systématique de la littérature au regard de l'*Evidence-Based Medecine* (objectif principal) pour tenter d'en dégager la place actuelle du médecin généraliste chez les patients cancéreux bénéficiant de ces spécialités (objectif secondaire).

[1] IMRED pour Introduction, Méthodes, Résultats Et Discussion.

2. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER

2.1. Epidémiologie du cancer à l'échelle mondiale

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'agence spécialisée sur le cancer de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a publié un rapport sur le cancer dans le monde en 2014 (World Cancer Report 2014), résultat de la collaboration de plus de 250 chercheurs de plus de 40 pays différents (4). On y recense les dernières données sur l'incidence, la mortalité et la prévalence du cancer dans le monde. La nouvelle version de la base de données en ligne du CIRC, GLOBOCAN 2012 (1), donne les estimations les plus récentes pour 27 types de cancers dans 184 pays et offre une vision complète et globale du fardeau mondial qu'est le cancer. Pour des raisons didactiques, nos données épidémiologiques mondiales s'appuieront sur une subdivision de la carte du monde en 20 régions distinctes (Annexe 1).

2.1.1. Définitions : incidence, mortalité et prévalence à 5 ans

L'incidence est le nombre de nouveaux cas de cancer survenant dans une période donnée dans une population donnée. Cette information est recueillie régulièrement par les registres du cancer. Elle peut être exprimée comme nombre absolu de cas par an ou comme taux pour 100 000 personnes par an. Ce taux fournit une approximation du risque moyen de faire un cancer (1).
La mortalité est le nombre de décès survenus dans une période donnée dans une population donnée. Elle peut être exprimée comme nombre absolu de décès par an ou comme taux pour 100 000 personnes par an (1).
La prévalence à 5 ans d'un cancer particulier correspond au nombre de personnes dans une population définie chez qui l'on a diagnostiqué ce type de cancer au cours des 5 dernières années et qui sont encore en vie à la fin d'une année donnée (1).

2.1.2. Analyse globale de l'incidence et de la mortalité en 2012 dans les différentes régions du monde tous cancers confondus et tous sexes confondus

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde selon l'OMS (5). Le CIRC s'inquiète de l'expansion alarmante du cancer. En 2012, on estimait que 56 millions de personnes sont décédées dans le monde (1), dont 8,2 millions par cancer ce qui représente 14,6 % de la mortalité mondiale en 2012 contre 13% en 2008 (6) (Annexe 2).
En 2013, l'OMS a lancé son Plan d'action mondial pour la prévention et la lutte contre les maladies non transmissibles 2013-2020 qui vise à réduire de 25% la mortalité prématurée due au cancer, aux maladies cardio-vasculaires, au diabète et aux maladies respiratoires chroniques (5).

La majorité des cas incidents (4,1 millions, 29,4% du total) et de décès par cancer (2,75 millions, 33,6% du total) surviennent en Asie de l'Est, région qui regroupe 22% de la population mondiale en 2012 soit 1,2 milliards de personnes.
L'Amérique du Nord est au second rang en termes d'incidence mondiale (1,78 million, 12,7% du total) mais est au troisième rang en termes de mortalité mondiale (691 000, 6,4% du total) après l'Asie centrale et du Sud (1 million de décès, 12,5%).
Presque un quart des cas incidents (3,44 millions) et un cinquième des cas de décès par cancer (1,75 million) sont enregistrés dans les 4 régions d'Europe bien qu'elle ne concentre que 10% de la population globale.

2.1.3. Incidence en 2012

- Incidence globale

En 2012, on comptait approximativement 14,1 millions de nouveaux cas par rapport à 12,7 millions en 2008 (6), dont 8 millions (soit 57%) survenaient dans les pays les moins développés selon GLOBOCAN 2012 (1).

- Incidence selon le sexe (1)

Les scores d'incidence standardisés à l'âge (standardisés monde) sont presque 25% plus élevés chez l'homme que chez la femme dans le monde, avec des taux de 205 et 165 pour 100000 personnes, respectivement.

Tous sexes confondus, globalement, en 2012, les cancers les plus fréquemment diagnostiqués étaient ceux :
-du poumon (1,8 million de cas, soit 12,9% du total),
-du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total),
-du côlon-rectum (1,4 million, soit 9,7% du total),
-de la prostate (1,1 millions de cas, 7,9% du total),
-de l'estomac (951000, 6,8% du total)
-du foie (782000, 5,6% du total) (22) (25).
Ces 6 localisations de cancers représentent 55% de l'incidence mondiale tous sexes confondus en 2012.
Chez les hommes, les 5 types de cancer les plus couramment diagnostiqués en 2012 étaient le cancer du poumon, de la prostate, du côlon et du rectum, de l'estomac et du foie.
Chez les femmes, les 5 types de cancer les plus couramment diagnostiqués en 2012 étaient le cancer du sein, du côlon et du rectum, du col de l'utérus et de l'estomac.

- Incidence selon le niveau de développement des pays (pays les plus développés *versus* pays les moins développés)

-Tous sexes confondus
Dans les pays les plus développés, 4 cancers (cancers du sein chez la femme, de la prostate, broncho-pulmonaire et du côlon et du rectum) regroupent la moitié (50,2%) de l'incidence mondiale globale en 2012.
Dans les pays les moins développés, les cancers broncho-pulmonaires, du sein chez la femme, de l'estomac, du foie et du côlon et du rectum regroupent 54% de cette dernière.

-Chez les hommes
Dans les pays les plus développés, les cancers les plus fréquents chez les hommes sont :
-le cancer de la prostate (759000 cas)
-le cancer broncho-pulmonaire (490000 cas).
Dans les pays les moins développés, les cancers les plus fréquents chez les hommes sont :
-le cancer broncho-pulmonaire (751000 nouveaux cas)
-le cancer du foie (462000 nouveaux cas)
-le cancer de l'estomac (456000 nouveaux cas).
Ils enregistrent à eux seuls 40% de l'incidence masculine mondiale des cancers dans les pays les moins développés.

-Chez les femmes
Dans les pays les plus développés comme dans les moins développés, le cancer du sein reste la première cause de cancer chez les femmes, avec une incidence mondiale plus forte dans les pays les plus développés (883000 nouveaux cas contre 794000).
Dans les pays les moins développés, les cancers les plus fréquents chez les femmes est, après le cancer du sein, le cancer du col (445000 nouveaux cas) alors qu'il se trouve au 11ème rang chez les femmes des pays les plus développés.

- Incidence selon les régions (1)

Les taux d'incidence chez l'homme peuvent être jusqu'à 5 fois plus importants d'une région à une autre du monde, avec un taux de 79 pour 100000 personnes en Afrique de l'Ouest contre un taux de 365 pour 100000 personnes en Australie/Nouvelle-Zélande (en taux estimés standardisés âge et monde), principalement lié à une forte incidence des cancers de la prostate dans cette dernière région du monde (Annexe 3).

En raison de la croissance et du vieillissement des populations, les pays en développement sont affectés de manière disproportionnée par l'augmentation du nombre des cancers. Plus de 60% des nouveaux cas de cancer surviennent en Afrique, Asie, Amérique centrale et Amérique latine.

2.1.4. Mortalité en 2012

- Mortalité globale

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde à l'origine de 8,2 millions de décès en 2012 par rapport à 7,6 millions en 2008 dont 5,3 millions (soit 65%) survenaient dans les pays les moins développés selon GLOBOCAN 2012 (1).

- Mortalité selon le sexe

Les principaux types de cancer pourvoyeurs de décès, tous sexes confondus, sont les suivants (1) :

- Cancer du poumon (1,59 million de décès, soit 19,4% du total)
- Cancer du foie (745 000 décès, soit 9,1% du total)
- Cancer de l'estomac (723 000 décès, 8,8% du total)
- Cancer colorectal (694 000 décès, 8,5% du total)
- Cancer du sein (522 000 décès, 6,4% du total)
- Cancer de l'œsophage (400 000 décès, 4,9% du total).

- Mortalité selon le niveau de développement des pays

-Tous sexes confondus (1)

L'Afrique, l'Asie, l'Amérique centrale et l'Amérique latine enregistrent 70% des décès par cancer dans le monde, une situation aggravée par l'absence de détection précoce et d'accès aux traitements.

-Chez les hommes (1)

Le cancer broncho-pulmonaire reste la première cause de décès par cancer chez les hommes des pays les plus développés (417000 décès).

Dans les pays les moins développés, les cancers les plus pourvoyeurs de décès chez les hommes sont :

-le cancer broncho-pulmonaire (682000 décès)
-le cancer du foie (441 000 décès)
-le cancer de l'estomac (362000 décès)

Ils enregistrent à eux seuls 48% de la mortalité masculine mondiale dans les pays les moins développés.

-Chez les femmes (1)

Dans les pays les plus développés, c'est également le cancer broncho-pulmonaire qui est la première cause de décès chez les femmes (210000 décès).

Dans les pays les moins développés, les 3 cancers les plus pourvoyeurs de décès sont :

-le cancer du sein (324000 décès)
-le cancer broncho-pulmonaire (281000 décès)
-le cancer du col (230000 décès).

- Mortalité selon les régions (taux standardisés âge et monde)

-Tous sexes confondus

Il existe une moindre variabilité inter-régions en termes de mortalité, avec des scores de mortalité plus élevés dans les pays les plus développés comparativement aux pays les moins développés, tous sexes confondus (taux de mortalité masculine 15% plus important, taux de mortalité féminine 8% plus élevé).

-Chez les hommes, la mortalité est la plus forte en Europe centrale et de l'Est (173 pour 100000) et la plus faible en Afrique de l'Ouest (69 pour 100000).

-Chez les femmes, elle est maximale en Mélanésie (119) et en Afrique de l'Est (111) et minimale en Amérique centrale (72) et en Asie centrale et du Sud (65).

- Mortalité selon les facteurs de risques imputables aux cancers

- Environ 30% des décès par cancer sont dus aux 5 principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires : un indice de masse corporelle (IMC) élevé, une faible consommation de fruits et légumes, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool.
- Le tabagisme est le facteur de risque le plus important, entraînant dans le monde environ 20% de la mortalité par cancer et près de 70% des décès par cancer du poumon.
  Dans les pays à revenu faible ou modéré, on impute jusqu'à 20% des décès par cancer à des infections virales, notamment par le virus de l'hépatite B, C ou le papillomavirus humain (HPV) (26).
- Selon l'OMS, on pourrait éviter plus de 30% de la mortalité due au cancer en modifiant ou en évitant les principaux facteurs de risque (24).

2.1.5. Prévalence en 2012

Les estimations de la prévalence pour 2012 montrent qu'on comptait 32,6 millions de personnes vivantes (âgées de plus de 15 ans) chez qui l'on avait diagnostiqué un cancer au cours des 5 années précédentes dont 15,6 millions (soit 48%) survenaient dans les pays les moins développés selon GLOBOCAN 2012 (1).

2.1.6. Projections estimatives

On estime que le nombre de cas de cancer par an devrait augmenter de 14 millions en 2012 à 22 millions au cours des 20 prochaines années (7) soit une augmentation d'environ 70%. Sur la même période, les décès par cancer devraient aussi augmenter, passant d'environ 8,2 millions par an à 13 millions par an (1).

Plus de la moitié de tous les cancers (56,8%) et des décès par cancer (64,9%) en 2012 ont été enregistrés dans les régions les moins développées du monde et ces proportions augmenteront encore d'ici à 2025. En effet, les projections fondées sur les estimations de GLOBOCAN 2012 prévoient une augmentation conséquente de 19,3 millions de nouveaux cas de cancer par an d'ici à 2025 en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale (1).

Globalement, les tendances mondiales révèlent que dans les pays en développement socio-économique, la transition vers un mode de vie similaire à celui des pays industrialisés conduit malheureusement à une expansion de la maladie cancéreuse dans le monde. Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du globe, il existe d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux soins.

Un tableau statistique résumant les principales données chiffrées sur le cancer dans le monde en 2012 est joint en annexe (Annexe 4).

2.2. Epidémiologie du cancer en France

Le cancer représente la première cause de mortalité prématurée en France. Les chiffres d'incidence ont doublé ces 3 dernières décennies, en partie du fait de l'augmentation et du vieillissement de la population. Selon le rapport de la Commission d'Orientation sur le Cancer de 2003 (8), le poids du cancer sur la santé publique et la vie des citoyens français est souvent sous-estimé. En France, 3 millions de personnes vivent avec ou après un cancer (9) (10).

Le cancer est devenu la première cause de mortalité devant les maladies cardio-vasculaires chez l'homme depuis 2008, et chez la femme depuis 2002.
Cette augmentation est d'origine multifactorielle et trouve ses origines dans :

- les progrès dans la prise en charge des pathologies cardio-vasculaires, qui ont entraîné une diminution de la mortalité plus forte que pour celle liée au cancer,
- l'accroissement démographique,
- le vieillissement de la population française,
- l'amélioration des dépistages des cancers du sein, de la prostate et colo-rectal impliquant un meilleur diagnostic,
- les progrès thérapeutiques ayant permis l'allongement de la survie,
- l'augmentation des comportements à risque (tabac, alcool, rayons ultraviolet),
- les changements de mode de vie (nutrition, sédentarité, obésité),
- la dégradation de l'environnement (pollutions diverses, expositions professionnelles).

2.2.1. Incidence et âge moyen au diagnostic en 2012

Environ 355 354 nouveaux cas de cancer (200 350 hommes et 155 004 femmes) sont estimés en 2012 en France métropolitaine.

Le cancer de la prostate est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme avec 56 840 nouveaux cas estimés en 2012 avant le cancer du poumon (28 200 cas) et le cancer colorectal (23 200 cas). Avec 48 800 nouveaux cas estimés en 2012, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme avant le cancer colorectal (18 920 cas) et le cancer du poumon (11 300 cas).

Les cancers surviennent plus fréquemment chez l'homme. En effet, en 2012, les taux d'incidence standardisés monde sont estimés à 362,6 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et à 252,0 chez la femme.

L'âge moyen au moment du diagnostic est estimé à 67 ans chez l'homme et à 66 ans chez la femme en 2012. Il varie de 38 ans (testicule) à 73 ans (vessie) chez l'homme et respectivement de 52 ans (thyroïde) à 77 ans (vessie) chez la femme.

2.2.2. Mortalité et âge moyen au décès en 2012

En 2012, le nombre de décès par cancer est estimé à 148 000 environ : 85 000 hommes et 63 000 femmes en décèderaient chaque année.
Avec 21 300 décès estimés, le cancer du poumon reste de loin le cancer le plus mortel chez l'homme, devant le cancer colorectal (9 300 décès) et le cancer de la prostate (8 900 décès). Chez la femme, le cancer du sein est la première cause de mortalité, avec 11 900 décès, devant le cancer du poumon (8 600 décès) et le cancer colorectal (8 400 décès). Néanmoins, le taux de mortalité par cancer du sein

chez la femme diminue en France depuis près de 15 ans.
La mortalité par cancer est près de 2 fois plus importante chez l'homme que chez la femme. En effet, en 2012, les taux de mortalité standardisés monde des cancers sont estimés à 133,6 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 73,2 chez la femme.
Chez l'homme, l'âge moyen au décès est estimé à 72 ans et varie entre 52 ans (testicule) et 81 ans (prostate). Chez la femme, l'âge moyen au décès est de 74 ans et varie de 65 ans (système nerveux central) à 81 ans (vessie).
Entre 1980 et 2012, bien que la mortalité par cancer ait augmentée, le risque de décéder par cancer a considérablement diminué chez l'homme comme chez la femme, l'augmentation constatée étant attribuable à l'évolution démographique (augmentation et vieillissement de la population). La réduction de la morbidité est la résultante de plusieurs facteurs : un meilleur accès global aux diagnostics précoces grâce aux programmes de dépistage, mais aussi les progrès réalisés dans le domaine des traitements du cancer, dont la chimiothérapie, avec l'élargissement des possibilités thérapeutiques.

2.3. Epidémiologie du cancer dans la région Poitou-Charentes

L'ensemble des données statistiques suivantes concernant les scores d'incidence et de mortalité dans la région Poitou-Charentes est issu du réseau FRANCIM[2] de 2005 (11).

2.3.1. Incidence régionale

- Incidence globale

10 095 nouveaux cas de cancers sont recensés en 2005 dans la région poitou-charentaise. Il s'agit de la région présentant le taux d'incidence brut estimé de lymphomes malins non hodgkiniens le plus élevé en France, que ce soit chez les hommes (23,5 cas pour 100 000 personnes) ou chez les femmes (18,4 cas pour 100 000 personnes).

Pour l'année 2009, 62 400 personnes du régime général d'assurance maladie bénéficient de l'affection de longue durée « tumeur maligne » soit 4,4 % de la population régionale.

- Incidence selon la typologie des cancers

Le cancer colo-rectal comptabilise le nombre de nouveaux cas annuels estimés parmi les plus élevés en France.

- Incidence selon le sexe

Chez les femmes, les cancers les plus fréquents en 2005, par ordre croissant, sont :
-le cancer du sein (1 441 nouveaux cas annuels estimés)
-le cancer colo-rectal (576 nouveaux cas estimés/an)
-le cancer du corps de l'utérus (178 nouveaux cas estimés/an)
-le cancer du poumon (172 nouveaux cas estimés/an).

Chez les hommes, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent avec 2 273 nouveaux cas annuels estimés, loin devant le cancer colo-rectal (729 nouveaux cas estimés/an) et le cancer du poumon (707 nouveaux cas estimés/an).

2.3.2. Mortalité régionale

[2] France Cancer Incidence et Mortalité.

- Mortalité globale

Le Poitou-Charentes a un niveau de mortalité liée au cancer comparable à celui de la France avec plus de 5 160 décès annuels (2005-2007) selon les dernières estimations du réseau FRANCIM de 2005.

- Mortalité selon la typologie de cancers

Il existe une surmortalité poitou-charentaise de 15% par rapport à la France pour ce qui concerne les myélomes. La région présente une surmortalité masculine par cancer colorectal de 8 % par rapport à la France depuis une décennie. Cette situation est particulièrement prononcée dans le département des Deux-Sèvres avec une surmortalité masculine significative de 17 % par rapport à la France. En revanche, il existe une sous-mortalité régionale par rapport à l'indice national concernant les cancers de l'estomac, de la vessie, et du sein.

- Mortalité selon le sexe

Chez les hommes, le cancer du poumon est le plus fatal avec près de 85 décès annuels pour 100 000 habitants soit 879 décès annuels au total, et avec un taux de survie estimé le plus faible. Le cancer colo-rectal entraîne quasiment autant de décès (328) que le cancer de la prostate (337).

Chez les femmes, le cancer du poumon est à l'origine de 190 décès par an, soit une augmentation de 103% entre 1980 et 2005.

Le cancer est le fléau du XXIème siècle à l'échelle mondiale, nationale et régionale responsable d'une mortalité prématurée importante. La lutte contre le cancer passe avant tout par les avancées et les innovations thérapeutiques au premier rang desquelles se trouve les chimiothérapies orales, en pleine croissance.

3. PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE ORALE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE ACTUEL DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER

3.1. Classification des chimiothérapies anti-cancéreuses

La chimiothérapie anti-cancéreuse au sens large du termes peut être définie comme une inhibition de la croissance tumorale via plusieurs spécialités interférant avec une des étapes du processus moléculaire de la carcinogénèse. La molécule idéale serait la molécule toxique de façon ciblée sur les cellules cancéreuses en épargnant le métabolisme des cellules saines.
Il existe 2 principales classifications des molécules anti-cancéreuses qui sont employées couramment et qui sont valables quel que soit le mode d'administration de ces formulations. Une note particulière sera néanmoins faite concernant la famille des anticorps monoclonaux, qui ne font pas partie des chimiothérapies orales, mais qui feront l'objet d'une description dans le but de fournir une classification complète des agents anti-cancéreux et ainsi avoir une vision globale de ces médicaments.

On distingue 2 classifications :

- La classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (*Anatomical Therapeutic Chemical*) des médicaments, ou classification ATC.

- La classification pharmacologique.

3.1.1. La classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (classification ATC)

Le système de classification ATC (Anatomique Thérapeutique Chimique ou *Anatomical Therapeutic Chemical* en anglais) est une classification internationale validée et recommandée par l'OMS en 1996 pour rendre les informations sur les méthodologies de cette classification disponibles auprès de tous les utilisateurs potentiels (12). L'unité de mesure est le DDD (*Defined Daily Dose*). Elle est reconnue comme le standard international pour les études sur l'utilisation des médicaments. On parle également de système ATC-DDD.
Cette classification comporte 5 niveaux de classement qui correspondent aux organes (ou systèmes d'organes) cibles, ainsi qu'aux propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques des différents produits. La forme générale du code d'une molécule est *LCCLLCC,* où *L* représente une lettre et *C* un chiffre (exemple : A01AA01). Chaque lettre et chaque doublet de chiffres représente un niveau successif. Le premier niveau (première lettre) défini le *groupe anatomique* parmi 14 différents (Tableau 1). Chacun des 14 groupes anatomiques du premier niveau se subdivise en *sous-groupes thérapeutiques* (2e niveau). Le niveau 3 est le *sous-groupe pharmacologique*, le 4e est le *sous-groupe chimique* et le 5e niveau indique la *substance chimique.*

Tableau 1 : Liste des 14 groupes du niveau 1 (groupe anatomique) de la classification ATC (interprétation libre) (12).

Codification internationale (en lettre)	Organes ou systèmes cibles du médicament
A	Système digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardio-vasculaire
D	Dermatologie
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Hormones systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
J	Anti-infectieux à usage systémique
L	Anti-néoplasiques et agents immunomodulants
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

Ainsi, on constate que le groupe L correspond aux anti-cancéreux. Les quatre sous-groupes thérapeutiques (niveau 2) appartenant au groupe des anti-néoplasiques et agents immunomodulateurs sont les suivants :

- L01 : agents anti-néoplasiques
- L02 : thérapies endocrines (ou hormonothérapie)
- L03 : immunostimulants
- L04 : immunosuppresseurs.

Pour plus de clarté, prenons l'exemple du cyclophosphamide, anti-cancéreux répondant à la classification ATC comme suit :

• L : anti-néoplasiques et agents immunomodulateurs
• L 01 : agents anti-néoplasiques
• L 01 A : agents alkylants
• L 01 A A : moutarde azotée

• L 01 A A 01 : cyclophosphamide.

Pour la réalisation de notre travail de thèse, seuls ont été inclus dans notre revue systématique de la littérature les publications traitant des molécules du sous-groupe L01 relatifs aux agents anti-cancéreux au sens stricto sensu, avec un regard exclusif porté sur la voie d'administration per os. Ont donc été exclus de notre question de recherche les thérapies endocrines (L02), les immunostimulants (L03) et les immunosuppresseurs (L04), en particulier ceux indiqués et employés dans le traitement des patients atteints de cancers. Les raisons de ce choix sont explicitées plus loin dans la partie « Méthodes » de notre travail de recherche.

3.1.2. La classification pharmacologique

Cette classification est basée sur le mécanisme pharmacologique des molécules anti-cancéreuses (9) (13) (14) (15).
On distingue :
-les anti-cancéreux cytotoxiques ou chimiothérapies « conventionnelles »
-les thérapies ciblées
-les hormonothérapies ou thérapies endocrines
-les anti-cancéreux immunomodulateurs
-les autres anti-cancéreux.

Il convient de noter que nous nous focaliserons dans cette partie plus précisément sur les agents anti-cancéreux sur lequel notre travail de thèse s'est porté, à savoir les molécules cytotoxiques et les thérapies ciblées, administrables par voie orale. Pour les autres sous-classes pharmacologiques anti-cancéreuses, exclues de notre revue systématique de la littérature, nous avons pris le parti de ne pas nous y attarder (les hormonothérapies, les anti-cancéreux immunomodulateurs et les autres anti-cancéreux).

3.1.2.1. Les anti-cancéreux cytotoxiques

Dans l'histoire du traitement des cancers, les chimiothérapies dites « classiques » ou « conventionnelles » ont été les premières molécules disponibles sur le marché. La chimiothérapie conventionnelle correspond aux médicaments dont le mode d'action principal a pour cible les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire comme la synthèse de molécules (ADN, ARN ou protéines), qu'elle soit normale ou néoplasique, afin d'inhiber la prolifération cellulaire et de provoquer la mort cellulaire : son action est dite soit « cytotoxique », soit « cytostatique ». Cependant, ces traitements agissent sur toutes les cellules de l'organisme en multiplication rapide, touchant autant les cellules saines que les cellules tumorales, ce qui leur confère un fort pouvoir cytotoxique aspécifique.
La non-spécificité d'action de ces molécules et leur manque de sélectivité induit donc de nombreux effets indésirables. Une résistance aux traitements des cellules tumorales est également possible ainsi qu'une sensibilité variable des cellules au sein d'une même tumeur.

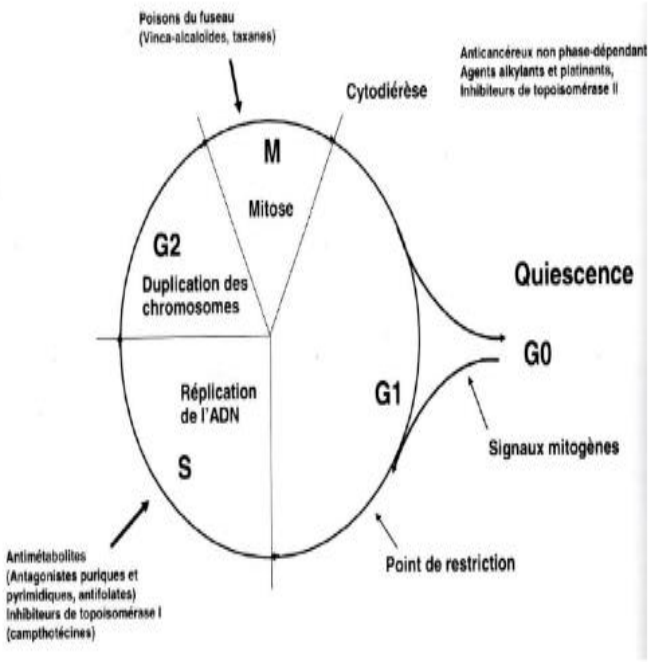
Cette classe médicamenteuse est composée de 4 sous-groupes en fonction de leur cible cellulaire :
- Les alkylants
- Les inhibiteurs des topoisomérases
- Les anti-métabolites
- Les agents interférant avec la tubuline ou poisons du fuseau mitotique.

Si l'on se réfère à la classification ATC (29), les classes pharmacothérapeutiques incluses dans la famille des chimiothérapies cytotoxiques sont les suivantes :
- Les agents alkylants (L01A)
- Les anti-métabolites (L01B)

- Les alcaloïdes dérivés des plantes et autres produits naturels (L01C)
- Les antibiotiques cytotoxiques et autres agents similaires (L01D)

Un schéma simplifié du cycle cellulaire et des différentes cibles potentielles des agents anti-cancéreux cytotoxiques est présenté ci-dessous à visée didactique (Figure 1).

Figure 1 : Cycle cellulaire et mécanismes d'action des anti-cancéreux cytotoxiques (D'après le CNHIM et la SFPO, 2013) (16).



Les mécanismes d'action moléculaire de ces 4 sous-groupes d'agents cytotoxiques, leurs principales indications thérapeutiques ainsi qu'une liste non exhaustive des différentes spécialités orales les représentant sont décrits ci-dessous à titre indicatif sous forme de tableaux synthétiques. Ces derniers sont issus du travail de thèse d'exercice en pharmacie du Dr CHAVANON intitulé « *Chimiothérapies orales disponibles en ville : initiation d'une coordination hôpital-ville dans le parcours de soins des patients via des entretiens pharmaceutiques hospitaliers et officinaux* » et publié en 2016 (2).

3.1.2.1.1. Les alkylants

- *Mécanisme d'action* (2) (17)

Les alkylants font partie d'une des plus anciennes classes de médicaments en chimiothérapie anti-cancéreuse. Ce sont des substances présentant chimiquement un ou plusieurs groupements alkyles d'où leur dénomination de classe. Ils agissent directement au niveau des brins de l'ADN en y créant des liaisons covalentes. En ajoutant un groupement alkyle sur les bases puriques (adénine, guanine) et pyrimidiques (thymine, cytosine), ces médicaments bloquent la réplication de l'ADN et donc la multiplication cellulaire en empêchant la séparation des brins d'ADN lors de sa transcription, ce qui va conduire à la mort cellulaire (ou apoptose). Le principal risque de ces molécules est la survenue de leucémie aigüe myéloïde secondaire.
II existe différents agents alkylants selon le site d'alkylation et donc en fonction de leur structure chimique, le profil de toxicité et leur activité anti-tumorale :
-Les moutardes de l'azote

-Les dérivés du platine (aucune molécule de cette famille n'est actuellement disponible per os (36)).
-Les nitroso-urées
-Les autres agents alkylants.

- *Spécialités pharmaceutiques* (Tableau 2)

Tableau 2 : Classification et indications non exhaustives des alkylants (d'après Chavanon, 2016) (13).

Familles	DCI - Spécialités	Indications
Moutardes à l'Azote	Melphalan -ALKERAN®	- Myélome multiple - Adénocarcinome Ovarien - Carcinome du sein
	Chlorambucil - CHLORAMINOPHENE®	- Leucémie Lymphoïde Chronique - Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens
	Cyclophosphamide - ENDOXAN®	- Adénocarcinomes mammaires - Cancers ovariens - Cancers bronchiques à petites cellules - Séminomes - Carcinomes embryonnaires testiculaires - Cancers de la vessie - Sarcomes - Neuroblastomes - Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens - Myélomes multiples - Leucémies aiguës notamment lymphoïdes
Nitroso-urées	Estramustine - ESTRACYTE®	- Cancers prostatiques hormonorésistants
Autres alkylants	Busulfan - MYLERAN®	- Leucémie myéloïde chronique - Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques
	Procarbazine - NATULAN®	- Maladie de hodgkin - Lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales - Cancers du poumon à petites cellules - Tumeurs cérébrales
	Pipobroman – VERCYTE®	- Maladie de Vaquez

3.1.2.1.2. Les inhibiteurs des topoisomérases

- *Mécanisme d'action* (13) (2) (17)

Les topoisomérases sont des enzymes indispensables pour la transcription et la réplication de l'ADN, qui agissent sur le degré de super-enroulement de l'ADN. Il existe 2 types de topoisomérases :
- La topoisomérase I est une enzyme nucléaire qui diminue le super-enroulement de l'ADN afin que les autres enzymes nucléaires, comme les polymérases, puissent atteindre les 2 brins de l'ADN. Pour permettre cette détorsion, les topoisomérases vont couper transitoirement un des deux brins (cassures monobrins) pour ensuite les relier.
- La topoisomérase II agit de façon similaire à la topoisomérase I mais en induisant une coupure sur les deux brins de l'ADN.

Les inhibiteurs de la topoisomérase I et II induisent donc la mort cellulaire apoptotique en stabilisant les coupures soit monobrins, soit doubles brins, faites sur l'ADN, respectivement. Parmi les inhibiteurs de la topoisomérase II, on distingue :
-les intercalants : les anthracyclines (idarubicine)
-les non intercalants : les épipodophyllotoxines (étoposide).

- *Spécialités pharmaceutiques* (Tableau 3)

Tableau 3 : Classification et indications non exhaustives des inhibiteurs des topoisomérases (d'après Chavanon, 2016) (13).

Familles	DCI - Spécialités	Indications
Inhibiteurs des Topoisomérases I	Topotécan – HYCAMTIN®	- Cancer du poumon à petites cellules
Inhibiteur des Topoisomérase II	Idarubicine – ZAVEDOS®	- Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire
	Etoposide - CELLTOP®	- Carcinomes embryonnaires du testicule - Cancers bronchiques à petites cellules - Choriocarcinomes placentaires - Cancers du sein - Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens - Leucémies aiguës

3.1.2.1.3. Les anti-métabolites

- *Mécanisme d'action* (13) (2) (17)

Ces substances sont des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques indispensables à la synthèse des acides nucléiques composant l'ADN n'agissant que sur les cellules en phase S. Les anti-métabolites inhibent donc la synthèse des acides nucléiques selon 2 modalités distinctes :

- ✓ Par incorporation à la place des bases puriques ou pyrimidiques

On parle de substances leurres composées des analogues des bases puriques (ou antagonistes puriques) et des analogues des bases pyrimidiques (ou antagonistes pyrimidiques). Il s'agit de substances dont la structure chimique est semblable à des composants métaboliques intermédiaires et qui sont acceptées comme « faux » substrats dans la biosynthèse des acides nucléiques.

- ✓ Par inhibition des enzymes clés de la synthèse de l'ADN

Il s'agit des anti-foliques. Les folates sont essentiels à la synthèse des bases puriques adénine et guanine et d'une base pyrimidique, la thymidine, ces bases étant elles-mêmes essentielles à la synthèse de l'ADN. Les anti-foliques inhibent donc la synthèse de l'ADN en interférant sur le métabolisme des folates.

- *Spécialités pharmaceutiques* (Tableau 4)
-

Tableau 4: Classification et indications non exhaustives des anti-métabolites (d'après Chavanon, 2016) (13).

Familles	DCI - Spécialités	Indications
Antagonistes puriques	Fludarabine - FLUDARA®	- Leucémie lymphoïde chronique
	6 Mercaptopurine - PURINETHOL®	- Leucémie aigüe lymphoblastique - Leucémie aigüe myéloblastique - Leucémie myéloïde chronique
Anti-foliques	Méthotrexate - METHOTREXATE®	- Leucémie aigüe lymphoblastique
Antagoniste pyrimidiques	Capecitabine - XELODA®	- Cancer du côlon - Cancer colorectal - Cancer du sein - Cancer gastrique
Autres	Hydroxycarbamide - HYDREA®	- Leucémies myéloïdes chroniques - Polyglobulie primitive - Thrombocytémie essentielle - Splénomégalie myéloïde - Myélofibroses

3.1.2.1.4. Les agents interférant avec la tubuline ou poisons du fuseau mitotique

- *Mécanisme d'action* (13) (2) (17)

Au moment de la division cellulaire, il apparait une structure appelée « *fuseau mitotique* », composée de microtubules qui, sous forme de filaments, joue un rôle fondamental dans la séparation et la migration des chromosomes lors de la métaphase. Cette structure est formée de sous-unités alpha et béta de tubuline qui vont se polymériser en microtubule. L'assemblage et le désassemblage de ces sous-unités sont présents de la même façon dans les cellules normales que dans les cellules tumorales. Les poisons du fuseau agissent soit au moment de la polymérisation soit de la dépolymérisation se fixant sur la tubuline libre au niveau du fuseau mitotique, et vont ainsi inhiber la division cellulaire.

On distingue ainsi 2 sous-familles :
-les alcaloïdes de la pervenche ou vinca-alcaloïdes (inhibiteurs de la polymérisation)
-les taxanes (inhibiteurs de la dépolymérisation).
A l'heure actuelle, seuls les inhibiteurs de la polymérisation sont disponibles per os et en officine.

- *Spécialités pharmaceutiques* (Tableau 5)

Tableau 5 : Classification et indications non exhaustives des poisons du fuseau (d'après Chavanon, 2016) (13).

DCI - Spécialités	Indications
Vinorelbine - NAVELBINE®	- Cancer du poumon non à petites cellules - Cancer du sein

3.1.2.2. Les thérapies ciblées anti-cancéreuses ou l'essor d'une nouvelle classe thérapeutique

Le développement de la biologie moléculaire à la fin du XXe siècle a considérablement amélioré la connaissance du processus tumoral et a permis d'identifier des « cibles » thérapeutiques nouvelles comme des oncogènes, des antigènes de surfaces et des facteurs de croissance, pro-angiogéniques ou de régulation de l'immunité anti-tumorale. C'est ainsi qu'ont été développées les premières thérapies ciblées à la fin des années 1990 (18).
Les chimiothérapies dites ciblées, par opposition aux chimiothérapies classiques, correspondent aux médicaments dont le mode d'action principal s'adresse aux mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Ces molécules ont donc une action ciblée à un niveau précis du fonctionnement ou du développement des cellules tumorales. Une connaissance approfondie de la machinerie protéique de la cellule et des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse a été nécessaire pour pouvoir aujourd'hui proposer les molécules de cette classe. La plupart des essais cliniques en cours ou à venir concernent ce type de thérapies qui devraient représenter 50 % de l'arsenal thérapeutique anti-tumoral d'ici quelques années (18).

Dans les thérapies ciblées, les cibles sont les protéines impliquées dans une ou plusieurs étapes de la transduction du signal, intervenant dans le contrôle de la prolifération et la mort cellulaire des cellules tumorales. La molécule va agir spécifiquement sur la cause de l'anomalie génétique qui est à l'origine d'un cancer. Leur activité est conditionnée par la présence de cette cible moléculaire et son activation dans la tumeur à traiter. Elles sont d'autant plus efficaces que la cible est déterminante dans l'oncogenèse. La sélection des patients éligibles à ce type de traitement se fait donc désormais sur des critères moléculaires et non plus histologiques.
Cette classe médicamenteuse des « thérapies ciblées » est représentée par 2 groupes pharmacothérapeutiques selon la classification internationale ATC (29) :

- Les anticorps monoclonaux ou « biothérapies » ou « immunothérapies anti-cancéreuses » (L01XC)
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés (L01XE).

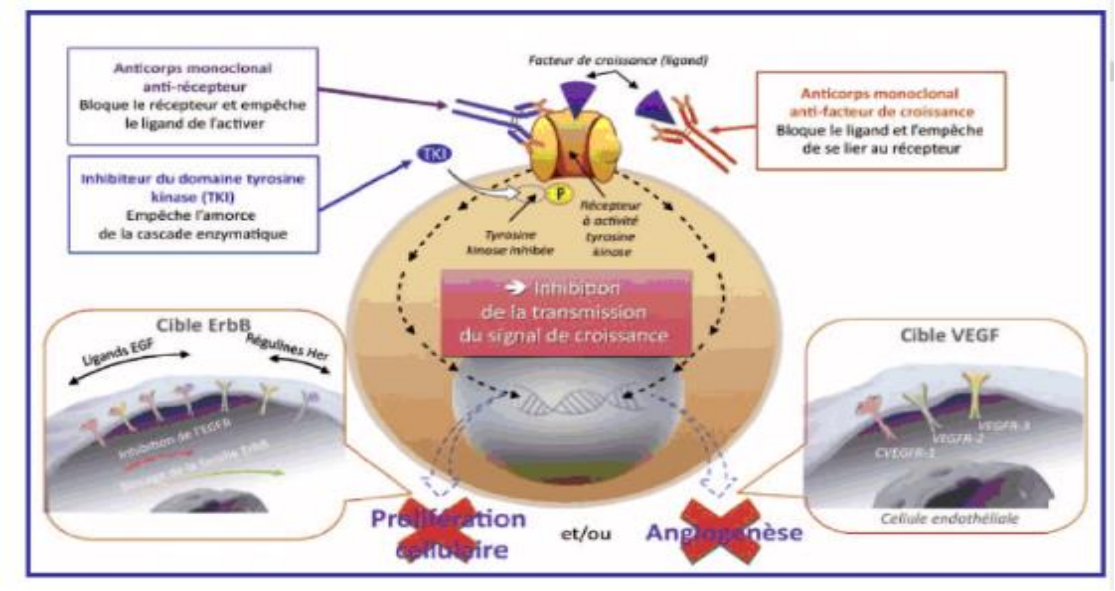
Il existe d'autres classes de médicaments de la famille des thérapies ciblées, à côté des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs des tyrosine kinase et apparentés, que nous évoquerons seulement (19) : les molécules hybrides comme le VEGF-Trap, et les oligonucléotides qui correspondent à de petits fragments d'ARN.

Cette classification est également fondée sur le mode d'action pharmacologique des thérapies ciblées anti-cancéreuses, et plus précisément sur leurs cibles, dont certaines sont exprimées par les cellules cancéreuses elles-mêmes. La plupart des cibles jouent un rôle majeur dans la prolifération, l'invasion et la survie des cellules tumorales, d'autres dans l'angiogenèse tumorale. En effet, la découverte du rôle majeur de l'angiogenèse dans la croissance tumorale, suite aux travaux de Judas Folkman dans les années 1970, a conduit au développement de nombreuses molécules agissant sur le micro-environnement tumoral et plus particulièrement sur les cellules endothéliales dont elles inhibent la prolifération. On parle de thérapies ciblées anti-angiogéniques. D'autres ont un rôle dans le rétablissement de la veille immunitaire dysrégulée dans les processus cancéreux : c'est la voie de l'immunothérapie ciblée anti-cancéreuse (18) (20).

On distingue 2 stratégies ciblées anti-cancéreuses distinctes (Figure 2) (18) (20) :

- ✓ La première stratégie ciblée anti-cancéreuse consiste en un ciblage extra-cellulaire par blocage de la cible moléculaire (ligand, domaine extra-cellulaire d'un récepteur, etc) ou par reconnaissance d'un antigène de surface. Ce ciblage est le fait d'un anticorps monoclonal ou d'une protéine de fusion structurellement apparentée à des anticorps (aflibercept, par exemple). C'est la voie des anticorps monoclonaux.
- ✓ La deuxième stratégie ciblée anti-cancéreuse est un ciblage intra-cellulaire par blocage compétitif d'un site kinase adénosine-5'-triphosphate (ATP)-dépendant par une petite molécule dite « inhibitrice kinase » : c'est la voie des inhibiteurs des tyrosines kinases et apparentés.

Figure 2 : Mode d'action simplifié des thérapies ciblées (anticorps monoclonaux et inhibiteurs des tyrosines kinases et apparentés) (d'après Dielenseger P et al, 2014) (21).



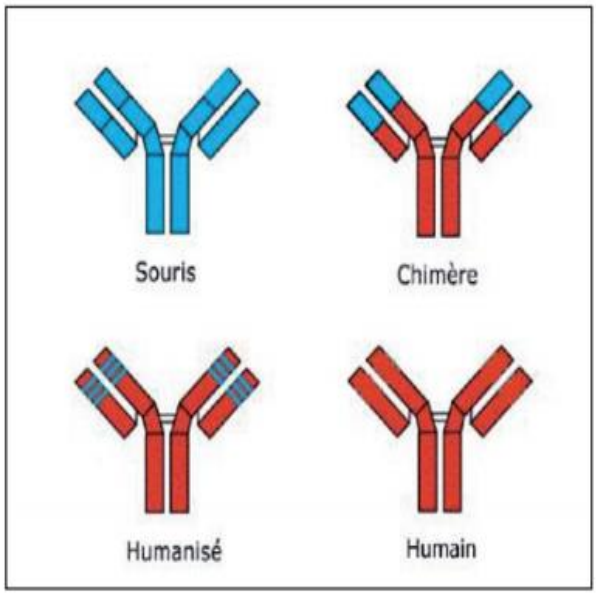
3.1.2.2.1. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux (ou *monoclonal anti-body)*[3]sont des agents pharmacologiques dont le mode d'action est fondé sur le fait que les cellules tumorales expriment des cibles antigéniques à des niveaux plus élevés que les cellules normales. Il s'agit de préparations d'immunoglobulines monoclonales dont la production relève des technologies de l'ADN recombinant le plus souvent (22).
Ces macromolécules de structure protéique, et qui par conséquent ne pénètrent pas à l'intérieur de la cellule, sont administrables uniquement par voie parentérale. La voie intra-veineuse est la plus employée mais d'autres voies d'administration sont possibles, comme la voie sous-cutanée ou intra-thécale pour le trastuzumab. La nature du fragment Fc de l'anticorps conditionne sa fonctionnalité qui peut être :
-cytolytique (par exemple le rituximab)
-antagoniste (comme le cétuximab)
-neutralisant (tel que le bévacizumab)
-utilisé comme vecteur (comme le ibritunomab).

Il existe 4 grands types d'anticorps monoclonaux selon sa spécificité d'espèces (Figure 3) :
-les anticorps « murins » (« o-mab »)
-les anticorps monoclonaux à composante humaine utilisés en cancérologie médicale :
• les anticorps « chimériques » (« xi-mab ») : la partie constante est d'origine humaine, la partie variable (incluant les sites de liaison aux antigènes) provient d'une espèce initiale.
• les anticorps « humanisés » (« zu-mab ») : le site de liaison aux antigènes provient d'une espèce initiale et le reste est d'origine humaine à 95 %.
• les anticorps « humains » (« u-mab ») : la séquence est humaine à 100 %.

[3] Les anticorps monoclonaux sont exclus de notre sujet de thèse qui se focalise sur les agents anti-cancéreux administrables uniquement par voie orale mais il nous a semblé important et adapté d'en évoquer le mode pharmacologique général pour donner une vision complète et détaillée de la classification des agents anti-cancéreux à nos lecteurs.

Figure 3 : Illustration simplifiée des 4 grands types d'anticorps monoclonaux (D'après Scheen, 2009) (23).



La réduction de la fraction murine de l'anticorps dans les anticorps chimériques puis humanisés et son élimination dans les anticorps monoclonaux humains ont réduit en grande partie les effets indésirables liés à l'administration d'une protéine étrangère (xéno-immunisation).
Leur dégradation est assimilable au catabolisme protéique et leurs demi-vies sont généralement longues (plusieurs jours) ce qui autorise des administrations toutes les 1 à 4 semaines. La demi-vie augmente avec le niveau d'humanisation :
-10 jours pour les anticorps monoclonaux chimériques
-12 à 20 jours pour les anticorps monoclonaux humanisés
-12 à 20 jours pour les anticorps monoclonaux humains.

Une nomenclature internationale et reconnue par l'OMS (23) est employée pour classer les différents anticorps monoclonaux thérapeutiques sur le marché (Tableaux 6 et 7). En général, elle comprend un préfixe et trois suffixes selon le schéma suivant : « préfixe - suffixe 1 - suffixe 2 - suffixe 3 » (24) :
-le préfixe est toujours variable
-le suffixe 1 indique la structure cible thérapeutique potentielle de l'anticorps monoclonal
-le suffixe 2 indique l'espèce d'origine/la source de l'anticorps monoclonal
-le suffixe 3 : « mab » indiquant un anticorps monoclonal (*monoclonal anti-body)* ou un fragment d'anticorps. Ainsi, tous les anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique ont une dénomination commune internationale (DCI) se caractérisant par le suffixe final « mab » pour « *monoclonal antibody* ». A titre d'exemple illustratif, l'alemtuzumab peut être décortiqué comme suit « alem-tu-zu-mab » pour en déduire qu'il s'agit d'un anticorps humanisé dirigé contre un antigène exprimé par différentes tumeurs malignes.

Tableau 6: Nomenclature internationale simplifiée des différents types d'anticorps monoclonaux (D'après Scheen, 2009) (23).

Type d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité	Quelques exemples
Murins	«momab»	0	+++	Muromomab (Orthoclone®) Ibridomomab (Zevalin®)
Chimériques	«ximab»	60-70	+	Infliximab (Remicade®) Rituximab (Mabthera®)
Humanisés	«zumab»	> 90	± 0	Trastuzumab (Herceptin®) Bévacizumab (Avastin®)
Humains	«mumab»	100	± 0	Adalimumab (Humira®)

Tableau 7: Nomenclature internationale détaillée des différents anticorps monoclonaux, tenant compte de leur cible potentielle (D'après Scheen, 2009) (23).

Préfixe	Cible		Source		Suffixe
Variable	-o(s)-	Os	-u-	Homme	-mab
	-vi(r)-	Virus			
	-ba(c)-	Bactérie			
	-li(m)-	Immunitaire	-o-	Souris	
	-le(s)-	Infection			
	-ci(r)-	Cardio-vasculaire	-a-	Rat	
	-mu(l)-	Musculo-squelettique			
	-ki(n)-	Interleukine	-e-	Hamster	
	-co(l)-	Tumeur colique			
	-me(l)-	Mélanome	-i-	Primate	
	-ma(r)-	Tumeur mammaire			
	-go(t)-	Tumeur testiculaire	-xi-	Chimérique	
	-go(v)-	Tumeur ovarienne			
	-pr(o)-	Tumeur prostatique	-zu-	Humanisé	
	-tu(m)-	Tumeurs diverses			
	-neu(r)-	Système nerveux	-axo-	Hybride rat/murin	
	-tox(a)-	Toxine comme cible			

- *Mécanismes d'action*

Ils sont multiples et dépendent de l'antigène cible. Les principaux anticorps monoclonaux disponibles et en développement ciblent l'un des trois systèmes suivant (22) (25):

- les facteurs de croissance de récepteurs transmembranaires tumoraux (IGF1) ou des cellules endothéliales (bévacizumab).

-le domaine extra-cellulaire de récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance. Ici, l'activité n'est observée que quand la voie de transduction du signal, débutant au récepteur phosphorylé, n'est pas activée par des mutations d'aval notamment ou par un dialogue croise´ avec d'autres voies de signalisation.
-des molécules (clusters de différenciation) modifiant l'activité des cellules du stroma, notamment immunologiques.

- *Spécialités pharmaceutiques*

Les anticorps monoclonaux peuvent être classés selon leur cible antigénique comme suit (Tableau 8) (22) :
-Les anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-EGFR
-Les anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-ERBB2
-Les anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-cERBB2
-Les anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-cERBB2 : T-DM1
-Les anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-récepteurs de facteur de croissance en développement (IGF-1R)
-Les anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-angiogéniques (anti-VEGF-A)
-Protéine de fusion anti-angiogénique (aflibercept)
-Anticorps monoclonaux thérapeutiques immunomodulateurs (ipilimumab).

Tableau 8 : Anticorps monoclonaux thérapeutiques en cancérologie (les anticorps indiqués en italique sont en développement) (D'après Bouzid et al. 2012) (22).

DCI	Nom commercial	Cible	Indication(s)	Effets indésirables
Cétuximab IgG1 chimérique	Erbitux	EGFR	Cancer colorectal KRAS wt Cancers épidermoïdes de la tête et du cou en association avec la radiothérapie	Réactions lors de la perfusion Rash acnéiforme Mucites, diarrhée
Panitumumab IgG2 humaine	Vectibix	EGFR	Cancer colorectal KRAS wt	Rash acnéiforme Mucites, diarrhée
Matuzumab *IgG1 humanisée*		EGFR	CBNAPC, estomac	Rash acnéiforme Mucites, diarrhée
Nimotuzumab *IgG1 humanisée*		EGFR	Gliobastomes, ORL	Rash acnéiforme Mucites, diarrhée moins marqués et fréquents
Zalutumumab *IgG1 humaine*		EGFR	ORL	Rash acnéiforme Mucites, diarrhée
Trastuzumab IgG1 humanisée	Herceptin	ERBB2	Cancers du sein et cancers gastriques surexprimant cERBB2 ou ayant une amplification du gène	Réaction à la première perfusion ; cardiomyopathie
Pertuzumab *IgG1 humaine*		cERBB2	Études en cours	cERBB2
T-DM1 *IgG1 humanisée*		cerbB2+cytotoxicité du maytansinoïde internalisé	Cancers du sein surexprimant cERBB2 ou ayant une amplification du gène	Anémie, thrombopénie, fatigue
Rilotumumab		HGF	Tumeurs nombreuses où c-met est surexprimé	
Cixutumumab		IGF-1R	Tumeurs nombreuses où la voie IGF-1R est activée	Hyperglycémie, anémie, rashs, arthralgie, fatigue
Figitimumab		IGF-1R	Tumeurs nombreuses où la voie IGF-1R est activée	Hyperglycémie, anémie, rashs, arthralgie, fatigue
Bévacizumab	Avastin	VEGF-A	Cancers bronchiques non épidermoïdes Cancers colorectaux Adénopcarcinomes ovariens Cancers du sein métastatiques Cancer du rein	HTA, protéinurie, thromboses veineuses et artérielles, hémorragies Rash

3.1.2.2.2. Les inhibiteurs des tyrosine kinases et apparentés

La classe des molécules « inhibitrices des kinases » au sens large sont toutes administrables par voie orale du fait de leur petite taille structurelle (à l'exception du temsirolimus), contrairement aux

anticorps monoclonaux. Elles sont majoritairement dispensées en ville. Leur DCI se termine par le suffixe « tinib ».
Ces spécialités émergentes ont un effet cytostatique c'est-à-dire qu'elles freinent la croissance cellulaire en bloquant des facteurs de croissance ou des oncogènes. Il a été mis au point 2 grandes familles d'inhibiteurs de kinase (26) :
-les inhibiteurs des protéines à activité tyrosine kinase
-les inhibiteurs des protéines à activité sérine-thréonine kinase comme Raf[4] ou mTOR[5].
Cette activité kinase peut être portée soit par (18) :
-une cible extra-cellulaire comme un récepteur membranaire (par exemple, *Epidermal growth factor receptor* [EGFR] ou *Vascular endothelial growth factor* [VEGF])
-une cible intra-cellulaire comme une protéine intra-cellulaire (BCR-ABL, B-Raf, mTOR, ...).
Enfin, ces inhibiteurs sont rarement totalement sélectifs d'une kinase et peuvent interagir avec différentes cibles d'intérêt thérapeutique en oncologie : on parle alors d'inhibiteurs multi-kinases (26).

3.1.2.2.2.1. Inhibiteurs des tyrosine kinases

✓ *Les kinases*

Les outils de la génomique ont permis d'identifier 518 kinases dans le génome humain, parmi lesquelles 90 tyrosine kinases, dont 60 à fonction de récepteur transmembranaire et 30 cytoplasmiques : on parle de kinome (26) (2) (37) (39) (2). De façon générale, les kinases constituent un immense réservoir de cibles thérapeutiques, pas seulement en oncologie. Les kinases ayant (presque) toutes la même fonction catalytique, celle de phosphoryler un résidu d'acide aminé au sein d'une protéine, elles partagent une structure globalement similaire de leur site catalytique. C'est une enzyme qui va transférer un groupement phosphate (H2PO4-) d'un ATP sur une tyrosine d'une protéine intra-cytoplasmique. Cette phosphorylation va soit activer soit inhiber certains mécanismes intra-cellulaires par transduction du signal intra-cellulaire. Les récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase et les tyrosine kinases cytoplasmiques sont apparues comme des cibles potentielles importantes en cancérologie en raison de leur rôle primordial dans la prolifération cellulaire.

✓ *Mécanisme d'action général des inhibiteurs des tyrosine kinases*

Les inhibiteurs des tyrosine kinases, en inhibant leurs cibles (tyrosine kinases membranaires ou tyrosine kinases cytoplasmiques), vont bloquer l'activité tyrosine kinase en empêchant l'ATP de se fixer et par conséquent vont empêcher la transduction du signal intra-cellulaire. Le premier inhibiteur de tyrosine kinase mis sur le marché est l'imatinib GLIVEC°.
On distingue 2 familles d'inhibiteurs des tyrosine kinases :

- Les inhibiteurs des tyrosine kinases membranaires avec 2 cibles potentielles

-les facteurs de croissance et leurs récepteurs à activité tyrosine kinase
-les cytokines et leurs récepteurs couplés à une tyrosine kinase

- Les inhibiteurs des tyrosine cytoplasmiques

3.1.2.2.2.1.1. Les inhibiteurs des tyrosine kinases membranaires

a) Les Inhibiteurs des facteurs de croissance et de leurs récepteurs à activité tyrosine kinase

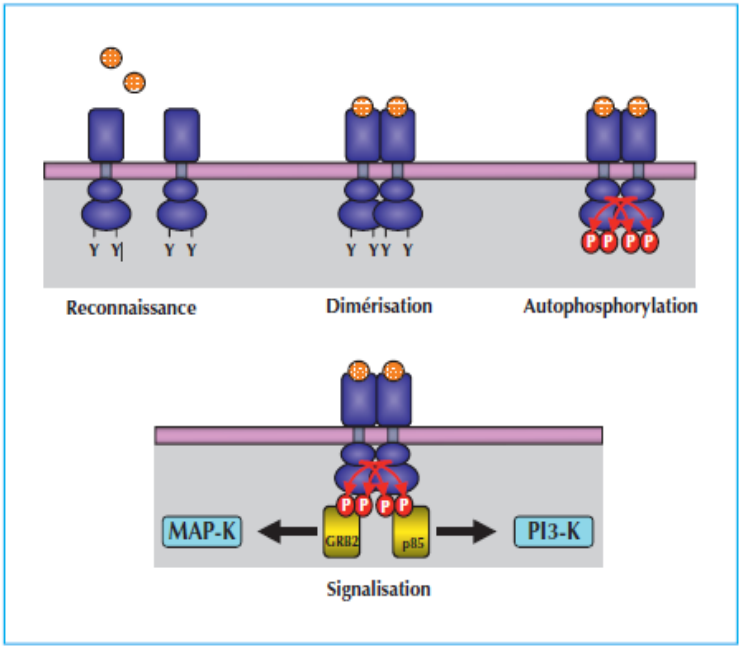
➢ *Voie de signalisation*

Les récepteurs à activité tyrosine kinase, au nombre d'une soixantaine, répartis en 18 familles, reconnaissent une grande variété de facteurs de croissance. Ce sont des protéines trans-membranaires exposant du côté extra-cellulaire un domaine de liaison à un facteur de croissance et possédant au

[4] De l'anglais *Rearrangement activated fibrosarcoma.*
[5] De l'anglais *mammalian Target Of Rapamycin*, en français « cible de la rapamycine chez les mammifères ».

niveau intra-cellulaire une activité catalytique de phosphorylation de résidus tyrosine de protéines. Leur activation résulte de leur dimérisation qui permet, par un rapprochement des 2 domaines tyrosines kinases, une auto-phosphorylation croisée de résidus tyrosine situés du côté C-terminal. Ces résidus tyrosine phosphate (ou phosphotyrosine) constituent en soi un message : ils sont reconnus par des protéines dotées de domaines spécialisés (domaines SH2) qui activent alors diverses voies de signalisation en aval du récepteur activé impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire (voie des MAP kinases et voie de la PI3 kinase) (Figure 4).

Figure 4 : Schéma général d'activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase (D'après Robert J., 2011) (18).



On appelle de façon générale « facteurs de croissance » des protéines sécrétées dans le milieu extra-cellulaire et activant la croissance et la multiplication cellulaires. Parmi les facteurs de croissance activant des récepteurs à activité tyrosine kinases, on distingue ceux préférentiellement impliqués dans la prolifération cellulaire de ceux jouant un rôle dans l'angiogenèse.
La liste suivante des facteurs de croissance et leurs récepteurs impliqués dans la prolifération cellulaire n'est pas exhaustive :
-la famille de l'*epidermal growth factor* (EGF), encore appelée famille de l'HER (*Human Epidermal growth factor Receptors*) et leurs 4 récepteurs transmembranaires distincts : EGFR ou ERBB1 ou HER1, et leurs homologues, ERBB2 ou cErbB2 ou HER2, ERBB3 ou HER3 et ERBB4 ou HER4.
-la famille du *fibroblastic growth factor* (FGF) et leurs récepteurs FGFR
-les *platelet-derived growth factors* (PDGF) et les facteurs de croissance apparentés, KIT et FLT3 et leurs récepteurs respectifs
- l'insuline et les *insulin-like growth factors* (IGF) et leurs récepteurs
-l'*hepatocyte growth factor* (HGF) et son récepteur MET
-le *glial cell-derived neurotrophic factor* (GDNF) et son récepteur RET
-le récepteur ALK
-les éphrines et leurs récepteurs.
Parmi les facteurs de croissance et leurs récepteurs impliqués dans l'angiogenèse, on trouve :
- la famille du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et ses récepteurs
-les angiopoïétines et leurs récepteurs.

- *Spécialités pharmaceutiques*

Quelques exemples d'inhibiteurs de tyrosine kinases membranaires ciblant les facteurs de croissance

et/ou leurs récepteurs à activité tyrosine kinase sont décrits ci-dessous.

- ✓ *L'inhibiteur du récepteur de la famille ALK* (Tableau 9)

Tableau 9 : Caractéristiques de l'inhibiteur du récepteur de la famille ALK (d'après Chavanon, 2016) (13).

DCI-Spécialités	Indication	Posologies	Plan de prise
Crizotinib - XALKORI®	-Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)	-500mg /jour -Adaptation posologique : -400mg/jour -250 mg/jour	- Tous les jours - Voie orale - Avec un grand verre d'eau -En deux prises / jour à 12 h d'intervalle -Vers la même heure - Pendant ou en Dehors des repas : Toujours de la même manière

- ✓ *Les inhibiteurs des récepteurs de l'EGF et HER* (Tableau 10)

Tableau 10 : Caractéristiques des inhibiteurs des récepteurs de l'EGF et HER (d'après Chavanon, 2016) (13).

DCI-Spécialités	Indications	Posologies	Plan de prise
Gefitinib - IRESSA®	-Cancer bronchique Non à Petites Cellules	-250 mg/jour	-En une prise -Tous les jours -Voie orale -A la même Heure - Pendant ou en Dehors des repas : Toujours de la même manière -Peut être dispersé dans l'eau -Avec un grand verre d'eau
Erlotinib - TARCEVA®	-Cancer Bronchique Non à Petites Cellules -Cancer du pancréas	-150mg/jour : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules -100mg/jour : Cancer du pancréas en association avec la gemcitabine -Ajustement en fonction de la toxicité -Adaptation par palier de 50mg	-En une prise -Voie orale -Tous les jours -De préférence le Matin -A la même heure -A jeun -1h avant ou 2h après les repas -Avec un grand verre d'eau
Lapatinib - TYVERB®	-Cancer du Sein	**Association à la capécitabine :** - 1250mg/jour **Association avec un inhibiteur de l'aromatase :** -1500mg/jour **Association avec le trastuzumab** -1000 mg/jour	-En une prise -Tous les jours -Voie orale -A la même heure -A jeun -1h avant ou 2h après les repas -Avec un grand verre d'eau
Afatinib - GIOTRIF®	-Cancer Bronchique Non à Petites Cellules	-40mg/jour -Maximum 50mg/jour	-En une prise -Tous les jours -Voie orale -A jeun -3h avant ou 1h après le repas -Peut être dispersé dans l'eau -Avec un grand verre d'eau

- ✓ Les *inhibiteurs des récepteurs VEGF / VEGFR* (Tableau 11)

Tableau 11 : Caractéristiques des inhibiteurs des récepteurs VEGF / VEGFR (d'après Chavanon, 2016) (13).

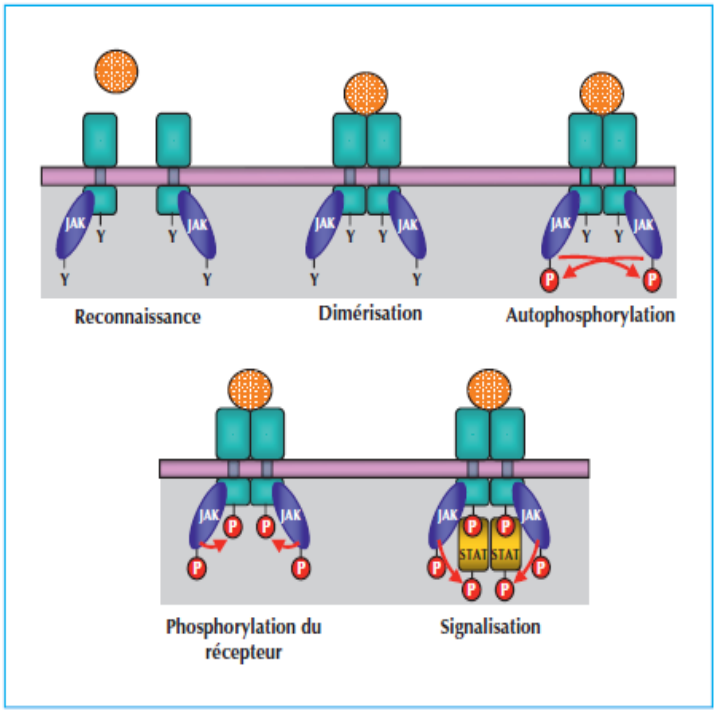
DCI - Spécialités	Indications	Posologies	Plan de prise
Sorafenib - NEXAVAR®	-carcinomes hépatocellulaires -carcinome rénal	-800mg/jour	-En deux prises -Tous les jours -A la même heure -En dehors des repas -1 h avant ou 2 h après le repas -Ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses -Dissolution possible dans de l'eau. -Avec un grand verre d'eau
Sunitinib– SUTENT®	-Cancer du rein métastatique - Tumeur stromale gastro-intestinale -Tumeurs neuroendocrines du pancréas	- 50 mg/jour - **Tumeurs neuroendocrines du pancréas** = 37.5mg/jour	-En une prise -Tous les jours -A la même Heure - Pendant ou en dehors des repas : Toujours de la même manière -Avec un grand verre d'eau
Axitinib - INLYTA®	-Cancer du rein avancé	- 5 mg 2x/jour pouvant varier entre 2 et 10mg 2x/jour	-En deux prises à 12h d'intervalle -Tous les jours -A la même heure - Pendant ou en dehors des repas : Toujours de la même manière -Avec un grand verre d'eau
Pazopanib - VOTRIENT®	-Cancer du rein avancé	-800mg/jour	-En une prise -Tous les jours -A la même heure -En dehors des repas -1 h avant ou 2 h après le repas -Avec un grand verre d'eau
Régorafénib - STIVARGA®	-cancer colorectal métastatique - Tumeur stromale gastro-intestinale	-160mg/jour	-En une prise -Tous les jours pendant 3 semaines -A la même heure -Pendant un repas léger faible en lipides -Avec un grand verre d'eau

b) Les inhibiteurs des cytokines et récepteurs couplés à une activité tyrosine kinase

- *La voie de signalisation*

Les cytokines, au nombre d'une quarantaine, contiennent la plupart des interleukines, les interférons, les facteurs de croissance des cellules hématopoïétiques et quelques hormones comme l'hormone de croissance et la prolactine ; leurs récepteurs ne possèdent pas de domaine catalytique intra-cytoplasmique mais sont associées de façon constitutive à des tyrosine kinases cytoplasmiques de la famille *Janus kinase* (JAK). La dimérisation des récepteurs permet l'activation de ces kinases qui réalisent leur auto-phosphorylation croisée, puis la phosphorylation du récepteur au niveau de résidus tyrosine, puis la phosphorylation des facteurs de transcription STAT qui sont recrutés à la membrane grâce à l'existence d'un domaine SH2 de reconnaissance des tyrosines phosphates du récepteur activé. Il se forme des homodimères ou des hétérodimères des protéines STAT phosphorylées qui migrent alors dans le noyau et reconnaissent les séquences promotrices de gènes cibles, grâce à leur domaine de liaison à l'ADN (Figure 5).

Figure 5 : Schéma général de fonctionnement de tyrosine kinases couplées à un récepteur sans activité tyrosine kinase (D'après Robert J., 2011) (18).



➢ *Spécialités pharmaceutiques*

✓ *L'inhibiteur du récepteur couplé à une tyrosine kinase JAK* (Tableau 12)

Tableau 12 : Caractéristiques de l'inhibiteur du récepteur JAK (D'après Chavanon, 2016) (13).

DCI - Spécialités	Indication	Posologies	Plan de prise
Ruxolitinib - JAKAVI®	-La myélofibrose - La maladie de Vaquez	**-la myélofibrose :** 15 mg 2x/jour chez les patients ayant un taux de plaquettes compris entre 100 000/mm³ et 200 000/mm³ 20 mg 2x/ jour chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à 200 000/mm³ **-La maladie de Vaquez** 10 mg 2x/ jour -**La dose maximale** : 25 mg 2x/ jour	-En deux prises à 12h d'intervalle -Tous les jours -A la même heure - Pendant ou en Dehors des repas : Toujours de la même manière -Avec un grand verre d'eau

3.1.2.2.2.1.2. Les inhibiteurs des tyrosine kinases cytoplasmiques

➢ *Voie de signalisation*

À côté des tyrosine kinases membranaires, servant de récepteurs de facteurs de croissance et des tyrosine kinases cytoplasmiques de la famille JAK, couplées à un récepteur sans activité tyrosine kinase, il existe une trentaine de tyrosine kinases cytoplasmiques, réparties en plusieurs familles, jouant des rôles variés dans la transmission du signal intracellulaire. Les tyrosine kinases cytoplasmiques ont souvent pour fonction de prendre le relais de divers types de messages de prolifération. Les tyrosine

kinases cytoplasmiques sont localisées dans le cytosol ou à la face interne de la membrane plasmique, et certaines peuvent migrer dans le noyau. Les tyrosine kinases cytoplasmiques sont généralement dotées de domaines SH2 qui leur permettent d'être recrutées par des récepteurs activés pour, à leur tour, phosphoryler d'autres substrats.

- *Spécialités pharmaceutiques* (Tableau 13)

Nous envisagerons seulement une des tyrosine kinases les mieux connues, celle de la famille ABL dont la cible thérapeutique est en réalité une protéine hybride nommée BCR-ABL.

Tableau 13 : Les inhibiteurs de tyrosine kinases BCR-ALB (d'après Chavanon, 2016) (13).

DCI - Spécialités	Indications	Posologies	Plan de prise
Imatinib – GLIVEC®	-Leucémie Myéloïde Chronique, Chromosome Philadelphie positive - Leucémie Aiguë Lymphoïde, Chromosome Philadelphie positive - Syndromes Myélodysplasiques/ Myéloprolifératifs - Syndrome Hyper-éosinophilique - Leucémie Chronique à Eosinophiles - Tumeurs Stromales Gastro-intestinales - Dermatofibrosarcome Protuberans (maladie de Darier-Ferrand)	- entre 400 et 800 mg/jour - Fonction de l'indication - Fonction de l'évolution	-Tous les jours -Avec un grand verre d'eau -Dispersion possible (eau, ou jus de pomme) - Au cours d'un repas : risque d'irritations gastro-intestinales - Dose de 400 mg ou 600 mg : En une prise / jour - Dose de 800mg : en deux prises / jour matin et soir.
Dasatinib – SPRYCEL®	-Leucémie Myéloïde Chronique à Chromosome Philadelphie positive - Leucémie Aigüe Lymphoblastique à Chromosome Philadelphie positive	- Leucémie Myéloïde Chronique : 100mg/jour - Leucémie Aigüe Lymphoblastique, Leucémie Myéloïde Chronique acutisée : 140 mg/jour	-Tous les jours - Avec un grand verre d'eau - En une prise - Pendant ou en Dehors des repas : Toujours de la même manière - Vers la même heure - Matin et/ou Soir
Nilotinib– TASIGNA®	- Leucémie Myéloïde Chronique, Chromosome de Philadelphie positive	-En phase chronique nouvellement diagnostiquée: 600mg/jour - En phase chronique et en phase accélérée: 800mg/jour	- Tous les jours - Avec un grand verre d'eau -En deux prises / jour à 12 h d'intervalle - En dehors des repas -Aucun aliment 2 h avant et 1 h après une prise de TASIGNA®

3.1.2.2.2.2. Inhibiteurs des apparentés aux tyrosine kinases

Ces derniers ont un mécanisme d'action similaire aux inhibiteurs des tyrosine kinases mais constituent en réalité des inhibiteurs d'une sérine/thréonine kinase (2) (13) (26) (18) (20). Les enzymes de la famille des sérine/thréonine kinases régulent la prolifération cellulaire, la croissance cellulaire, la mobilité cellulaire, la survie cellulaire, la biosynthèse des protéines et la transcription.

On distingue 2 types d'inhibiteurs apparentés aux tyrosine kinases :

-les inhibiteurs de la kinase B-RAF

-les inhibiteurs de mTOR

a) Les inhibiteurs de la RAF kinase B-RAF

- *Mécanisme d'action*

Les RAF kinases constituent une famille de 3 sérine/thréonine protéines kinases solubles reliées à des oncogènes rétroviraux : A-RAF, B-RAF et RAF-1 intervenant dans la voie de signalisation des *Mitogen activated proteins* (MAP) kinases.

- *Spécialités pharmaceutiques*

Les mutations conduisant au remplacement de la Valine en position 600 par l'acide glutamique dans plus de 90 % des cas (V600E) induisent une activation constitutive de la protéine et une prolifération incontrôlée. Il existe 2 spécialités pharmaceutiques commercialisées et disponibles per os, qui ont été développées afin d'inhiber ces formes mutées de B-Raf retrouvées dans 40 à 60 % des mélanomes. Elles sont indiquées dans le mélanome non résécable ou métastatique uniquement porteur d'une mutation BRAF V600 (Tableau 14).

Tableau 14 : Caractéristiques de l'inhibiteur de la RAF kinase B-RAF (d'après Chavanon, 2016) (13).

DCI-Spécialités	Indication	Posologies	Plan de prise
Vemurafenib - ZELBORAF®	- Mélanome non resécable ou métastatique	-1920 mg/jour	-Avec un grand verre d'eau -En deux prises à 12 h d'intervalle -Tous les jours -Vers la même heure - Pendant ou en Dehors des repas : Toujours de la même manière
Dabrafenib - TAFINLAR®	- Mélanome non resécable ou métastatique	-300mg/jour	-Avec un grand verre d'eau -En deux prises à 12 h d'intervalle -Tous les jours -Vers la même heure -En dehors des repas -1h avant ou 2h après un repas

b) Les inhibiteurs de la protéine mTOR

- *Mécanisme d'action*

La protéine mTOR est une sérine/thréonine kinase qui joue un rôle central dans la régulation du processus de croissance cellulaire. Elle est située en aval de nombreux signaux de croissance, notamment l'activation des récepteurs à activités tyrosine kinase comme l'EGFR. Cette voie est également capable d'induire l'angiogenèse et contrôle certains paramètres métaboliques (métabolisme des lipides et du glucose). Elle est très souvent dérégulée dans les cancers. L'inhibition de mTOR se traduit par un arrêt du cycle cellulaire (effet anti-prolifératif) et une inhibition de la synthèse du VEGF (effet anti-angiogénique).

- *Spécialités pharmaceutiques*

La première molécule développée inhibant cette kinase était le sirolimus, aussi connue sous le nom de rapamycine (RAPAMUNE°) et était utilisée dans la prévention du rejet de greffe après transplantation du fait de ses propriétés anti-prolifératives et immuno-suppressives. Dans le domaine de la cancérologie, 2 molécules inhibitrices de mTOR sont commercialisées : le temsirolimus (TORISEL°),

utilisable par voie injectable et l'évérolimus (AFINITOR°) qui est un analogue utilisable par voie orale (Tableau 15).

Tableau 15 : Caractéristiques de l'inhibiteur de mTOR (d'après le Vidal, 2016, interprétation libre) (13).

DCI-Spécialités	Indications	Posologie	Plan de prise
Evérolimus – AFINITOR°	-cancer du rein métastatique après échec des anti-angiogéniques -cancer du sein HER2/neu négatif en association avec l'anti-aromatase EXEMESTANE° -tumeurs neuro-endocrines du pancréas	10 mg/jour	-tous les jours -1 fois par jour -à la même heure -avec un grand verre d'eau -avec ou sans aliment.

3.1.2.3. Les hormonothérapies

Les traitements médicamenteux agissant sur le système hormonal endocrinien ont une action anti-cancéreuse en bloquant la synthèse ou l'action de certaines hormones de l'organisme pour éviter qu'elles ne stimulent les cellules tumorales. Il s'agit d'hormones se fixant sur des récepteurs membranaires aux hormones circulantes exprimés par les cellules tumorales, ces récepteurs étant impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire tumorale (27). Le mode d'action des hormonothérapies est la privation, pour les cellules cancéreuses, de cette influence hormonale, ce qui est à l'origine d'une action anti-tumorale durable. Elles sont donc indiquées dans les cancers hormono-dépendants : cancer du sein, de la prostate mais aussi de la thyroïde et de l'endomètre.
Les classes pharmacothérapeutiques incluses dans ce groupe sont, au regard du système ATC-DDD :
-les hormones et agents similaires (L02A) qui rassemblent les estrogènes, les progestatifs, les analogues de la GnRH (*gonadotropin-releasing hormone)* et les autres hormones
-les antagonistes hormonaux et agents similaires (L02B) qui regroupent les anti-estrogènes, les anti-androgènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les autres hormones antagonistes et agents similaires.
En voici quelques exemples à titre indicatif :
-le tamoxifène (NOLVADEX°) : anti-estrogènes
-l'acétate d'abiraténone (ZYTIGA°) : inhibiteur sélectif de la biosynthèse des androgènes
-l'enzalutamide (XTANDI°) : inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes
-l'anastrazole (ARIMIDEX°) : inhibiteur de l'aromatase.

3.1.2.4. Les anti-cancéreux immunomodulateurs

Il s'agit des médicaments anti-cancéreux qui stimulent ou réduisent l'action du système immunitaire. Ils correspondent à une partie des molécules des sous-groupes L03 (immunostimulants) et L04 (immunosuppresseurs) car ces 2 sous-catégories sont généralement des thérapies utilisées pour des pathologies non malignes (polyarthrite rhumatoïde…) (27).
On peut citer la thalidomide et le lénalidomide mais aussi les rétinoïdes (trétinoïne VESANOID°) et les réxinoïdes (beroxotène TARGRETIN°), utilisés pour leurs propriétés immunomodulatrices par voie orale dans certaines hémopathies malignes. Ces 2 dernières sous-classes thérapeutiques (rétinoïdes et réxinoïdes), disponibles qu'en pharmacie hospitalière, sont également appelées *« thérapeutiques inductrices de la différenciation »* (28) car elles induisent la réversion du phénotype cancéreux.

3.1.2.5. Les autres anti-cancéreux

Cette dernière catégorie médicamenteuse rassemble les molécules anti-cancéreuses dont le mode d'action n'est pas défini par les catégories précédentes. Il s'agit de médicaments ayant des modes d'action différents (exemple : inhibiteur du protéasome).
Selon la classification internationale ATC, cette catégorie inclut (27):
-les éléments dérivés du platine (L01XA)
-les méthylhydrazines (L01XB)
-les médicaments utilisés dans la thérapie photodynamique (L01XD)
-les autres agents anti-néoplasiques (L01XX)
-les combinaisons d'agents anti-néoplasiques (L01XY).
Prenons l'exemple de l'anagrélide XAGRID° (gélule de 0,5 mg) qui est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiestérase III qui inhibe la formation de plaquettes en retardant la maturation des mégacaryocytes et en diminuant leur taille et leur ploïdie ; il est indiqué dans les thrombocytémies essentielles (27).

3.2. Rationnel de l'essor des chimiothérapies orales

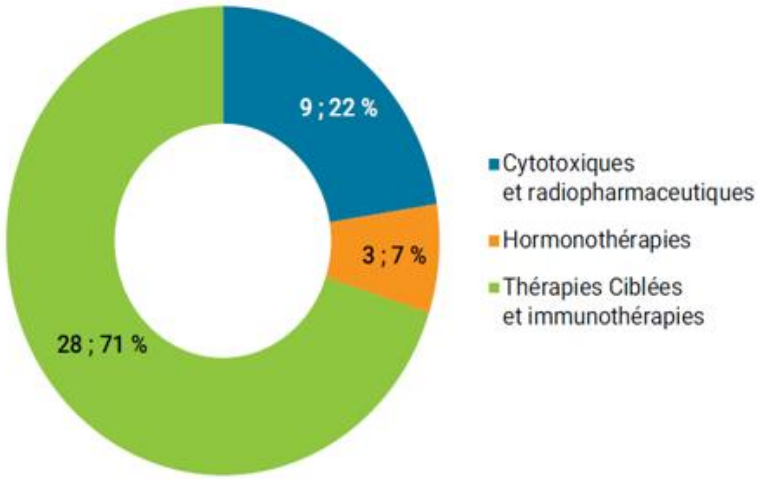
De nos jours, la chimiothérapie est le traitement de référence de nombreux cancers et ce traitement est réalisé en majorité par voie intra-veineuse par l'intermédiaire d'un dispositif implantable. Afin de limiter les contraintes et les risques liés à la voie intra-veineuse mais aussi dans le but de faciliter le quotidien du patient, les laboratoires pharmaceutiques ont développé des molécules dont la voie d'administration est « per os ». Ainsi, d'une discipline lourde avec des stratégies thérapeutiques nécessitant des hospitalisations répétées pour être administrées, la cancérologie s'oriente de plus en plus vers des prises en charges ambulatoires.
La première molécule de chimiothérapie per os était le Tamoxifène (16). En 1995, on a trouvé 12 nouvelles chimiothérapies cytotoxiques per os qui sont aujourd'hui disponibles sur le marché (16). En 2001, l'imatinib (GLIVEC°), première molécule de thérapie ciblée per os, est mise sur le marché dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique dont elle est aujourd'hui le traitement de référence (16). Aujourd'hui, environ 5% des molécules sont « per os » (48). Une partie de ces molécules disponibles per os sont des molécules relativement anciennes dont le développement pour la voie orale s'est fait à partir des formes intra-veineuses, contrairement aux nouvelles molécules comme les inhibiteurs de tyrosine kinase qui ont été directement développés pour la voie orale.

Grâce à une amélioration de nos connaissances dans le domaine de la carcinogénèse et à l'essor des innovations techniques et médicales, une médecine de précision basée sur l'analyse des caractéristiques génétiques à l'échelle moléculaire des tumeurs des patients (29) est en train de bouleverser le mode de prise en charge des cancers en France (Figure 6) et dans le reste du monde. Dès 2006 ont été créées des plateformes françaises de génétique moléculaire permettant le diagnostic moléculaire de nombreuses tumeurs et le traitement du cancer avec un nouvel arsenal thérapeutique, les thérapies ciblées. Leurs avantages potentiels sont liés à la possibilité de cibler des cancers « sensibles » exprimant une anomalie ciblée grâce au diagnostic moléculaire personnalisé. C'est une véritable mutation qui s'opère dans le paysage actuel de la chimiothérapie anti-cancéreuse.
En corrélat, afin de garantir un accès précoce à ces thérapeutiques émergentes aux patients cancéreux et pour éviter une perte de chance dans leur prise en charge, des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) sont fréquemment délivrées. Pa ailleurs, la vigilance doit être de rigueur en routine clinique car cette nécessité éthique de leur rapidité de mise sur le marché pharmaceutique est corrélée à une paucité d'études cliniques étayant leur efficacité et innocuité chez l'homme (9).

Le développement des chimiothérapies anti-cancéreuses orales est donc amené à se poursuivre dans

les années à venir. En effet, près de la moitié des 300 médicaments en phase 2 ou 3 des essais cliniques sont des formulations orales (30). Et 25 à 30% des nouvelles molécules anti-cancéreuses en cours de développement par l'industrie pharmaceutique sont des formulations orales (30).

Figure 6 : Classes des molécules de chimiothérapie orale mises sur le marché pour la première fois sur la période 2010-2014 en France (d'après l'INCa, 2015) (1).



3.3. Avantages et inconvénients des chimiothérapies orales

3.3.1. Avantages

- *La voie d'administration orale*

La voie d'administration des agents anti-cancéreux oraux constitue le premier avantage indéniable de ces spécialités émergentes par leur simplicité et praticité d'utilisation. Avec le développement de la chimiothérapie orale, le patient devient acteur de l'administration de son traitement (30) (2). Leur galénique autorise en effet une facilité de prise au quotidien pour le patient qui peut rester dans son environnement habituel tout au long de sa maladie et conserver ses habitudes de vie.

- *Une dispensation officinale facilitée*

Le mode d'administration per os des chimiothérapies permet d'en faciliter la dispensation. Ainsi, si la plupart de ces thérapies sont disponibles en pharmacies de ville depuis 2004 (2), une partie de leur dispensation s'effectue néanmoins toujours en rétrocession par les pharmacies hospitalières.

- *Les préférences des patients*

De nombreuses données de la littérature existent concernant une nette préférence des patients pour les chimiothérapies administrables par voie orale que par voie intra-veineuse.
L'étude de Lui et al. réalisée en 1997 au Canada (31) montre que sur 103 patients cancéreux sous chimiothérapie palliative, 92 patients susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie palliative dans le futur préféraient la voie orale (qu'ils aient ou non subi une chimiothérapie intra-veineuse antérieurement), 10 patients préféraient la voie injectable et 1 patient n'avait pas de préférence. Il n'y avait aucune corrélation avec l'âge, le sexe ou la localisation du cancer primitif. Les principales raisons invoquées de cette préférence étaient : le confort et la commodité de prise, une appréhension de la voie intra-veineuse (risque de complications potentielles attribuables à la voie d'abord veineuse) et le choix du lieu d'administration à domicile, un environnement extra-hospitalier plus sécurisant pour le

patient. Néanmoins, cette préférence persistait uniquement sous réserve que l'efficacité du traitement n'était pas remise en cause : les deux tiers des patients refusaient de sacrifier une partie de l'efficacité du traitement.
L'étude randomisée en cross-over de Jensen et al. publiée en 2008 (32) conforte les résultats de l'étude de Liu et al. En effet, 61 patients en phase palliative d'un cancer pulmonaire non à petites cellules ont reçu 2 cycles de chimiothérapie intra-veineuse puis 2 cures per os d'une association à base de carboplatine et de vinorelbine, ou inversement. A la fin de ces 4 cycles, si la pathologie cancéreuse n'avait pas progressé, les patients avaient le choix entre la forme orale ou intra-veineuse de la vinorelbine pour les cures suivantes. 74% des patients évaluables ont préféré la voie orale (intervalle de confiance 95% : 61–88%, p<0,0001) car ils avaient l'impression d'avoir moins d'effets secondaires avec les comprimés et que le traitement impactait moins leur quotidien et donc leur apportait une meilleure qualité de vie.

- *Le confort et le maintien de la qualité de vie des patients*

a) Amélioration de l'autonomie du patient

La voie orale permet d'améliorer la qualité de vie des patients cancéreux, donnée capitale chez ces patients fragiles aux traitements souvent lourds et installés sur la durée. La prise simple du traitement oral, rapide, à domicile, avec un agenda géré selon le mode de vie du patient, permet un gain en termes d'autonomie pour le patient et donc un gain de qualité de vie. La dimension psycho-sociale est un aspect central de la prise en charge des patients cancéreux. C'est dans ce sens que les « soins de support » en cancérologie prodiguent aux patients cancéreux l'ensemble des soins et soutien qui leurs sont nécessaires aux différents stades de leur maladie, en sus des soins spécifiques du cancer. Le choix préférentiel des patients cancéreux d'une prise orale à domicile de leurs traitements peut alors être interprété comme le garant du maintien de leur autonomie. Cette approche holistique à l'image du modèle de Engel est une approche centrée sur le patient cancéreux et doit lui permettre de mieux accepter sa maladie et d'améliorer sa qualité et son confort de vie au quotidien.
L'étude prospective de Chvetzoff et al. de 2006 (33) visant à évaluer la qualité des soins et la qualité de vie chez les patients cancéreux en fin de vie et pris en charge selon leur propre choix soit en hospitalisation, soit à domicile, a montré des résultats intermédiaires allant dans le sens d'une préférence des patients pour une prise en charge ambulatoire dans le contexte des soins palliatifs cancérologiques. En effet, les choix préférentiels des patients quant à leur prise en charge palliative terminale ont été le domicile à 63 % versus l'hôpital à 37 % (hospitalisation traditionnelle ou unité de soins palliatifs). L'affectation réelle a été le domicile pour 56 % des patients et l'hôpital pour 44 % d'entre eux.

b) Une réduction du temps passé à l'hôpital

La voie per os des formulations anti-cancéreuses modifie le quotidien des malades et augmente leur qualité de vie par la prise au domicile, la diminution du nombre de trajet domicile-hôpital, par la suppression de l'attente en hôpital de jour et par la diminution du stress associé à l'univers hospitalier.
L'étude de Taylor et al. en 2005 (34) révèle la diminution du temps d'attente du patient à l'hôpital lorsque l'on switche une prescription de NAVELBINE° intra-veineuse prise à J1 et J8 à l'hôpital par la NAVELBINE° orale prise à l'hôpital à J1 et au domicile à J8. On observe alors un gain temporel de presque 19 heures avec la prise orale (temps d'attente total du patient à l'hôpital de 26h18 avec la voie intra-veineuse contre 7h39 avec la voie per os).

c) L'évitement de la voie d'abord intra-veineuse et ses complications

Ce mode d'administration permet d'éviter d'avoir recours à un accès veineux et ses potentielles complications (30). En effet, les chimiothérapies anti-cancéreuses intra-veineuses requièrent la pose d'un cathéter veineux central pour leur administration. Or, la pose de ce dispositif est un acte invasif, il existe donc des risques de complications (infection, thrombose veineuse, occlusion du cathéter, extravasation, anxiété liée à l'injection) ; et une surveillance stricte assortie d'un entretien rigoureux s'avèrent indispensables (2).

- *Une efficacité garantie*

De nombreuses données de la littérature témoignent d'une efficacité maintenue, voire améliorée, pour

les formulations orales de certains agents anti-cancéreux, comparativement à la même molécule délivrée de façon plus conventionnelle par voie injectable.
L'étude de Hoff et al. de 2004 (35) est une étude randomisée de phase III comparant l'efficacité de la capécitabine orale (n=603) au régime Mayo clinic basé sur du 5-fluoro-uracile (5-FU) associé à de la leucovorine par voie intra-veineuse (n=604) chez 1207 patients atteints de cancer colo-rectal métastatique n'ayant pas déjà reçu de traitement cytotoxique. La capécitabine a eu un taux de réponse significativement supérieur au régime Mayo clinic (26% versus 17%, p<0,0002), avec un profil de toxicité également supérieur avec la formulation orale. Ces résultats témoignent donc de l'efficacité de la capécitabine per os utilisée dans le cancer colo-rectal métastatique en première ligne et en monothérapie.
L'étude de Catania et al. de 2005 (36) évalue la perception des patients concernant l'efficacité des chimiothérapies orales à l'aide d'un questionnaire à 12 items auprès de 59 patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé sous agents anti-cancéreux oraux. Les patientes avaient globalement une perception positive des formulations anti-cancéreuses orales. Ainsi, 58% d'entre elles pensaient que ce type de traitement est très avantageux, et 77% que cette voie d'administration leur permettait de se sentir moins malade ; 60% de ces patientes pensaient qu'un traitement anti-cancéreux oral leur était proposé non pas du fait de l'absence d'une meilleure alternative thérapeutique en dernier recours, mais du fait de l'efficacité de la molécule proposée. Le sentiment principal qu'il ressort de cette étude qualitative est le sentiment de liberté qu'autorisait la chimiothérapie orale.
Le travail de thèse en pharmacie du Dr CORDERO publié en 2010 (37) fondé sur une revue de la littérature, témoigne d'une non infériorité de la NAVELBINE° orale comparée à son homologue intra-veineux avec une efficacité et un profil de toxicité comparables ; par ailleurs, le Service Médical Rendu (SMR) de la NAVELBINE° orale (sous forme de capsule molle) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) sont importants.

- *Une pharmacocinétique favorable au long cours*

Parmi les anti-cancéreux administrés par voie intra-veineuse, l'efficacité de certains traitements est temps-dépendante et est donc basée sur le principe d'une exposition prolongée. C'est notamment le cas du 5-FU qui peut s'administrer en perfusion d'environ une heure ou en perfusion continue sur plusieurs jours consécutifs. Ainsi, l'administration prolongée et quotidienne de son homologue oral, la capécitabine, permet d'avoir l'effet anti-prolifératif et/ou anti-angiogénique tout en ayant une toxicité limitée par réduction de l'effet pic (13) comparativement à son équivalent intra-veineux. De plus, pour une efficacité optimale, une exposition prolongée sur plusieurs mois, voire sur plusieurs années est nécessaire pour les nouvelles molécules per os telles que les inhibiteurs de tyrosine kinases. La voie orale est donc le mode d'administration le plus adapté (18).

- *Une réduction des dépenses médicales et de l'impact sociétal*

Pour avoir une représentation réelle du coût d'un traitement, il faut prendre en compte le coût à l'achat du médicament, mais également les coûts annexes représentés par :
-les coûts liés à l'administration : coûts de l'hospitalisation, salaire de l'équipe médicale, coût du matériel, etc.
-les coûts des complications secondaires au traitement
-les coûts liés aux consultations de suivi post-thérapeutique.
Sur le plan pharmaco-économique, malgré un coût à l'achat plus important des agents anti-cancéreux oraux par rapport à leurs équivalents intra-veineux, les traitements oraux sont réputés avoir un coût global plus faible (38) (39) (40) (16).

Cette diminution des coûts entraine :

- ✓ Une réduction des dépenses indirectes de santé

La chimiothérapie orale, par sa facilité de prise à domicile, autorise un temps de présence à l'hôpital moindre pour le suivi des patients cancéreux, ce qui sous-entend de moindres frais liés au transport ou générés par les consultations externes des professionnels de santé hospitaliers. Ils réduisent aussi le temps d'intervention des personnels médicaux (médecins, pharmaciens) et infirmiers à leur chevet : économie du temps consacré à la fabrication et à l'administration des poches d'anti-cancéreux intra-veineux, moins de visites hospitalières au profit d'un suivi médical partagé entre la ville et l'hôpital ;

cela permet de désengorger les services d'oncologie et de libérer du temps médical pour d'autres patients cancéreux. Enfin, la voie orale permet d'éviter les coûts du matériel de perfusion.

- ✓ Des répercussions financières sociétales amoindries

En maintenant le patient sous chimiothérapie orale à domicile dans son environnement socio-professionnel habituel, la voie orale permet de réduire des coûts indirects pour la société comme la perte de revenus de l'entourage et des patients en limitant le nombre de jours d'arrêts de travail prescrits et de journées d'hospitalisation de jour, qui sont indispensables lors des cures de chimiothérapies intra-veineuses d'administration hospitalière (41).

Une étude française réalisée en 2007 (42) compare les coûts de la capécitabine par voie orale à ceux de l'association 5-FU/ acide folinique administré par voie intra-veineuse dans le cadre du cancer du côlon stade III à visée adjuvante. Deux protocoles distincts ont été utilisés pour la voie intra-veineuse : le protocole De Gramont (protocole de référence pour de nombreuses équipes françaises) et le protocole Mayo clinic (protocole de référence international). Les frais directs comprenant le coût du médicament, le coût de l'hospitalisation (coûts d'administration de médicaments, tests de laboratoire, transports) et le coût de la gestion des effets indésirables, ont été évalué sur une durée de 46 mois soit 3,8 années. Les résultats montrent que les coûts de la capécitabine sont les moins élevés, avec 3654 euros dépensés par patient, contre 7204 euros pour le protocole De Gramont et 10 481 euros pour le protocole Mayo clinic. Cette étude a par ailleurs révélé que la survie sans rechute des patients sous capécitabine était 1,3 plus longue que celle des patients ayant suivi le protocole Mayo clinic, qui était aussi efficace que le régime De Gramont.

3.3.2. Inconvénients

- ➢ *Mode de financement*

Lors de la mise en place du Plan Cancer de 2003 est apparu un nouveau mode de financement pour les établissements de santé, privés et publics, en remplacement de l'ancien modèle de la dotation globale : la tarification à l'activité (T2A). Dorénavant, le financement des enveloppes des établissements de soins est basé sur un forfait fixé selon les séjours (les Groupes Homogènes de Séjour ou GHS) ou les séances effectives. Or, cette nouvelle tarification a des effets pervers de 2 ordres :

- ✓ L'absence de valorisation économique

La chimiothérapie orale ne correspond à ce jour d'aucune cotation T2A puisque sa prescription relève d'une simple activité de consultation externe. Elle n'occasionne aucun frais imputable à l'hospitalisation puisque administrée à domicile (pas de mobilisation de personnel autre que le médecin prescripteur et l'infirmière, pas de lit, aucun dispositif médical, …). Cette non-valorisation économique n'incite ni les médecins prescripteurs, ni les directeurs de ces établissements à promouvoir l'essor de ces nouvelles spécialités (2). Ce frein est encore plus exacerbé si la molécule concernée existe selon les 2 modes d'administration (oral et parentéral) puisque cette absence de cotation T2A favorise la prescription des formes parentérales, ou du moins un usage plus parcimonieux des formes orales.
Par ailleurs, les risques de cette non-valorisation financière de la chimiothérapie orale est de conduire à des dérives avec des médecins qui n'hésiteront pas à facturer des actes afin de récupérer le manque à gagner d'autres actes moins bien rémunérés.

- ✓ L'absence de valorisation du temps médical et infirmier

La croissance des chimiothérapies orales bouleverse le mode de prise en charge conventionnel des patients cancéreux dans les établissements de soins, avec une évolution vers des hospitalisations moins fréquentes mais une progression du nombre des consultations. La chimiothérapie orale nécessite une éducation du patient qui va être acteur de l'administration de son traitement à son domicile. Elle se fait au cours des consultations médicales avec l'oncologue ou avec l'équipe infirmière qui s'assure régulièrement de la bonne observance du patient. Des appels téléphoniques peuvent également être passés dans le cadre de la surveillance du patient, afin de notamment d'évaluer

l'adhésion et de repérer la survenue d'effets indésirables (2). Ce temps thérapeutique ne rentre pas dans le cadre de la T2A et n'est donc pas valorisé. Néanmoins, un remaniement des tarifications devrait s'opérer dans les années à venir en France sous la responsabilité de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) (10).

- *Manipulation, administration et surveillance*

A la différence d'une administration intra-veineuse hospitalière classique qui ne demande au patient qu'à se rendre à l'hôpital, la chimiothérapie orale requière la participation active du patient qui doit se soucier de plusieurs points.

L'approvisionnement (14)
Si la plupart des formulations anti-cancéreuses sont disponibles en pharmacies de ville, elles ne sont pas stockées à l'officine du fait de leur prix onéreux ; aussi, le pharmacien officinal doit les commander au préalable auprès d'un grossisseur-répartiteur. Le patient doit donc s'assurer de la réception de son traitement pour la date du début de sa cure.

La conservation (14)
Le patient est responsable de la conservation de ses médicaments oraux, notamment pour les spécialités devant être conservées au réfrigérateur et pour lesquelles la chaîne du froid ne doit pas être rompue trop longtemps entre l'officine et le domicile. En effet, si la plupart des anti-cancéreux oraux se conservent à température ambiante, soit une température inférieure à 30°C, la vinorelbine (NAVELBINE°) constitue une exception et doit se conserver entre +2°C et +8°C car elle se présente sous forme de solution thermosensible incluse dans une capsule molle. Une fois sortie du réfrigérateur, elle se conserve 7 jours à une température ambiante. Le patient doit par ailleurs s'assurer que son traitement est hors de la portée des enfants.

L'administration (14)

Le patient doit respecter les horaires de prises et la quantité de comprimés prescrite à ingérer. Il est recommandé de ne pas écraser la molécule pour ne pas en modifier la pharmacocinétique. Le patient doit se laver les mains après chaque prise médicamenteuse, ou au mieux utiliser un contenant afin d'éviter le port de gants ou de manipuler les comprimés.

La gestion des déchets (14)
Le patient doit être informé de la nécessité de rapporter au pharmacien tout médicament endommagé, toutes les boîtes périmées ou entamées ; et de ne jamais les jeter dans les déchets ménagers.

La gestion des excrétas et des vomissures
Concernant la manipulation des excrétas et des vomissures comme du traitement lui-même, le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM) recommande le port de gants en latex pour le nettoyage (34). Il faut rincer abondamment les zones corporelles après contact accidentel avec les excrétas ou le matériel de recueil (urinoir, bassin, bocal) avec de l'eau du robinet puis nettoyer avec un détergent avant de rincer à nouveau. Par ailleurs, afin de diminuer le risque environnemental lié à l'élimination des déchets, il est utile de recommander aux soignants de connaître la voie et la durée d'élimination de la molécule.
Enfin, il faut doubler de vigilance concernant l'entourage du patient qui peut également se contaminer accidentellement. Le patient, le personnel soignant et l'entourage devront également manipuler les déjections avec précaution étant donné qu'une grande partie des molécules anti-cancéreuses éliminées se retrouvent sous forme inchangée ou de métabolites actifs, dans les urines, les selles, la salive voire la sueur des patients traités. Il est ainsi recommandé de demander aux patients d'uriner en position assise afin d'éviter toute contamination accidentelle (30).

La surveillance et le suivi (2)

Le patient étant acteur de l'administration de sa chimiothérapie lorsque prescrite par voie orale et à domicile, la surveillance est plus compliquée ; le médecin peut s'aider, notamment lors des consultations de suivi, du carnet de suivi qui collige un ensemble d'informations relatives au traitement relevées par le patient lui-même : horaires de prises, oubli, survenue d'effets indésirables et leur gestion.

- *Une biodisponibilité aléatoire*

Définition

La biodisponibilité des chimiothérapies par voie orale et intra-veineuse sont différentes. En effet, si la voie intra-veineuse a une biodisponibilité immédiate de 100% permettant une adaptation précise des posologies, par voie orale, la concentration plasmatique pourra être plus faible et présentera également une variabilité intra et inter-individuelle. Cette variabilité de la biodisponibilité peut donc exposer les patients à une diminution d'activité (biodisponibilité réduite) ou à l'inverse à un risque de toxicité (biodisponibilité augmentée). Tous les inhibiteurs des tyrosines kinases et apparentés (à l'exception du temsirolimus) sont biodisponibles par voie orale mais à des niveaux variables allant de 15% à 98% selon la molécule (2).

Facteurs influençant la biodisponibilité

Les facteurs impliqués dans cette variation de la biodisponibilité des agents oraux sont (liste non exhaustive) (18) (2) :

- ✓ Les facteurs physiologiques du tractus gastro-intestinal : PH gastrique, vitesse de vidange gastrique et motilité intestinale.

Les inhibiteurs de l'activité kinase de l'EGFR ou de HER2 sont moins solubles si le pH gastrique est supérieur à 5 et donc moins bien absorbés.

- ✓ L'état physiologique du patient : âge, sexe, comorbidités, …

La prise de nourriture ralentit de fait le temps de vidange gastrique et augmente le Ph, ce qui peut interférer avec la prise de certaines formulations orales. Les repas riches en lipides interfèrent avec l'absorption de certains inhibiteurs de tyrosine kinases. Aussi, afin de limiter la variabilité intra-individuelle, il convient de toujours administrer ces médicaments au même moment de la journée, à jeun ou au cours d'un repas selon les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Ainsi, la capécitabine doit être pris dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas, l'erlotinib une heure avant ou 2 heures après un repas (car un repas riche en graisses en augmente l'absorption) et le lapatinib à jeûn car son absorption est trop variable en présence de nourriture (43) (2).

- ✓ Les vomissements

Ils entraînent une absence d'absorption de tout ou partie de la molécule administrée per os.

- ✓ Les interactions médicamenteuses et/ou alimentaires
- ✓ Une insuffisance rénale ou hépatique
- ✓ La formule chimique de la molécule (par exemple les molécules lipophiles)
- ✓ La P-glycoprotéine (P-gp)

La P-gp est une protéine d'efflux appartenant à la super famille des ATP-binding-cassette ou ABC, superfamille de protéines membranaires qui régulent la concentration intra-cellulaire de nombreux composés. Elles utilisent l'énergie apportée par l'hydrolyse de l'ATP pour chasser certains médicaments hors de la cellule contre un gradient de concentration. Ces transporteurs ont donc un rôle de défense contre l'entrée des xénobiotiques et un rôle de transporteurs de différents composés endogènes. Elles sont associées au phénomène de multirésistance des cellules tumorales à certains agents anti-cancéreux (anti-folates, alcaloïdes de la pervenche, taxanes) liée à la surexpression du gène MDR1 (pour *multi-drug resistance*) codant pour la glycoprotéine-P. Elle fait l'objet d'un polymorphisme génétique important à l'origine d'une variabilité inter-individuelle de son expression et de ses fonctions, et donc de la biodisponibilité des molécules orales. Certaines molécules orales, en particulier celles de la famille des vinca-alcaloïdes, ont une affinité pour la P-glycoprotéine.

- ✓ La métabolisation par les cytochromes P450

Le CYP est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme oxydatif de nombreux anti-cancéreux. Le système des cytochromes (CYP3A4 et CYP 3A5 sont les plus abondants mais il existe aussi CYP1A2, CYP2C19 et UGT1A1) joue un rôle important dans le métabolisme des inhibiteurs de tyrosine kinases

dont certains sont des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques, d'où un nombre très important d'interactions médicamenteuses et une grande variabilité individuelle de métabolisation des agents oraux. Parfois, ils influencent même leur propre métabolisme. Il existe une concordance dans la spécificité des substrats et la localisation au niveau des mêmes entérocytes de la P-gp et du CYP3A4 ce qui suggère une coopération de ces deux protéines pour constituer une barrière pour l'absorption de certaines molécules anti-cancéreuses orale.
Souvent, les causes de variation individuelle de la biodisponibilité de la voie orale sont multifactorielles. C'est par exemple le cas du sorafénib dont le pic plasmatique est obtenu 3 heures après l'administration et qui a une biodisponibilité faible (inférieure à 50%) lorsque le traitement est pris à jeûn et diminuée de 29% lorsqu'il est pris avec un repas riche en graisses. Il est donc conseillé de le prendre à jeûn. Un défaut d'absorption et/ou une métabolisation incomplète du sorafénib peuvent également expliquer cette variabilité de biodisponibilité.
La variation de la biodisponibilité est d'autant plus importante que la plupart des anti-cancéreux oraux, au premier rang desquels les thérapies ciblées, ont des marges thérapeutiques étroites du fait de leur métabolisation par les cytochromes P450. En raison de cette importante variabilité inter- et/ou intra-individuelles, quelques centres réalisent un suivi des concentrations plasmatiques de certains inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, erlotinib, ...) afin d'ajuster les posologies.
En outre, le recours à des médecines dites « parallèles » (phytothérapie, vitaminothérapie, …) peut exposer les patients à des interactions médicamenteuses. Ainsi, le millepertuis utilisé en phytothérapie pour ses propriétés anti-dépressives dans les dépressions légères et transitoires et disponible en libre accès sans ordonnance, est un puissant inducteur enzymatique pouvant augmenter la toxicité des molécules administrées sous forme de prodrogues et diminuer l'efficacité de celles administrées sous forme active : ainsi, cette plante diminue les concentrations plasmatiques de l'imatinib de 30 à 40% lorsqu'ils sont pris en même temps. Les interactions médicamenteuses sont d'autant plus à craindre avec les chimiothérapies orales que l'auto-médication des patients est de plus en plus fréquente avec des patients ayant tendance à se traiter seul en première intention avec des médicaments dits « conseils » plutôt que de consulter d'emblée un médecin. Dans le travail de thèse du Dr BARTHE (44), 19% des patients interrogés ont déclaré s'auto-médiquer.

- *Le phénomène de dis-adhérence thérapeutique*

A la différence de la chimiothérapie intra-veineuse où la prise est assurée et sécurisée par une surveillance permanente par des professionnels de santé lors de la perfusion, garantissant une observance optimale, celle-ci n'est plus assurée lors de l'utilisation de la voie orale car le patient devient acteur dans la prise de son traitement. En effet, à domicile, la responsabilité de la prise est confiée au patient qui a ainsi la liberté de ne pas prendre son traitement, ou de le prendre de façon non conforme à la prescription (dose, chronologie, etc.). Par ailleurs, contrairement à la dispensation hospitalière intra-veineuse, le médecin ne peut avoir la certitude que le patient prenne son traitement conformément à la prescription. L'abandon d'un traitement oral avant la durée prescrite ne peut être prévenu puisqu'il n'y a pas de surveillance du patient. Il s'expose de fait à des situations de dis-adhérence.

D'après l'OMS (45), l'observance, ou compliance par anglicisme, est le degré de concordance entre le comportement du patient (prendre des médicaments, suivre un régime, changer de mode de vie, etc) et les recommandations des professionnels de santé (posologie, horaires de prises, précautions à prendre, etc). Cela signifie le respect de certains critères relatifs à la prescription par le patient : la dose de chaque molécule, le nombre de prise, l'horaire de prise, la continuité dans le temps, l'absence d'interactions avec d'autres médicaments et/ou des aliments et les modalités de suivi. Cette définition sous-entend une certaine obéissance des patients qui doivent respecter des consignes de prescription, et ne met pas en exergue le rôle actif du patient dans un processus dynamique d'acceptation thérapeutique.
L'adhésion thérapeutique, quant à elle, implique une décision partagée entre le patient et le système de santé. L'ISPOR[6] définit l'adhésion comme « le degré de conformité aux recommandations médicales relatives au traitement, en respectant l'horaire de prise, les posologies et la fréquence de prise » (29).

[6] International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.

Une entière adhésion du patient aux recommandations est indispensable pour une bonne observance. La persistance au traitement est définie par l'ISPOR comme la durée de prise effective du traitement de l'initiation à l'arrêt thérapeutique (29).
La non-observance ou dis-adhérence correspond au non-respect du contrat thérapeutique par les patients. La non-observance d'un traitement se définit de 2 façons différentes. Il y a d'une part, la sur-observance avec des patients qui prennent plus que la dose prescrite. En effet, du fait de la gravité de leur maladie, certains pensent à tort qu'en augmentant la dose, le traitement sera plus efficace. Le risque est alors d'augmenter la toxicité du traitement. Et d'autre part, il y a la sous-observance qui est autant dangereuse, car elle peut être responsable d'un échec thérapeutique avec un traitement considéré comme inefficace alors qu'il n'est tout simplement pas pris. La sous-observance peut concerner la fréquence d'administration avec une prise intermittente par exemple mais aussi une réduction du nombre de doses par le patient par rapport à sa prescription médicale.
Le risque de surcoûts financiers liés à la non ou sous-observance thérapeutique, avec des molécules non utilisées, n'est pas négligeable.

Les scores d'observance aux agents anti-cancéreux oraux varient de 17% à 100% selon les études comme le souligne une récente revue de la littérature de Tipton et al. publiée en 2015 (30). Dans l'étude de Catania de 2005 (46), 70% des patients interrogés pensaient qu'ils prendraient correctement leur traitement et n'étaient pas soucieux d'une mauvaise observance thérapeutique. Or, l'étude de Fallowfield en 2006 (47) montre que sur 206 patientes atteintes de cancer du sein sous hormonothérapie, 48,7% oubliaient parfois leur traitement, et 13,1% l'oubliaient délibérément.
Les facteurs influençant l'observance des patients sous chimiothérapie orale sont multiples (48) et seront évoqués dans notre partie « Discussion ».

- *Risque de banalisation*

Il est important d'expliquer aux patients que la chimiothérapie orale est tout aussi efficace que la voie intra-veineuse afin d'éviter 2 écueils en lien avec les « fausses » croyances des patients et une mauvaise représentation de la gravité de leur maladie, pouvant mener à une banalisation de la forme orale chez certains d'entre eux. En effet, certains groupes de patients qui croient que leur pathologie cancéreuse est moins grave qu'elle n'y paraît, justifient de ce fait leur traitement par voie orale plutôt que par voie intra-veineuse, la voie injectable étant réservée dans leur référentiel aux cancers agressifs. Le principal risque chez ce profil de patients est la sous-estimation de la toxicité des molécules orales (30). Ainsi, dans l'étude de Catania en 2005 (46), à la question « Pensez-vous que la chimiothérapie orale présente moins d'effets indésirables ? », 60% ont répondu oui.
A l'inverse, d'autres profils de patients sous chimiothérapie orale pensent à tort que le recours à la voie orale par l'équipe médicale est un traitement à visée palliative, peu efficace et est synonyme de sentence de mort. Ces patients minimisent les toxicités de ces spécialités orales et donc leur efficacité par rapport aux chimiothérapies par voie intra veineuse.

- *Cognition et niveau de compréhension des patients*

Avant toute initiation de chimiothérapie orale, il est capital d'évaluer le niveau de compréhension des informations relatives à son traitement par le patient, et en particulier s'il sera en mesure de respecter le plan de prise souvent complexe conformément à la prescription médicale. Dans l'étude de Katz et al. de 2007 (49), seuls 80% des patients d'un niveau d'instruction standard sont capables de comprendre qu'il faudra prendre 4 comprimés par jour en accord avec la prescription de 2 comprimés 2 fois par jour, versus 35% des patients d'un niveau d'instruction faible.
En outre, la voie d'administration per os ne peut pas être proposée aux patients ayant des facultés cognitives altérées avec troubles de la compréhension (démence, confusion), ainsi qu'aux patients présentant des troubles de l'absorption digestive (mucite, cancer oro-pharyngé).

- *Erreurs médicamenteuses*

a) Au niveau de la prescription

La prescription des chimiothérapies anti-cancéreuses par voie orale et intra-veineuse est différente, mais toutes deux peuvent donner lieu à des erreurs médicamenteuses. En effet, le calcul des doses de

nombreuses substances actives (comme la capécitabine, l'étoposide ou la vinorelbine) est basé sur la surface corporelle et peut donc être une source d'erreurs comme des sous- ou sur-dosages (50).
De plus, il existe des protocoles complexes combinant plusieurs formes pharmaceutiques. Par exemple, il y a les protocoles XELOX ou EOX associant oxaliplatine et capécitabine. Dans ces protocoles, les doses et les durées du traitement par capécitabine sont différentes. Ces différentes associations et posologies n'apparaissent pas dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) ce qui peut être source d'erreurs de prescription, de dispensation et/ou d'administration (50).

b) Au niveau de la dispensation

En l'absence de conseils pharmaceutiques associés et appropriés, notamment sur les modalités de prises, la dispensation des chimiothérapies *per os* constitue également une étape à risque. Les conditionnements et le nombre d'unités dispensés de ces anti-cancéreux peuvent, parfois, ne pas être conformes à la dose et à la durée du cycle de chimiothérapie prescrits, ce qui peut être source d'erreur de prise. Dans le travail de thèse du Dr DARGAUD (28), un pharmacien a rapporté qu'un patient avait pris son traitement anti-cancéreux oral par capécitabine pendant 1 mois sans interruption au lieu de 14 jours. Cette situation de sur-observance thérapeutique aurait pu être évitée si les conditionnements de la capécitabine (comprimés de 150 mg ou 500mg dans des boîtes de 60 ou 120 comprimés, respectivement, d'après le dictionnaire VIDAL°) étaient adaptés à la durée d'un cycle de traitement, qui est habituellement de 14 jours de prise suivi d'une semaine de fenêtre thérapeutique.

c) Au niveau de l'administration

Les patients sont souvent seuls pour gérer leurs prises médicamenteuses donc l'administration de ces anti-cancéreux oraux engage leur responsabilité. Les adaptations de doses au cours du traitement, lors de la survenue d'effets indésirables ou suite aux résultats d'un bilan biologique, peuvent être source d'erreurs d'administration. La survenue d'effets indésirables graves au cours de prescriptions de chimiothérapies orales a été estimée et étudiée : l'étude de Weingart et al. publiée en 2010 (51) ayant analysé le compte rendu de 99 effets indésirables graves liés aux traitements oraux anti-cancéreux a observé que 66.7% d'entre eux étaient dus à des erreurs de prise, des surdosages ou des durées de traitement non conformes à la prescription. Ces erreurs étaient directement imputables à la mauvaise gestion du traitement à domicile par le patient.
En outre, les traitements par anti-cancéreux oraux sont souvent complexes et contraignants en termes de prises médicamenteuses et peuvent être source de dis-adhérence thérapeutique (14). Tout d'abord, le nombre de comprimés à prendre quotidiennement par le patient est souvent important pouvant être un facteur de mauvaise observance. Par ailleurs, certains conditionnements ne sont pas adaptés au plan de prises d'une chimiothérapie orale. C'est le cas de la capécitabine que nous avons évoqué précédemment qui n'est conditionnée qu'en boîte de 60 et 120 comprimés et uniquement sous 2 dosages (150mg et 500mg) rendant l'adaptation posologique complexe, et contraignant le patient à prendre de nombreux comprimés quotidiennement. De plus, le schéma de traitement peut être complexe pour certains patients. Poursuivons avec l'exemple de la capécitabine. Cette molécule a plusieurs plans de prise différents. En effet, des protocoles imposent une prise en continu matin et soir pendant 14 jours suivi de 7 jours sans traitement. Or, en association avec la radiothérapie, elle est prise matin et soir mais cette fois ci en continu sans interruption. Enfin, l'organisation de la prise des médicaments par rapport aux différents repas peut également être compliquée pour les patients. En effet, certains médicaments doivent être pris pendant les repas, d'autres en dehors des repas ou bien à 12 heures d'intervalle (14).

- *Information et éducation thérapeutique du patient*

En 2010, Simchowitz et al. ont exploré à travers une étude, la perception et les expériences de 15 patients traités ou qui ont été traités par des chimiothérapies orales (52). Les patients ont globalement été satisfaits de leur traitement, cependant un grand nombre d'entre eux ont signalé un manque d'information et de préparation afin de prévenir et traiter les effets indésirables de ces thérapeutiques. Les patients auraient majoritairement souhaité avoir plus d'informations lors de la consultation d'instauration de ces traitements, mais aussi un suivi médical plus important avec des séances d'éducation thérapeutique.

Le patient a un rôle déterminant dans son traitement, il faut donc le rendre acteur de son plan de soin. L'éducation thérapeutique lui permettrait de mieux comprendre sa maladie, les avantages et les risques liés à son traitement pour lui permettre une gestion optimale de celui-ci. Cette information peut provenir du cancérologue, des infirmières en oncologie, du pharmacien, de fiches d'informations mais aussi du médecin généraliste.
D'après le rapport de l'OMS publié en 1998 (53), le terme d'éducation du patient recouvre 3 niveaux d'application, plus ou moins intriqués dans la pratique courante : l'éducation pour la santé du patient, l'éducation du patient à sa maladie et l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Selon l'OMS-Europe (53), « *l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie* ». Selon la HAS (54), l'ETP vise l'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins (Annexe 5) et la mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation (Annexe 6) par les patients. Tout programme personnalisé doit prendre en compte ces 2 dimensions. L'ETP s'effectue en 4 étapes : après avoir établi le diagnostic éducatif (étape 1), les objectifs partagés sont définis dans un contrat entre soignant et soigné (étape 2), la mise en œuvre de l'éducation avec les nouveaux savoirs du patient constitue la troisième étape et l'évaluation du patient en constitue la quatrième et ultime étape.

L'ETP est un processus qui vise à rendre le malade plus autonome et à améliorer sa qualité de vie par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne acteur de son changement de comportement selon le modèle de la plaque tournante de Prochaska et DiClemente (Annexe 7). L'éducation ne peut fonctionner que si le patient est au centre de cette action, qu'il accepte de participer à ce processus de son libre choix et que chaque action soit individuelle et développée entre le patient et/ou son entourage (parents, famille, proches) dans le cadre d'une approche bio-psycho-sociale pluridisciplinaire.

3.4. Indications et critères d'éligibilité des patients à la chimiothérapie orale à domicile

3.4.1. Indications de la chimiothérapie orale

Les indications des chimiothérapies orales sont nombreuses et variées. Ces molécules peuvent être utilisées à divers stades de la maladie, dans différentes lignes et dans diverses associations médicamenteuses (2) :
- En première ligne dans le cadre des maladies ciblées (erlotinib dans le cancer pulmonaire non à petites cellules).
- En deuxième ligne dans le traitement des cancers avancés ou métastatiques.
- En traitement d'entretien, en relais d'une chimiothérapie intra-veineuse, afin d'améliorer la qualité de vie tout en prolongeant la réponse pharmacologique.
- En association avec une chimiothérapie intra-veineuse permettant un retour à domicile par exemple par un remplacement du 5-FU par la capécitabine.
- Lors d'un passage de tous les traitements en per os.
- En traitement palliatif pour les patients ayant des métastases disséminées.
- Il existe des chimiothérapies qui ne s'administrent que par cette voie.

3.4.2. Critères d'éligibilité des patients à la chimiothérapie orale à domicile : la voie orale, pour qui ?

La chimiothérapie orale a pour but d'être prise au domicile du patient mais tous les patients ne sont pas admissibles à la chimiothérapie per os. Elle s'envisage en complémentarité de l'hospitalisation avec laquelle elle se coordonne. Elle entre de ce fait dans le cadre réglementaire de la chimiothérapie anti-cancéreuse à domicile dont l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) (55) a défini en septembre 2003, sous formes de recommandations, les critères d'éligibilité des patients selon 3 axes :
-la typologie des chimiothérapies anti-cancéreuses réalisables à domicile dans des conditions de sécurité et de qualité comparables à celle de l'hospitalisation conventionnelle. Cette partie aborde le contexte règlementaire et les critères liés à la manipulation des agents anti-cancéreux et à leur tolérance.

-l'évaluation du patient dans le cadre d'un projet thérapeutique établi en cohérence avec le projet de vie du patient et ses préférences. Chacun des critères évoqués doivent être considéré en fonction d'un ensemble de critères thérapeutiques, médicaux, psychologiques, sociaux environnementaux et organisationnels.

-la mise en œuvre de la chimiothérapie à domicile anti-cancéreuse et la surveillance post-chimiothérapie. Ces critères touchent à la continuité et à la permanence des soins, au partage et à la circulation de l'information et à la surveillance du patient (survenue d'effets indésirables, complications liées à la voie d'administration).

Ce rapport de l'ANAES sur les "*Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anti-cancéreuse à domicile*" a constitué le texte fondateur de notre analyse (56) qui s'articule en 2 axes : les conditions d'éligibilité liées au produit lui-même et les conditions liées aux patients.

3.4.2.1. Conditions liées au produit

- *Critères réglementaires et contextuels*

Une chimiothérapie anti-cancéreuse peut être réalisée à domicile si elle ne fait pas l'objet de restriction de prescription. Ainsi, les médicaments anti-cancéreux, qui font partie pour la plupart des médicaments à prescription restreinte, doivent être soit inscrits sur la liste de rétrocession établie par le ministère chargé de la santé, soit avoir une autorisation de délivrance par les pharmacies d'officine. Il est recommandé que le protocole de chimiothérapie soit extrait de la base de données de l'établissement de santé auquel est attaché le prescripteur.

- *Critères liés à la manipulation des anti-cancéreux oraux*

Les chimiothérapies orales existantes sur le marché sont considérées comme ayant un profil de sécurité satisfaisant. A efficacité équivalente, la voie orale doit être privilégiée par rapport à la voie intra-veineuse. Le rapport de l'ANAES recommande d'informer et de sensibiliser les patients sous chimiothérapie orale afin que les professionnels de santé ne soient pas confrontés à l'écueil de la banalisation de la voie orale avec des patients l'associant à tort à une moindre innocuité par rapport aux agents intra-veineux.

- *Critères liés à la toxicité des anti-cancéreux oraux*

Le choix ou non d'initier une chimiothérapie à domicile sera laisser à la digression du médecin prescripteur selon l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament et l'évaluation de la balance bénéfices/risques pour un patient donné, dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire.

Ainsi, certaines chimiothérapies orales dont l'administration à domicile est déconseillée en première intention peuvent être, après réflexion collégiale et au cas par cas, réalisées à domicile. Contrairement à la chimiothérapie intra-veineuse, il n'est pas recommandé ni nécessaire de réaliser le premier cycle de chimiothérapie anti-cancéreuse dans l'établissement de santé auquel est rattaché le prescripteur.

L'étude de Hoff et al. en 2001 (35) montre que la chimiothérapie per os présente une toxicité similaire à son homologue intra-veineux, mais avec des proportions et une intensité variables. Cette étude a comparé les effets indésirables survenant chez 605 patients cancéreux avec un bras traité par capécitabine, un autre par 5-FU en bolus. L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec la capécitabine était le syndrome main-pied de grade 3-4 (18,1% pour la capécitabine versus 3% pour le 5-FU) ; avec le 5-FU, la stomatite de grade 3-4 était l'effet indésirable le plus fréquent (16% pour le 5-FU versus 3% pour la capécitabine).

- *Un obstacle pharmacologique : la biodisponibilité*

Le passage systémique d'un médicament administré par voie orale sera toujours moindre comparé à la voie injectable où la biodisponibilité est de 100%, notamment pour des raisons de dégradation dans la lumière intestinale, de métabolisme au niveau des entérocytes et d'effet de premier passage hépatique. Toutefois, il ne faut pas assimiler mauvaise biodisponibilité à faible efficacité car un produit à faible biodisponibilité peut malgré tout atteindre la concentration plasmatique efficace.

Le réel obstacle pharmacologique posé par les chimiothérapies orales est la variabilité inter et intra-individuelle de la pharmacocinétique. La quantité de médicament qui passe dans le compartiment sanguin n'est pas constante d'un individu à un autre (variabilité inter-individuelle), et peut également varier chez un même individu d'un jour à l'autre (variabilité intra-individuelle). Plus la biodisponibilité de la molécule est faible, plus ces variations auront un impact sur sa pharmacocinétique.

3.4.2.2. Conditions liées au patient

Les conditions d'éligibilité à une chimiothérapie orale regroupent des critères psycholoqiques, médicaux, socio-économiques et organisationnels.

- *Critères psychologiques*

a) Les préférences du patient

Une information claire et spécifique sur le protocole de chimiothérapie orale doit être délivrée par l'équipe soignante au patient. Cette information doit être double, orale et écrite. Elle devra intégrer les bénéfices et les risques de la prise en charge à domicile, en détailler les modalités pratiques, notamment la reconnaissance et la gestion des situations d'urgences oncologiques et en préciser le coût et les conditions de remboursement par l'Assurance Maladie. C'est une fois informé que les préférences du patient d'être soigné ou non à domicile pourront alors être recueillies.

b) Le statut psychologique du patient

La pathologie cancéreuse conduit le patient à des adaptations psychologiques physiologiques. Quand ces ajustements dépassent leur fonction et deviennent pathologiques (état d'agitation ou anxieux sévère, états dépressifs), la chimiothérapie orale doit être écartée ou reportée.

c) L'adhésion aux soins

Tout patient éligible à une chimiothérapie orale à domicile doit être considéré comme à risque d'inobservance. Les facteurs influençant l'adhérence à un traitement oral et à rechercher systématiquement avant toute initiation de traitement sont *au minimum* la compréhension par le patient du schéma d'administration du traitement et de la complexité de celui-ci, l'association d'un support d'éducation adapté, la qualité de la relation éducateur-patient et la motivation du patient. Tous ces facteurs dépendent du médecin en tant que prescripteur, du pharmacien qui contrôle

l'ordonnance et assure la dispensation du traitement et de l'infirmier qui aide parfois aussi à préparer celui-ci.

d) Le soutien social du patient

L'absence de soutien social ne constitue pas un facteur rédhibitoire à l'éligibilité de la chimiothérapie orale mais nécessite l'intervention d'un référent social.

e) Prise en compte de l'entourage et de ses préférences

L'équipe soignante doit s'assurer que l'entourage familial adhère totalement à la prise en charge à domicile et son éducation est également primordiale.

- *Critères médicaux*

Selon le rapport de l'ANAES, ne doivent pas être considérés comme un critère de renoncement à la chimiothérapie orale à domicile les aspects médicaux suivants :

-la gravité, la sévérité ou l'évolutivité de la maladie

-la typologie tumorale (tumeur solide ou hémopathie maligne)

-l'état de dénutrition ou de déshydratation

-le statut de performance du patient

-la survenue d'effets secondaires.

Néanmoins, un état d'agitation ou de confusion ou toute autre altération des fonctions cognitives doivent faire renoncer à l'indication d'une chimiothérapie à domicile.

- *Critères socio-économiques et organisationnels*

Pour que le patient puisse bénéficier d'une chimiothérapie à son domicile, l'équipe soignante doit s'assurer de sa faisabilité technique et socio-économique par une triple analyse :

✓ <u>Analyse de la possibilité d'accès aux soins</u>

Plusieurs points pratiques doivent être vérifiés avant initiation d'une chimiothérapie à domicile chez un patient cancéreux pour en sécuriser la dispensation :

-l'accord et disponibilité du médecin traitant

-l'approvisionnement en médicaments et matériel médical doit être assuré par le pharmacien d'officine

-les analyses médicales doivent être réalisées par un laboratoire d'analyses

-une procédure d'alerte et d'urgence efficace tenant compte de la situation géographique du patient et de la disponibilité des intervenants doit être mise en place.

✓ <u>Analyse de la sécurité du domicile</u>

La sécurité à domicile doit être garantie aussi bien pour le patient que pour son entourage.

✓ <u>Analyse des situations à problème</u>

Certaines situations sociales précaires doivent être identifiées pour bénéficier de l'intervention d'un référent social : isolement du patient, patient ayant des personnes à charge, vulnérabilité de l'entourage, dépendance du patient.

En somme, les patients pouvant prétendre à un traitement anti-cancéreux per os sont des patients pouvant se prendre en charge, valides, volontaires, informés, accommodants, et bénéficiant d'un entourage familial adapté. Le prescripteur doit connaître les préférences du patient et de son entourage quant au choix de son traitement. L'ensemble de ces critères doivent être analysés comme un ensemble constituant un projet thérapeutique établi en cohérence et dans le respect des préférences du patient. Si l'un des critères sus-cités n'était pas satisfait, la décision d'initier ou non une chimiothérapie orale à domicile sera laissée à la digression du médecin prescripteur.

3.5. La chimiothérapie orale : une offre dynamique dans le paysage des traitements anti-cancéreux en France

3.5.1. La chimiothérapie orale : une offre de soins en plein essor

Différents cancers sont concernés par l'essor de ces nouvelles thérapies : cancer du sein, du poumon, du rein, la möelle osseuse, etc. Elles font intervenir différents acteurs depuis leur prescription au suivi de leur observance ou à la gestion de leurs potentiels effets indésirables à domicile, en passant par leur dispensation : médecins prescripteurs hospitaliers, médecins généralistes, spécialistes libéraux, infirmiers, pharmaciens, etc. Concernant leur prescription, elle est majoritairement réservée aux oncologues et hématologues exerçant en établissement de santé.

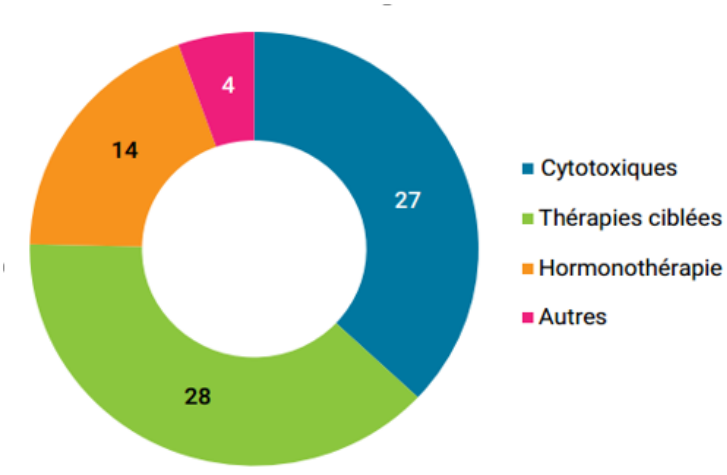
La chimiothérapie orale s'installe de façon dynamique dans le paysage de la chimiothérapie anti-cancéreuse depuis les années 2000. Ainsi, 8 AMM initiales ont été délivrées chaque année en moyenne entre 2010 et 2014, 13 l'ont été en 2013. De nombreuses molécules dites « first in class », c'est-à-dire des médicaments dont le mécanisme d'action n'était pas exploité à visée thérapeutique jusque-là, font ainsi leur apparition, principalement dominées par les thérapies ciblées (10) (9).

Le nombre de patients atteints de cancer et bénéficiant d'une chimiothérapie par voie orale s'est fortement accru ces dernières années. La croissance actuelle des chimiothérapies orales s'explique par 3 phénomènes (10):

- ✓ Le nombre de formulations orales développées par les firmes pharmaceutiques et

disponibles sur le marché français est en perpétuelle augmentation. Entre début 2010 et fin 2014, soit en l'espace de 4 ans, 23 molécules per os ont eu l'AMM. Ainsi, fin 2014, l'INCa recense 73 traitements de chimiothérapies per os autorisés sur le marché pharmaceutique fin 2014, la majorité appartenant à la classe des thérapies ciblées avec 28 molécules de cette famille comptabilisées (Figure 7).

Figure 7 : Répartition des chimiothérapies orales en 2014 en France (d'après l'INCa, 2015) (10).



✓ Contrairement aux molécules anti-cancéreuses conventionnelles, les thérapies ciblées nécessitent, en règle générale, une prise au long cours avec des patients sous chimiothérapie orale pendant de nombreuses années. Ainsi, la prévalence des patients traités par un agents anti-cancéreux per os est donc augmentée.

✓ L'arsenal thérapeutique à la disposition des professionnels de santé étant élargi, de nouvelles stratégies d'association de molécules avec les chimiothérapies pré-existantes se sont développées ; cela d'autant plus que les agents oraux n'ont bien souvent pas d'équivalents par voie injectable.

Malgré l'essor de ces innovations thérapeutiques, l'INCa tempère ces avancées en rappelant l'existence de problèmes d'accessibilité et d'égalité d'accès à ces traitements de façon durable et homogène sur l'ensemble du territoire français, en particulier du fait de leur coût élevé.

L'essor de la chimiothérapie orale constitue un double enjeu pour le système de santé publique, avec de nombreux défis soulevés par le Plan Cancer 2014-2019 (10) :

-des enjeux d'ordre économique

-des enjeux d'organisation et de coordination des acteurs de santé.

3.5.2. La chimiothérapie orale comme enjeu économique : quelques données chiffrées

En 2013, le coût des traitements anti-cancéreux pour l'Assurance Maladie s'élevait à 2,6 milliards d'euros (contre 2,4 milliards en 2012) hors dépenses intra-GHS (10). La répartition de ces dépenses se fait entre les médicaments de la liste « en sus » à l'hôpital, ceux de la liste en rétrocession et les dépenses en officine de ville.

3.5.2.1. Dépenses hospitalières des médicaments de la liste « en sus »

Depuis 2004 et la mise en application de la tarification à l'activité, le financement des établissements de santé est fondé sur le principe d'un forfait : le GHS pour groupe homogène de séjour. Le tarif du GHS est le remboursement effectué par l'Assurance Maladie pour la réalisation d'un séjour avec une prise en charge donnée. Ce montant remboursé couvre à la fois les frais liés aux soins apportés à la personne hospitalisée mais aussi ceux liés aux médicaments prescrits et reçus pendant l'hospitalisation. Un dispositif dérogatoire, promulgué dans l'article L.162-22-7 du code de la Sécurité Sociale (57), est prévu afin de garantir le financement des produits particulièrement onéreux dont l'introduction dans les tarifs des GHS n'est pas adaptée. Ces médicaments sont inscrits sur la liste dite « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation ».

1,5 milliard d'euros sont liés à la liste des médicaments « en sus » à l'hôpital soit plus de 50% du montant total des médicaments dans cette liste, et sont représentés par 39 médicaments anti-cancéreux en 2013 ; on note une hausse des dépenses qui leurs sont consacrées de +6,7% entre 2012 et 2013 avec 3 constats particuliers. Tout d'abord, 3 formulations orales concentrent à elles seules 840 millions d'euros de dépenses, secteurs public et privé confondus : le bevacizumab (Avastin®), le trastuzumab (Herceptin®) et le cetuximab (Erbitux®). Cinq mêmes molécules occupent les cinq premières classes des molécules les plus coûteuses dans le secteur public (Annexe 8) et dans le secteur privé (Annexe 9). Toutefois, l'ordre entre les différentes molécules n'est pas nécessairement le même. Il s'agit du rituximab (MabThera®), du trastuzumab (Herceptin®), du cetuximab (Erbitux®), du pemetrexed (Alimta®) et du bevacizumab (Avastin®). Par ailleurs, une part majorée des dépenses est dédiée aux thérapies ciblées de la liste en sus. En effet, 16 thérapies ciblées sont inscrites sur la liste en sus et sont à l'origine d'une dépense de 1,1 milliard d'euros soit 74 % du montant consacré par

l'Assurance Maladie aux 36 anti-cancéreux de la liste en sus. Pour finir, 1,0 milliard d'euros de dépenses pour la seule année 2012 (+5,2%) ont été enregistrées.

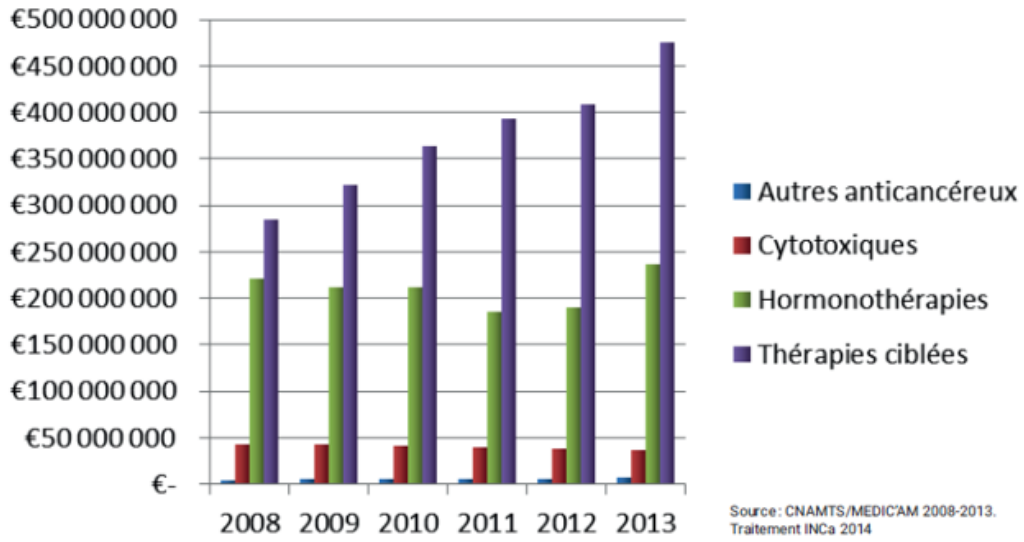
3.5.2.2. Dépenses hospitalières des médicaments sur la liste en rétrocession

Les médicaments sur la liste en rétrocession sont ceux délivrés par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé pour des patients non hospitalisés.
Les dépenses dans ce secteur s'élèvent à 195 millions d'euros pour les médicaments sur la liste en rétrocession dont les trois quarts concernent les thérapies ciblées.

3.5.2.3. Dépenses officinales

880 millions d'euros de dépenses officinales sont consacrées aux anti-cancéreux. Elles ont augmenté entre 2012 et 2013 de +14,1 % (elles étaient de 770,3 millions d'euros en 2012). 757 millions de ces dépenses, soit 86%, concernent les chimiothérapies orales en 2013.
Globalement, les dépenses consacrées aux chimiothérapies per os délivrées à l'officine ont augmenté régulièrement ces 5 dernières années de 16,4 %.
La majorité des dépenses liées aux remboursements des médicaments anti-cancéreux en ville est portée par les thérapies ciblées et l'hormonothérapie : plus de la moitié des dépenses de chimiothérapies orales en ville sont allouée aux thérapies ciblées ; l'hormonothérapie représente quant à elle 40% des dépenses des anti-cancéreux en 2013 (Figure 8).

Figure 8 : Répartition des dépenses officinales en 2013 en France, selon les classes pharmacologiques de la chimiothérapie per os (d'après l'INCa, 2015) (10).



Sur le plan de la voie d'administration quelle que soit la classe d'anti-cancéreux, la voie d'administration majoritaire est la voie per os, représentant plus de 75% des dépenses (Figure 9).

3.5.3. La chimiothérapie orale comme enjeu d'organisation et de coordination des acteurs de santé

Des enjeux organisationnels et de coordination des acteurs de santé sont soulevés par le déploiement des chimiothérapies orales (10):

- ✓ Pour le patient lui-même car il se retrouve sous la responsabilité de sa prise orale à domicile

de son traitement, soulevant des problématiques de gestion des effets indésirables liés à la maladie ou aux médicaments avec le risque potentiel de la banalisation de la chimiothérapie.

- ✓ Pour les professionnels de santé de soins primaires en ville (médecins généralistes,

pharmaciens, infirmiers libéraux) qui doivent gérer des toxicités apparaissant le plus souvent chez des patients ambulatoires pour des molécules dont ils ne sont pas prescripteurs (puisque les chimiothérapies sont souvent prescrites par des oncologues hospitaliers), toxicités qu'ils ne manient pas au quotidien. Ils manquent souvent de formation sur la gestion de cette iatrogénie. Des difficultés de transmission d'information sur les patients entre équipes de ville et équipes spécialisées de cancérologie existent par ailleurs.

- ✓ Pour les professionnels hospitaliers qui doivent faire face à une modification de leurs

pratiques avec moins d'hospitalisations, plus de consultations avec des situations cliniques compliquées, un suivi médical allongé et l'augmentation du nombre de patients sous chimiothérapie orale.

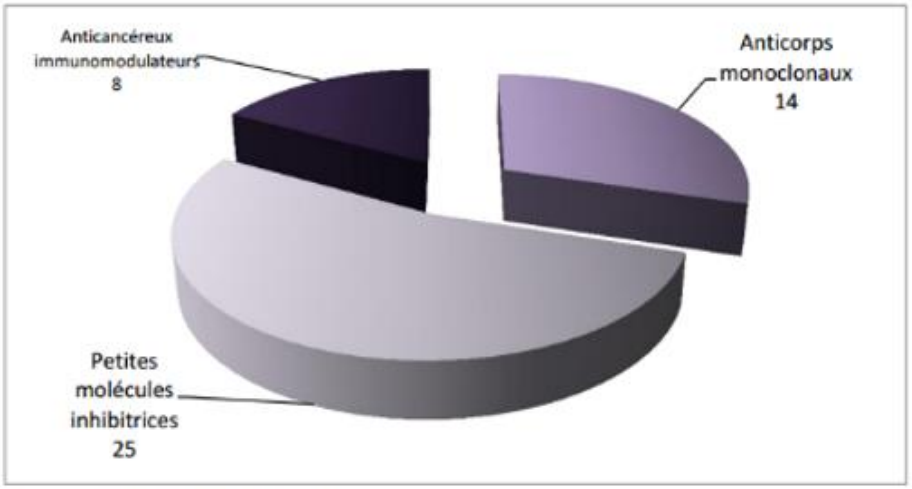
3.6. Les thérapies ciblées en France, des avancées thérapeutiques majeures

Les chimiothérapies orales, en particulier les thérapies ciblées, constituent des innovations thérapeutiques majeures dans la prise en charge de certains cancers jusque-là sans espoir thérapeutique, chez des patients soit en échec thérapeutique, soit en première ligne de traitement. Ainsi, la prise en charge du mélanome métastatique non opérable, jusque-là considérée comme une maladie orpheline jusqu'en 2011 sans aucune option thérapeutique, a été révolutionnée par l'arrivée sur le marché en février 2012 d'un inhibiteur de la protéine B-raf, le vémurafenib. Cette nouvelle thérapie ciblée était alors utilisée chez les patients porteurs de la mutation de l'oncogène BRAF, mutation présente chez 50% des patients porteurs de métastases (10) (9).

Les potentialités de développement de nouvelles thérapies ciblées sont grandes si l'on se réfère au nombre de mutations génétiques existant par tumeurs (une médiane comprise entre 50 et 1500 mutations génétiques répertoriées), constituant autant de cibles thérapeutiques exploitables par l'industrie pharmaceutique (10). Ce constat laisse entrevoir des promesses thérapeutiques voir de guérison pour les patients atteints de cancers de mauvais pronostic.

Au cours de la dernière décennie allant du 1er janvier 2004 au 1er novembre 2014, 6711 molécules anti-cancéreuses ont obtenu une première AMM en cancérologie. Parmi elles, les thérapies ciblées sont au nombre de 41 ce qui représente près de 61 % des nouvelles molécules mises sur le marché sur cette période (10). Au total, au 1er novembre 2014, 47 thérapies ciblées disposent d'une AMM (Annexe 10) dont 25 sont des inhibiteurs des tyrosine kinase, 14 des anticorps monoclonaux et 8 des anti-cancéreux immunomodulateurs (Figure 9) (10).

Figure 9 : Répartition par nombre de médicaments ayant l'AMM en 2014 en France, selon le type de thérapie ciblée (d'après l'INCa, 2015) (10).



Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2014

4. PLACE DU MEDECIN GENERALISTE DANS LE PARCOURS DE SOINS DU PATIENT CANCEREUX, A FORTIORI SOUS CHIMIOTHERAPIE ORALE A DOMICILE

4.1. Au travers des données épidémiologiques

4.1.1. La démographie médicale au 1er janvier 2014

Les données de la démographie médicale en France pour la spécialité de médecine générale et les spécialités en lien avec le domaine de l'oncologie (oncologie médicale, onco-hématologie et onco-radiothérapie) sont issues du « *8ème Atlas de la démographie médicale en France* » publié en 2014 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) (Tableau 16) (58).

4.1.1.1. Spécialité de médecine générale

- *Au niveau national*

Baisse de la démographie médicale

Au 1er janvier 2014, le tableau de l'Ordre recense 90 630 médecins généralistes inscrits en activité (libérale ou mixte) régulière (France métropolitaine et d'outre-mer incluant les Départements d'Outre-Mer (DOM) et les Collectivités d'Outre-Mer (COM)), dont 87 269 en France métropolitaine ; soit une baisse de 1% sur un an et une diminution de 6,6% sur la période 2007-2014, qui s'accentue par rapport aux autres spécialités (Tableau 16). D'après les projections estimatives du CNOM, la tendance à la baisse risque de se confirmer jusqu'en 2020 pour atteindre 86 203 médecins généralistes en activité régulière.

Cette diminution nationale de la démographie médicale trouve son explication pour grande partie dans le vieillissement de la population des médecins généralistes dont les départs en retraites sont insuffisamment compensés par l'arrivée des nouveaux jeunes médecins issus des classes creuses du numerus clausus, mis en place en 1976.

Inégalité de répartition des effectifs de médecins généralistes

L'ensemble des régions françaises enregistrent une diminution de la densité des médecins généralistes mais des disparités inter-départementales existent. La région Ile-de-France recense la plus forte diminution. En 2007, la densité était de 157,1 pour 100000 habitants médecins généralistes. En 2014, on compte une densité de 132,7 médecins généralistes 100 000 habitants alors qu'en moyenne, la densité régionale est de 134,5 médecins généralistes, en activité régulière, pour 100 000 habitants. A l'inverse, la période 2007-2014 est marquée par l'attractivité de la façade atlantique et de 5 départements de la région Rhône-Alpes pour les médecins généralistes.

- *Au niveau régional Poitou-Charentais*

Au 1er janvier 2014, la région du Poitou-Charentes comptait 2486 médecins généralistes. La région suit également la tendance nationale à la baisse de la démographie médicale mais sa densité régionale reste néanmoins au-dessus de la moyenne nationale. Ainsi, en 2007, la densité était de 143 médecins généralistes pour 100 000 habitants versus en 2014, 135,7 médecins généralistes pour 100 000 habitants.

4.1.1.2. Spécialités d'oncologie et apparentées

- *Au niveau national*

Au 1er janvier 2014, en France métropolitaine, on dénombrait :
-65 onco-hématologues
-814 oncologues médicaux
-747 radiothérapeutes et onco-radiothérapeutes.

- *Au niveau régional Poitou-Charentais*

Au 1er janvier 2014, la région comptait :
-1 onco-hématologue
-18 oncologues médicaux
-23 radiothérapeutes et onco-radiothérapeutes.

Tableau 16 : Récapitulatif des principales données chiffrées concernant la démographie médicale des médecins généralistes et spécialistes oncologues et apparentés en France au 1er janvier 2014 (D'après les données du CNOM, 2014) (58).

Spécialités médicales	Région Poitou-Charentes	France Métropolitaine	France Métropolitaine + DOM + COM
Médecins généralistes	2486	87269	90630
Onco-hématologie	1	65	67
Oncologie médicale	18	814	822
Radiothérapie et onco-radiothérapie	23	747	764

4.1.2. Le médecin généraliste et le patient cancéreux en quelques chiffres

On dispose de peu d'éléments chiffrés permettant d'évaluer le poids des médecins de ville dans le diagnostic et la prise en charge du cancer. En effet, il n'existe pas aujourd'hui de système général d'information permettant de relier l'activité des médecins de ville et les pathologies traitées.

Etant donné les 355 354 nouveaux cas de cancer estimés en 2012 (9) et les 87269 médecins généralistes en activité régulière au 1er janvier 2014 en France métropolitaine (58), on peut considérer

qu'un MG diagnostiquera potentiellement 3 à 4 cas de cancers au cours d'une année dans sa patientèle.

La demande de soins en cancérologie augmente au sein de la population des médecins généralistes libéraux français comme en atteste les dernières données épidémiologiques publiées par l'Observatoire de la Médecine Générale (OMG) avant sa fermeture en 2011 (24) avec une hausse progressive du nombre de patient cancéreux pris en charge annuellement en ambulatoire par le médecin généraliste :

-10,6 patients cancéreux par médecin généraliste en 1997

-19,8 patients cancéreux par médecin généraliste en 2007

-20,4 patients cancéreux par médecin généraliste en 2009.

Enfin, une ancienne étude du Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES, devenu IRDES) publiée en 1994 (59) précise la place des patients cancéreux dans la pratique quotidienne des généralistes libéraux. Selon ce rapport :

–sur 100 séances (visites ou consultations), les médecins généralistes comme les spécialistes de ville examinent plus de 2 tumeurs (2,2) : 1,8% des consultations et 3,1% des visites des médecins généralistes libéraux concernaient des découvertes de tumeurs, malignes dans plus des deux tiers des cas et plus d'un tiers des cas, respectivement (il pouvait s'agir d'un même patient pour plusieurs visites ou consultations).

–71% des tumeurs sont découvertes chez les généralistes versus 2% chez les spécialistes « de ville ».

4.2. Au travers des différents stades de la pathologie cancéreuse

Par sa position d'acteur de proximité intervenant en première ligne, le médecin généraliste trouve naturellement sa place à chaque étape de la pathologie cancéreuse : le dépistage, la phase diagnostique avec le bilan d'extension du cancer, l'annonce du diagnostic, l'orientation vers l'équipe spécialisée adaptée, la phase curative active, le suivi per-thérapeutique avec notamment la gestion des effets secondaires du traitement, l'implication dans les soins palliatifs et la prise en charge de la douleur, et la phase de l'après-cancer.

4.2.1. La phase préventive

Le rapport Flajolet (60) rappelle la définition de la prévention selon l'OMS en 1948 : *« la prévention est l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps* ». Elle différentie 3 types de prévention, qu'elle qualifie de primaire, secondaire ou tertiaire et qui correspondent en fait à des états successifs de la maladie. Ainsi, cela va des moyens à mettre en œuvre pour empêcher l'apparition des pathologies jusqu'à leur thérapeutique, et éventuellement la réinsertion sociale des malades. Le médecin généraliste intervient à tous les stades de la prévention du cancer.

De par sa proximité relationnelle et son mode d'exercice, le médecin généraliste peut identifier les facteurs de risque de chacun de ces patients cancéreux (sédentarité, tabagisme actif, alcoolisme chronique, alimentation déséquilibrée, …) et aider à modifier son comportement à risque. D'un point de vue collectif, le médecin généraliste est le relais des campagnes de prévention initiées par les pouvoirs publics et des programmes de dépistage de masse dans la population générale ; car plus vite seront dépistées et diagnostiquées les lésions dites « pré-cancéreuses », plus vite sera initiée sa prise en charge ce qui diminuera drastiquement le risque de mortalité.

4.2.2. La phase diagnostique

Une étude de 2009 (3) retrouve que les médecins généralistes se pensent être à l'origine du diagnostic de cancer pour 78% des patients, à partir d'une suspicion pour 58%, d'un dépistage proposé pour 19% et de façon fortuite pour 16%. En effet, qu'il soit la résultante d'une batterie d'examens complémentaires prescrits devant un symptôme évocateur ou la conclusion d'un dépistage individuel ou de masse, le diagnostic de cancer est souvent réalisé par le médecin de famille. C'est lui qui oriente le patient vers la filière de soins spécialisés en cancérologie la plus adaptée pour son patient qui va notamment poursuivre le bilan qu'il aura initié. Une enquête régionale de type déclarative, sous forme de questionnaires, a été menée en janvier 2013 auprès des médecins généralistes libéraux lorrains inscrits à l'Ordre des Médecins (61). Elle révélait que les recours spécialisés les plus fréquemment choisis par les médecins généralistes étaient, par ordre croissant : les centres hospitaliers (36% des répondants), les médecins spécialistes d'organe (32% des répondants), les centres de lutte contre le cancer (23% des répondants) et les cliniques privées.

Cette phase diagnostique nécessite un échange et un partage d'informations de qualité entre l'oncologue et le médecin généraliste (transmissions des comptes-rendus anatomo-pathologiques et opératoires, fiches de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP), etc) par l'établissement d'une relation de confiance et le recours au Dossier Communicant de Cancérologie (DCC). Dans l'enquête régionale lorraine (61), les médecins généralistes répondants se disent favorables au déploiement de la messagerie électronique cryptée ainsi qu'au partage de la fiche de synthèse de RCP. Ils adhérent pour la majorité d'entre eux à 3 grandes orientations visant à améliorer la qualité et l'efficience de la prise en charge de leurs patients cancéreux : des échanges inter-professionnels renforcés (échanges informels, formation) (93% des répondants), le développement d'outils de communication dédiés aux patients et à leur entourage (74% des répondants) ainsi que des outils à disposition des professionnels de santé (91% des répondants) comme les messageries sécurisées, le Dossier Médical Personnel (DMP) et le dossier patient de liaison.

4.2.3. Phase d'annonce diagnostique

L'étude de Bungener et al. (3) retrouve que les médecins généralistes participent à l'annonce du diagnostic de cancer, en collaboration avec les oncologues, pour plus de 50% de leurs patients, du fait de leur position privilégiée d'acteur de santé de proximité et de premier recours avec des patients qui ont ainsi tendance à adresser leurs craintes d'abord à leur médecin de famille. Certains médecins généralistes revendiquent un partage de l'annonce avec les spécialistes : « *je dis aux spécialistes, allez-y, j'assume derrière* ». Par sa relation singulière fondée sur la confiance, le médecin généraliste constitue effectivement un des maillons fort du dispositif d'annonce, au côté de son confrère oncologue. Que l'annonce ait été faite par ses soins ou celles de l'équipe d'oncologie, le médecin généraliste a un rôle d'écoute empathique et de reformulations des explications initiales souvent mal intégrées par un patient sidéré par le diagnostic.

4.2.4. La phase per-thérapeutique : les soins spécifiques du cancer

Si le médecin généraliste accompagne son patient cancéreux dans tous les traitements spécifiques ainsi que dans la surveillance et la gestion des effets indésirables liés à ses traitements, son rôle dans la phase de traitement du cancer à proprement parler est plus limitée puisque la stratégie thérapeutique est décidée par l'équipe spécialisée d'oncologie. Une étude nationale américaine de 2009 (62) sous forme de questionnaires auprès de médecins de soins primaires et d'oncologues a été réalisée afin de définir leur perception du rôle de chacun dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Les médecins de soins primaires tels que définis dans cette étude (en incluant les médecins

de famille, les médecins généralistes, les médecins internistes et les gériatres) sont moins impliqués dans les soins spécifiques au cancer que les pathologies de médecine générale chez leurs patients cancéreux. Ainsi, l'évaluation de la préférence thérapeutique de leurs patients (64,2%) et décider de l'indication ou non d'une chirurgie (53,7%) restent les seuls rôles spécifiques aux soins du cancer qu'ils délivrent soit seuls soit en concertation avec les oncologues. Bien que leur rôle dans les soins spécifiques de cancer soit plus limité pour les autres champs (l'établissement d'objectifs de traitement ou du pronostic, indication à la radiothérapie ou à la chimiothérapie, inclusion des patients dans des essais cliniques) car non décisionnaires de la stratégie thérapeutique à adopter pour leurs patients cancéreux, l'implication des médecins de soins primaires pour ces différents axes se fait principalement en collaboration avec les oncologues. A contrario, ils sont considérablement engagés dans la prise en charge des pathologies classiques de médecine générale des patients cancéreux pour plus de 90% d'entre eux, seuls ou en collaboration avec les spécialistes oncologues : gestion des comorbidités dans 98,2% des cas, évaluation et traitement des épisodes dépressifs dans 96,0% des cas, organisation d'une hospitalisation le cas échéant pour 94,7% des médecins interrogés et prescription d'opiacés pour prise en charge de douleurs cancéreuses pour 91,2% d'entre eux. A l'inverse, les spécialistes oncologues sont moins engagés dans les soins de médecine générale de leurs patients cancéreux, avec plus de 70% d'entre eux ne prenant pas en charge leurs comorbidités (relais à un confrère). Pour conclure, les résultats de cette étude révèlent que les médecins de soins primaires américains sont activement engagés dans la phase active de traitement des patients cancéreux, en particulier dans la gestion des comorbidités, l'évaluation et le traitement des épisodes dépressifs, la gestion de la douleur par la prescription de morphiniques ainsi qu'en évaluant les préférences thérapeutiques des patients. Il serait donc intéressant de définir l'interface d'action optimale de chacun des 2 acteurs de la prise en charge des patients cancéreux, médecins de soins primaires et spécialistes oncologues, en déterminant leurs rôles partagés et distincts ; ceci afin d'améliorer l'efficience et la qualité de la prise en charge des patients souffrant de cancer.

Néanmoins, avec l'émergence des chimiothérapies anti-cancéreuses orale dispensées au domicile des patients, la place du médecin de famille dans le parcours de soins s'en trouve élargi puisque le patient devient acteur de l'administration de son traitement à son domicile. Sa place de médecin de première ligne en ville légitime sa position privilégiée dans l'identification de facteurs prédictifs de dis-adhérence chez ces patients, la promotion et la surveillance de l'observance aux agents oraux et la mise en place d'une éducation thérapeutique adaptée.

4.2.5. La phase de suivi post-thérapeutique

Cette phase est l'incarnation parfaite de la nécessaire mutualisation des compétences du médecin généraliste et de l'oncologue pour assurer le suivi optimal du patient cancéreux, a fortiori sous chimiothérapie orale à domicile. Si le suivi post-thérapeutique du cancer est réalisé activement par le spécialiste, le médecin généraliste se situe au premier plan pour le dépistage d'éventuelles complications ou récidives du cancer, l'identification et le monitoring des effets indésirables liés aux traitements, la gestion des comorbidités, la mise en évidence d'éventuelles interactions médicamenteuses ainsi que la prise en charge des pathologies de routine en médecine générale. Cette période, assimilée à une phase de rémission du cancer, est plus ou moins longue, s'achevant lors d'une nouvelle phase évolutive de la maladie.

4.2.6. La phase palliative : notion de « soins de support » du cancer

L'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie définissent les « soins de support ». S'ils peuvent être délivrés durant tout le parcours de soins des patients cancéreux, en association avec les traitements spécifiques du cancer, les soins de support prennent tout leur sens durant la phase palliative de la maladie cancéreuse. Dans une approche holistique de la maladie cancéreuse évolutive ou terminale, ils doivent prendre en compte les problématiques suivantes : la douleur, la fatigue, les problèmes nutritionnels, les troubles digestifs, les

troubles respiratoires et génito-urinaires, les troubles moteurs et les handicaps, les problèmes odontologiques, les difficultés sociales, la souffrance psychique, les perturbations de l'image corporelle et l'accompagnement de fin de vie des patients ainsi que de leur entourage (14). L'objectif premier est le confort de vie du patient en fin de vie, à travers la continuité des soins. La place du médecin généraliste est évidente à ce stade-là de la maladie. C'est ainsi qu'une étude réalisée en 2008 (63) estime à 40% les patients qui vivent leur phase terminale à domicile, entourés de leurs proches et de leur médecin traitant. Très souvent sollicité par le patient et sa famille, il assure le suivi continu et coordonné entre les consultations spécialisées, les hospitalisations et les périodes à domicile, jusqu'au décès du patient.

4.2.7. La phase de l'après-cancer

Grace aux avancées thérapeutiques du XXème et du XXIème siècle, de nombreuses localisations cancéreuses sont désormais curables ; les perspectives de guérison impliquent de fait d'anticiper et d'accompagner l'après-cancer des patients. Cette étape est l'un des enjeux du Plan cancer 2009-2013 (64), renforcé par l'actuel Plan cancer (65), et le médecin traitant y joue un rôle important à travers le PPS. Il soutient le patient sur le plan psychologique à passer ce cap parfois difficile et l'accompagne dans ses démarches pour un reclassement professionnel. Par son action 9.13 (65), l'actuel Plan cancer prévoit un « droit à l'oubli », c'est-à-dire la possibilité de ne pas déclarer un cancer survenu antérieurement à la demande d'emprunt, sous certaines conditions, et l'inscrit dans le cadre de la loi de modernisation de notre système de santé. Elle dispose qu'il ne peut y avoir de majoration des tarifs ou d'exclusion de garanties pour avoir accès au crédit pour les malades du cancer dont le protocole thérapeutique relatif à cette pathologie est terminé depuis plus de 10 ans. Ce délai est ramené à 5 ans pour les cancers pédiatriques (18 ans révolus). Dans ces 2 cas de figure, aucune information médicale ne pourra être sollicitée par l'assureur et aucune surprime ni exclusion de garantie ne pourra être appliquée au candidat à l'emprunt. Toutefois, le candidat à l'emprunt se doit de déclarer sa pathologie à l'organisme prêteur.

4.3. Au travers des différents Plans cancer

4.3.1. Le premier Plan cancer : le Plan cancer 2003-2007

Lors du premier sommet mondial contre le cancer organisé le 4 février 2000, une convention internationale a été signée par plusieurs pays, dont la France représentée par le Président Jacques Chirac : c'est la Charte de Paris contre le cancer. Ce texte fondateur fait de la lutte contre le cancer une priorité d'envergure internationale. Par la suite, dès 2003, notre Président Chirac initie le 1er Plan cancer (66) en définissant une stratégie globale de lutte contre le fléau mondial que représente la maladie cancéreuse sur le territoire national. Ce Plan crée l'actuel « Institut National du Cancer » (INCa) pour assurer une meilleure coordination des différents organismes et acteurs de santé intervenant dans le parcours de soins des patients cancéreux.

L'implication du médecin généraliste dans ce premier Plan cancer existe mais est faible. Ainsi, la mesure 33 de ce Plan prône une meilleure insertion du médecin traitant au sein des 25 réseaux régionaux de cancérologie (RRC) déployés sur l'ensemble du territoire français. Ils ont une place de choix dans les programmes de dépistage dont les 5 objectifs majeurs sont le développement du dépistage du cancer du sein, du col de l'utérus, du côlon et du rectum, la détection précoce du mélanome et la mise en place des tests de prédisposition génétique des formes familiales de cancer. L'accent est également mis sur la qualification des médecins généralistes libéraux en renforçant leur formation.

Des RCP sont mises en place dès ce premier Plan (mesure 32), au cours desquelles est précisée la conduite à tenir de l'ensemble des professionnels de santé en ce qui concerne le traitement du patient cancéreux. A la suite de cette réunion, un PPS est remis au patient. Il synthétise le parcours thérapeutique prévisionnel issu de cette concertation et est transmis à son médecin traitant avec son aval, accompagné du compte-rendu anatomo-pathologique ayant permis de diagnostiquer le cancer.

Enfin, les premières notions de chimiothérapies orales à domicile apparaissent avec l'instauration de leur rétrocession dans les établissements de santé. Il faudra néanmoins attendre les Plans cancer suivant pour leur dispensation en pharmacie officinal.
Si le premier Plan Cancer a posé les fondations de la lutte nationale contre le cancer, les deux plans qui se sont succédés se sont inscrits dans sa continuité afin de le consolider.

4.3.2. Le deuxième Plan cancer : le Plan cancer 2009-2013

Le deuxième Plan cancer 2009-2013 (6) replace réellement le médecin généraliste au centre de la prise en charge du patient cancéreux en lui attribuant un rôle pivot. En effet, l'une des mesures phares de ce Plan est la mesure 18 qui renforce la place du médecin traitant à tous les stades évolutifs de la pathologie cancéreuse, de la phase de dépistage à la phase de surveillance, en passant par la phase thérapeutique active, dans le cadre du PPS. Une position privilégiée lui est donnée dans le Dispositif d'Annonce, partagée avec ses confrères oncologues. Le DCC, déjà évoqué dans la mesure 34 du premier Plan cancer, est renforcé avec la mesure 18.3 du Plan Sarkozy afin de faciliter l'accès des médecins généralistes aux données médicales de leurs patients cancéreux (accès aux fiches de RCP, aux comptes- rendus opératoires et anatomo-pathologiques, etc). Le partage de ces informations entre professionnels de ville et d'hôpital est essentiel pour assurer une prise en charge optimale et coordonnée des patients.

Le médecin généraliste a désormais un rôle pivot dans le dispositif de soins du patient cancéreux. Il se positionne comme référent médical de proximité. Par sa proximité relationnelle avec le patient, il est considéré comme l'acteur de santé le plus à même d'orienter son patient cancéreux vers l'équipe spécialisée de cancérologie la plus adaptée, rôle qui sera repris dans l'actuel Plan Cancer.

Pour finir, son importance est également mise en exergue dans l'après-cancer en tant que coordinateur des soins et lien avec le secteur médico-psycho-social. Il participe notamment à la réinsertion socio-professionnelle de ses patients en rémission ou considérés comme guéris, ainsi qu'à leur accompagnement social et psychologique.

4.3.3. Le troisième Plan cancer : le Plan cancer 2014-2019

L'enjeu majeur de l'actuel Plan cancer, initié en février 2014 (65), est la réduction des inégalité sociales avec une égalité d'accès aux soins, une médecine personnalisée pour tous, un meilleur accompagnement des malades et l'instauration d'un plan national de prévention et de dépistage.

Dès la forte suspicion ou la confirmation du diagnostic de cancer, l'orientation pertinente et rapide des patients permet d'éviter des pertes de chance. Les délais d'adressage à un centre spécialisé sont très variables d'une région à une autre sur notre territoire. Ainsi, l'action 2.1 vise à « *garantir aux patients, avec l'appui du médecin généraliste ou de l'équipe de premiers recours, un premier rendez-vous avec l'équipe de cancérologie la plus adaptée à leur situation et dans un délai rapide* », en s'appuyant sur les réseaux régionaux de cancérologie déjà en place. Dans chaque centre spécialisé, un numéro de téléphone dédié au médecin traitant coordonnant l'équipe de premier recours devrait être mis en place. Par ailleurs, dans ce même sens, le défi incarné par l'action 2.3 de l'actuel Plan cancer est de « *réduire les inégalités territoriales et harmoniser les délais d'accès à l'IRM et à la TEP* », notamment en tentant de réduire à un maximum de 20 jours le délai moyen d'accès à une IRM au lieu de la moyenne de 27 jours de délai à l'heure actuelle pour un bilan initial en adaptant le parc d'IRM et en

optimisant son utilisation. Dans le Plan cancer III, le généraliste est également mobilisé sur le terrain de la prévention, en particulier dans le dépistage du cancer du col utérin, aux côtés des gynécologues.

Devant l'émergence sans précédent des chimiothérapies orales, le Plan cancer III souhaite « *accompagner les évolutions technologiques et thérapeutiques* » (objectif 3) en renforçant l'accompagnement des professionnels de santé maniant les chimiothérapies orales afin d'assurer une prise en charge sécurisée de leurs patients cancéreux. Cet essor nécessite donc une adaptation de l'organisation de notre système de santé (action 3.2) qui est construit et adapté depuis des années pour des prises en charge conventionnelles à l'hôpital. En collaboration avec l'INCa et dans la poursuite des objectifs fixés par la Plan cancer 2014-2019 (objectif 3), la DGOS a identifié 5 grands axes de travail afin de sécuriser la prise en charge des patients traités par chimiothérapie orale :

- ✓ Axe 1 : le bon usage des chimiothérapies orales

Si les bénéfices des spécialités anti-cancéreuses orales sont reconnus, elles soulèvent plusieurs problématiques, au premier rang desquelles celle de la surveillance et du monitoring des effets secondaires survenant au domicile du patient. « *Définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile* » devient donc une priorité (action 3.4). Afin d'harmoniser les pratiques, des référentiels nationaux de prise en charge des patients sous chimiothérapie orale dédiés aux professionnels de santé de premier recours devraient être publiés d'ici 2019. Six recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anti-cancéreux oraux sont accessibles en ligne sur le site de l'INCa depuis juillet 2015, mais elles couvrent à ce jour seulement 19 spécialités différentes (67).

- ✓ Axe 2 : la coordination ville-hôpital

L'action 2.2 (« *améliorer la coordination ville-hôpital et les échanges d'informations entre professionnels* ») prône une meilleure articulation entre la ville et l'hôpital en intégrant les PPS et les Programmes Personnalisés de l'Après-Cancer (PPAC) dans le DCC pour assurer une prise en charge coordonnée optimale au niveau de l'interface ville-hôpital.

Des permanences téléphoniques hospitalières destinées aux médecins traitants sont également en phase de test. Pour finir, une expérimentation d'infirmiers de coordination en cancérologie a été initiée en 2010 dans le cadre du Plan cancer de 2009-2013, dans 35 établissements de santé français pour coordonner les parcours de soins complexes en lien avec le médecin traitant, et étendue en 2014 avec le Plan cancer III à l'interface ville en intégrant 10 équipes libérales. Les résultats préliminaires de l'année 2015 soulignent l'intérêt considérable de ce dispositif pilote pour les patients et leur entourage, l'observance thérapeutique des patients et la promotion de leur éducation thérapeutique. Ce nouveau métier d'infirmier en pratiques avancées dans le domaine de la cancérologie est inscrit dans le projet de Loi de Modernisation du Système de Santé.

- ✓ Axe 3 : la formation des professionnels

L'Association Nationale pour la Formation permanente du personnel Hospitalier (ANFH) a dirigée des formations nationales en 2015 pour le personnel hospitalier maniant les chimiothérapies orales basées sur le partage d'expériences de soins autour de ces formulations entre les différents acteurs de santé.

- ✓ Axe 4 : l'information du patient/éducation thérapeutique

Le patient sous chimiothérapie orale à domicile devenant un acteur central dans la prise en charge de sa maladie, *« impliquer le patient en développant l'éducation thérapeutique en cancérologie* » est une des mesures phares du troisième Plan cancer (action 3.3). L'éducation thérapeutique est également un objectif fort de ce plan afin de donner les moyens et ressources aux patients d'être observants à domicile. Des programmes d'ETP destinés à des patients traités par anti-cancéreux oraux impliquant les médecins généralistes ou les pharmaciens sont en cours d'expérimentation.

- ✓ Axe 5 : la communication

L'accent est mis sur la nécessité d'une parfaite coordination entre la ville et l'hôpital en prônant un meilleur partage des informations concernant le patient entre l'équipe de première ligne en ville

(médecin traitant, infirmier, pharmacien, etc) et l'équipe hospitalière au sein d'une interface ville-hôpital optimisée, notamment lors des moments clés du parcours de soins du patient. Dans ce sens, le Plan cancer III prévoit le déploiement du DCC mais aussi du DMP et des messageries sécurisées en santé sur l'ensemble du territoire.

Les différents Plans cancer successifs tentent donc de redéfinir et revaloriser la place du médecin généraliste dans le parcours de soins des patients cancéreux au sens large afin d'améliorer la qualité de leur parcours de soins. De nombreuses actions structurantes sont donc prévues dans le Plan cancer de 2014-2019 pour répondre aux divers enjeux soulevés par l'essor des agents oraux dans le nouveau paysage des chimiothérapies anti-cancéreuses, soulignant la réelle prise de conscience collective de la mutation actuelle s'opérant dans l'arsenal thérapeutique des cancers.

4.4. Au travers de la configuration triangulaire formée par les 3 acteurs de santé pivots de cette trajectoire de soins spécialisée : le patient cancéreux, l'oncologue et le médecin généraliste

L'efficience et la qualité de la prise en charge des patients cancéreux repose sur une relation triangulaire singulière impliquant le médecin généraliste, l'oncologue et le patient. Toutefois, le rôle du médecin généraliste français se limite souvent à un champ d'intervention « résiduel » défini par défaut par rapport à ce que les spécialistes ne souhaitent pas prendre en charge. Le médecin généraliste se trouve donc dans un rapport inégal dans cette prise en charge hiérarchiquement dominée par les oncologues. Au travers d'enquêtes déclaratives d'opinion, nous allons tenter de dresser les représentations et perceptions de ces 3 acteurs de santé quant à la place du généraliste dans la trajectoire de soins des patients atteints de cancer.

4.4.1. Point de vue des médecins généralistes

4.4.1.1. Vision positive

Dans une enquête déclarative auprès de 232 médecins généralistes du Poitou-Charentes réalisée dans le cadre du travail de thèse du Dr PINGANAUD (68), 82,33% des médecins interrogés se disent satisfaits ou très satisfaits de leur relation avec les oncologues de la région. La majorité des médecins répondants contactent préférentiellement l'oncologue référent lors d'une urgence cancérologique et mettent en première position l'oncologue référent comme partenaire central dans la prise en charge et comme interlocuteur avec lequel ils souhaitent renforcer les échanges de travail.

L'enquête lorraine préalablement évoquée (61) va dans ce sens puisque 88% des médecins généralistes interrogés affirment participer à l'information des patients au cours de la phase de diagnostic du cancer et 4 médecins généralistes sur 5 considèrent être en accord avec la place qu'ils occupent dans la trajectoire de soins spécialisées de leurs patients atteints de cancer.

Le récent travail de recherche des Dr Bacrie et Lassoued atteste de l'intérêt que porte les généralistes dans la prise en charge de leurs patients cancéreux en révélant que « *98,04% des médecins généralistes se disent intéressés par le suivi des patients cancéreux quelque soit la phase de sa pathologie* » (69).

Une étude observationnelle monocentrique réalisée à l'Institut Paoli Calmette (IPC), premier Centre Anti-Cancéreux (CAC) de la région Provence-Alpes-Côte-D'azur, sur une période de 2 mois, a fait l'objet du travail de thèse du Dr Michelot en 2010 (7). Il avait pour objectif d'évaluer d'une part, les caractéristiques des appels téléphoniques et des consultations médicales pour urgences oncologiques des patients cancéreux et d'autre part, de déterminer le niveau d'intervention des médecins

généralistes dans leurs prises en charge. L'analyse des données était basée sur 2 questionnaires, le premier rempli par l'oncologue de garde ayant reçu les appels téléphoniques, le second par l'interne ayant accueilli les patients admis au CAC pour urgences oncologiques sur orientation du médecin de garde. Cette enquête montre qu'environ un quart (25,2%) des patients nécessitant une consultation médicale mais n'ayant pas été orienté vers l'hôpital de jour par l'oncologue de garde ont été réorientés vers leur médecin traitant. Une faible proportion de patients (16%) ont consulté pour urgence alors que cela n'était pas justifié et aurait pu être pris en charge par ce dernier. De plus, les généralistes orientaient de façon adaptée leurs patients car 100% des patients adressés par leur médecin de famille nécessitaient effectivement une hospitalisation. Les résultats de ce travail exploratoire de thèse sont en accord avec les données de la littérature selon lesquelles une consultation préalable du médecin traitant par les patients cancéreux diminuait la fréquence des admissions en urgence (70) (69). Il est donc un acteur important dans la gestion des urgences oncologiques par sa place de premier recours en dépistant ces urgences et en les orientant de façon adaptée vers le plateau technique le plus approprié pour son patient. Il constitue une pierre angulaire dans la coordination des soins des patients cancéreux et est le garant du lien entre la ville et l'hôpital.

4.4.1.2. Vision négative

Bien que la relation oncologue-généraliste soit la pierre angulaire de la prise en charge des patients atteints de cancer, la littérature allant dans le sens d'une communication défaillante et lacunaire entre ces 2 professionnels de santé est florissante.

Selon une enquête de la Ligue Contre le Cancer de 2010 (71), « *seuls 48% des médecins généralistes se disent satisfaits de l'information qui leur est délivrée par leurs confrères prenant en charge leurs patients pour un cancer* ».

Les médecins généralistes interrogés dans l'enquête lorraine (61) soulignaient leurs difficultés rencontrées lors de la phase diagnostique pour obtenir un rendez-vous d'IRM pour plus de 70% des répondants, une équipe spécialisée d'oncologie ou un spécialiste d'organe pour respectivement 40% des généralistes interrogés. Wood et al. soulignait déjà en 1993 ces longs délais d'adressage et leur « *difficulté d'obtenir des renseignements sur un malade* » (72).

La littérature décrit des craintes des généralistes sur leur manque de compétences en cancérologie. C'est ainsi que les deux tiers des généralistes lorrains (61) évoquaient leurs difficultés ressenties au cours de la phase thérapeutique, avec 79% d'entre eux exprimant une lacune de connaissances spécifiques sur la gestion des effets indésirables liés aux traitements et 53% qui témoignaient d'un manque de transmission sur les traitements entrepris. Ce manque de confiance en leurs compétences et ces craintes de reproches de la part de leurs confrères spécialistes (72) sont toutefois généralement supérieurs au ressenti des patients vis-à-vis d'eux.

4.4.2. Point de vue des oncologues

4.4.2.1. Vision positive

Le travail de thèse du Dr JOLY publié en 2010 (73) conduit auprès d'oncologues hospitaliers a mis en évidence le point de vue positif de ces spécialistes quant à la place primordiale du médecin traitant dans la trajectoire de soins des patients cancéreux, a fortiori ceux sous chimiothérapie orale à domicile. Si l'oncologue et la structure hospitalière demeurent référents du temps thérapeutique curatif à proprement parler, le médecin de famille est important surtout dans l'organisation des soins de

support et les soutiens annexes. Assurer la prévention secondaire et tertiaire, gérer les effets secondaires des traitements, adapter le traitement antalgique ou encore informer et expliquer entre 2 consultations spécialisées sont autant de moments de soins privilégiés où le médecin généraliste peut mettre en pratique ses compétences à la fois de savoir-être et de savoir-faire.

4.4.2.2. Vision négative

Si les médecins généralistes présentent des griefs envers leurs confrères oncologues dans le cadre de la prise en charge conjointe des patients cancéreux, des attentes des oncologues envers les généralistes existent également. WOOD s'est particulièrement intéressé à la collaboration oncologue-généraliste. De ces travaux il ressort que la structure spécialisée de cancérologie est perçue comme « *une boîte noire, où les équipes multidisciplinaires fonctionnent bien mais où les médecins de famille sont rarement présents* » (72). Les oncologues considèrent que les médecins généralistes ne leur fournissent pas toujours suffisamment de renseignements sur les patients impactant sur leurs prises de décisions pour le malade. Ils expriment eux aussi leurs difficultés à contacter les médecins généralistes par manque de disponibilité de ces derniers.

4.4.3. Point de vue des patients

Deux perceptions bien distinctes des patients cancéreux vis-à-vis de leur médecin de famille semblent se dégager de notre analyse de la littérature : le médecin traitant fait soit complètement partie du parcours de soins, soit il en est exclu.

4.4.3.1. Vision positive

Le travail de thèse du Dr MIGNONAT (74) sur la place du médecin généraliste dans les demandes d'hospitalisations non programmées des patients cancéreux retrouve que dans la majorité des cas, les patients estimaient que le médecin généraliste avait une bonne connaissance de leur vécu (95,12%), de leur situation familiale (92,68%) et de leur maladie (85,37%). De plus, plus de 90% des patients avaient consulté leur médecin traitant le mois précédent leur hospitalisation non programmée ce qui témoigne de sa place d'acteur de santé de première ligne. Cette confiance du patient envers son médecin de famille est liée à une relation de proximité inscrite dans la durée et à la polyvalence de des compétences.

4.4.3.2. Vision negative

« *Les médecins généralistes français ne jouent qu'exceptionnellement un rôle de coordonnateur de personnel de santé à domicile auprès de leur patient souffrant de cancer* ». Tel est le constat fait dans le rapport du Centre de Recherche Médecine, Sciences, Santé et Société CERMS3 en octobre 2008 (75). Le travail de thèse du Dr MICHELOT mené à l'IPC (7) conforte cette assertion en révélant que les patients cancéreux suivis dans un CAC donné ont tendance à contacter l'équipe médicale qu'ils connaissent. En effet, 514 appels téléphoniques ont été reçu par l'oncologue de garde au CAC sur une période de 2 mois, soit une moyenne de 13 appels par jour. La majorité des patients qui appelaient pour urgences oncologiques étaient des patients suivis en ambulatoire : 41,56% étaient suivis régulièrement en hôpital de jour et 36,74% en consultation ; seulement 1,5% des appels concernaient les patients en Hospitalisation De jour (HAD). Des résultats similaires étaient objectivés pour les admissions aux urgences : la majorité des patients (66,4%) admis pour urgence à l'hôpital de jour étaient habituellement suivi au CAC en ambulatoire et la plupart des patients avaient été vus récemment au CAC (46,68% dans la semaine précédant l'appel, 43,97% dans le mois précédent). Le Dr MICHELOT émet 3 hypothèses pour expliquer ce constat :

-le désir et les habitudes des patients

- un avis rapide, spécialisé et facilité pour des patients habituellement suivis au CAC

-une relation privilégiée avec leur oncologue référent avec une réticence de la part des patients de consulter un autre médecin que leur spécialiste référent.

Ce résultat est en accord avec les données de la littérature. En effet, une étude belge (76) révèle que les patients demandent de l'aide aux services qu'ils connaissent directement. De plus, les centres de soins donnent aux patients les coordonnées directes des équipes de jour et de nuit pour référer des évènements aigus, ce qui a tendance à court-circuiter le rôle du médecin généraliste dans son rôle de coordinateur dans la prise en charge des patients, et le coupe ainsi de ses patients.

Les résultats de l'étude observationnelle du Dr MIGNONAT publiés en 2013 (74) ont également confirmé ces données de la littérature en révélant que les patients atteints de cancer ne consultaient pas leur médecin généraliste en situation urgente en tant que médecin de premier recours comme cela a été précédemment mis en évidence dans le travail exploratoire de thèse du Dr MICHELOT en 2010 (7). Ce travail de recherche a inclus 215 patients ayant été hospitalisé de façon non programmée en situation d'urgence dans 2 centres de la région Midi-Pyrénées (l'Institut Claudius Regaud à Toulouse et le Centre Hospitalier de Castres) sur une période de 3 mois (de février à avril 2013). La perception des généralistes par les patients ainsi que les différentes raisons invoquées de demandes d'hospitalisation sans le consulter ont été analysées à partir d'une hétéro-évaluation sous forme de questionnaire. Le médecin généraliste était à l'origine de la demande d'hospitalisation pour seulement 49 patients (22,8% des cas) : 166 patients (77,2% des cas) ont donc été hospitalisés sans avoir eu recours à leur médecin généraliste. Dans 22,3% des cas, celui-ci était informé de la demande d'hospitalisation mais n'en était pas l'initiateur. Enfin, dans 60% des cas, le médecin généraliste n'était pas tenu informé de la demande d'hospitalisation non programmée de ses patients.

Concernant les patients hospitalisés après en avoir informé leur médecin généraliste, 2 patients (40%) souhaitaient être hospitalisés pour confirmer le traitement ou la prise en charge débutée par le médecin de famille, 3 patients (60%) car le traitement mis en place était inefficace, 4 patients (80%) car le médecin n'a pas pu répondre à leur demande et enfin, 3 patients (60%) car ils ne se sentaient pas écouté. Concernant les patients hospitalisés sans en avoir informé leur médecin traitant, 10 patients (38,46%) trouvaient que leurs motifs ne pouvaient pas être réglés en une seule consultation, 9 patients (34,62%) avaient déjà consulté leur généraliste pour un motif similaire sans réponse, 6 patients (23,08%) trouvaient leur médecin généraliste pas assez compétent en cancérologie et 3 patients (11,54%) n'arrivaient pas à le contacter. La taille de l'échantillon de patients ayant répondu au questionnaire étant faible, les résultats de cette étude ne sont pas significatifs et doivent être interprétés avec prudence. Néanmoins, cette étude exploratoire montre que les patients désirant une hospitalisation après avoir consulté leur médecin généraliste souhaitent obtenir une réponse à une interrogation ainsi qu'être rassuré sur le traitement mis en place par leur médecin de famille.

Pour finir, un phénomène intéressant convient d'être évoqué : celui de l'exclusion du MG par le patient lui-même, sans que son confrère oncologue en soit l'initiateur ni même informé. En effet, il arrive que le patient, souvent inconsciemment, exclut son médecin de famille du fait de sa fausse croyance qu'il est forcément tenu informé de la prise en charge (72).

Des efforts bilatéraux semblent donc nécessaires pour améliorer les relations entre médecins généralistes et oncologues dans l'intérêt commun du malade au sein d'une triangulation relationnelle inévitable. Connaissance et reconnaissance réciproque doivent être les leitmotivs. C'est en effet par la connaissance des préoccupations quotidiennes liées aux activités de chacun et la reconnaissance de ce que chaque intervenant peut apporter comme valeur ajoutée dans la prise en charge des patients cancéreux que l'excellence relationnelle pourra être atteinte.

5. PLACE DU PHARMACIEN OFFICINAL DANS LE PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS CANCEREUX SOUS CHIMIOTHERAPIE ORALE A DOMICILE

Les traitements innovants dans le domaine de l'oncologie ont sensiblement modifié les prises en charge des malades. Désormais, le pharmacien d'officine intervient en complémentarité du pharmacien hospitalier auprès du patient pour le suivi de son traitement en ambulatoire. Cette évolution du métier officinal s'inscrit dans un système de santé confronté à de multiples réformes initiées depuis les années 2000. L'industrie pharmaceutique elle aussi se transforme et modifie son *business model* pour faire face à cette mutation dans la trajectoire de soins des patients cancéreux sous chimiothérapie orale.

5.1. Une dispensation facilitée des chimiothérapies orales en officine : sortie de la réserve hospitalière et rétrocession

Le décret n°2004-546, également appelé « décret rétrocession », datant du 15 juin 2004 (77), a réorganisé la prescription restreinte (PR) en créant 2 nouvelles catégories : les médicaments à prescription hospitalière (PH) et les médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS). Cette nouvelle classification distingue ainsi clairement les médicaments strictement réservés à l'usage hospitalier des médicaments rétrocédables.

Par ailleurs, ce décret encadre la pratique de la rétrocession hospitalière. Conformément à l'article L.5126-1 du Code de Santé Publique, les établissements de santé peuvent disposer d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), dont l'usage est en principe réservé aux patients de l'établissement. À titre dérogatoire, et sous certaines conditions, la PUI hospitalière peut être autorisée, par l'agence régionale de santé (ARS), à rétrocéder des médicaments achetés par l'établissement de santé, à des patients ambulatoires (article L.5126-4 du Code de Santé Publique (78)).
Pour être rétrocédables, les médicaments doivent être inscrits :
-d'une part, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, prévue à l'article L.5123-2 du Code de Santé Publique,

-d'autre part, sur une liste spécifique des médicaments qui peuvent être vendus au public, prise par arrêté du ministre chargé de la Santé, après avis du Directeur Général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Ainsi, dès 2005, ce décret a modifié les pratiques de prescriptions des médecins ainsi que le circuit de dispensation pharmaceutique de certains médicaments, au premier rang desquels se trouvent les anti-cancéreux. De nombreuses formulations anti-cancéreuses orales sont donc sorties de la réserve hospitalière. En 2003, sur la totalité des anti-cancéreux administrables par voie orale, 59% étaient dispensés en officine de ville versus 41% en PUI ; en 2009, c'est près de trois quart des chimiothérapies orales qui sont délivrées par le pharmacien officinal (2).

5.2. Les missions du pharmacien officinal auprès des prescripteurs de chimiothérapies orales et des patients

Si l'oncologue est au cœur de la prescription des chimiothérapies orales, le suivi au long cours confère aux acteurs libéraux de première ligne que sont les médecins généralistes mais aussi les pharmaciens d'officine une place capitale dans la prise en charge de ces patients cancéreux. La délivrance de médicaments est un moment privilégié dans la relation entre le pharmacien et le malade. Acteur clé

dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie orale à domicile, il a un rôle pivot de conseil, de proximité et d'alerte pour l'ensemble des membres du réseau de soins du patient.

Ses missions s'exercent à la fois auprès des prescripteurs d'agents oraux que des patients en bénéficiant (14).

- *Auprès des prescripteurs*

Le pharmacien d'officine a un rôle d'éducateur auprès des oncologues prescripteurs. Il doit mettre à leur disposition les informations nécessaires à leur bon usage (nouvelles modalités d'administration par exemple…) et veiller à la bonne utilisation des anti-cancéreux en accord avec l'AMM.

- Auprès des patients

Les missions du pharmacien sont rappelées dans l'article R. 4235-48 du Code de la Santé Publique (78). Il doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

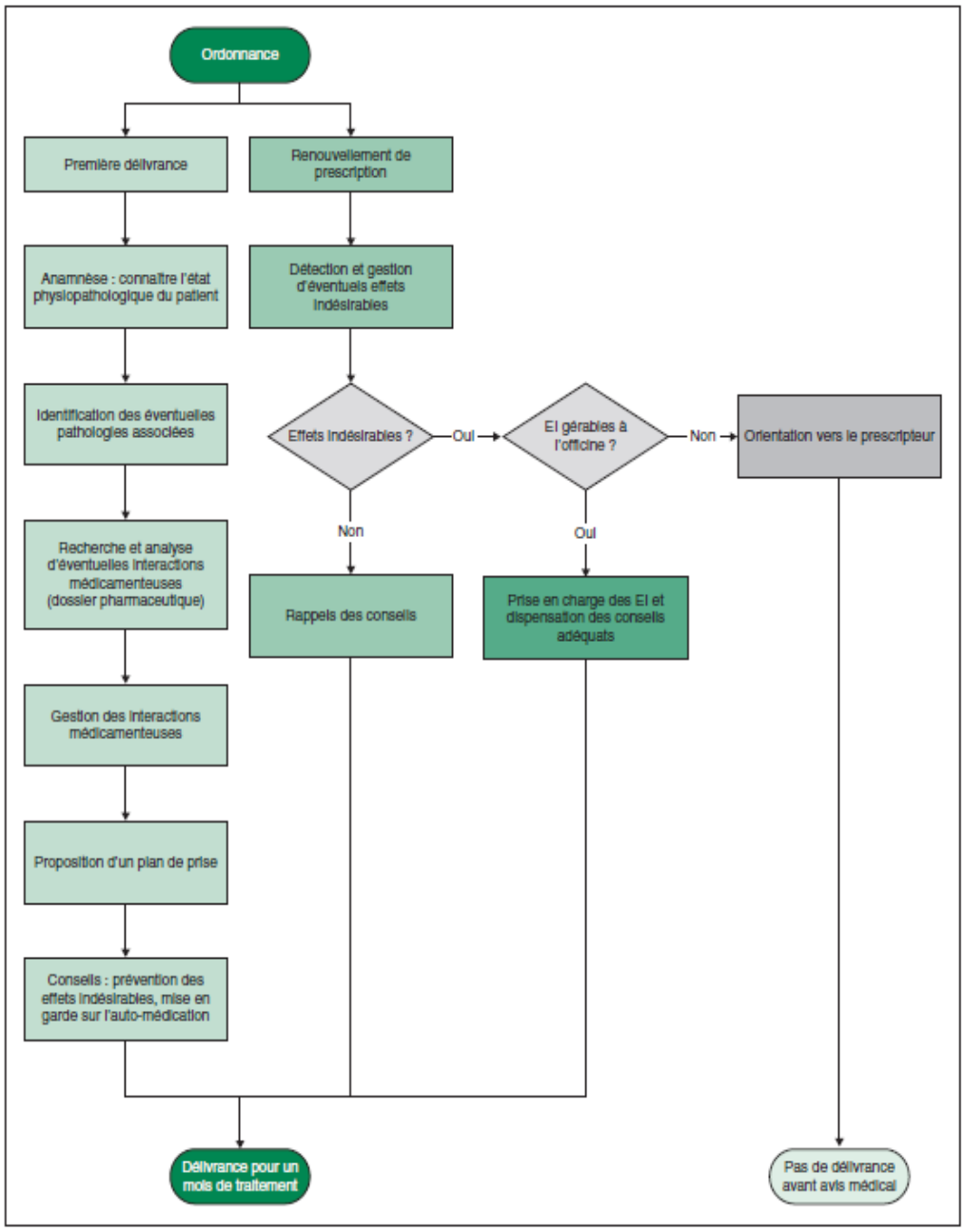
-l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe

-la préparation éventuelle des doses à administrer

-la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Le pharmacien doit reformuler en des termes simples et conformément aux dires du médecin, les explications déjà reçues par le patient. La cohérence entre les discours des différents acteurs de santé intervenant dans la prise en charge du patient sous chimiothérapie orale est rassurante pour le patient, et est indispensable pour obtenir son adhésion thérapeutique. Les conseils pharmaceutiques promulgués par le pharmacien lors de la dispensation de la chimiothérapie orale vont en effet contribuer à la bonne observance du traitement par le patient. Il a à sa disposition le Dossier Pharmaceutique (DP), un outil réunissant sous forme informatique l'ensemble des informations liées à la prescription, à l'achat et à la consommation de médicaments pour un patient donné. Ainsi, le DP permet la sécurisation de la dispensation des médicaments en colligeant l'ensemble des données nominatives sur la délivrance de médicaments et en prévenant les éventuelles interactions médicamenteuses. Il assure une certaine traçabilité des médicaments.
Pour aider le pharmacien officinal dans ses missions, Harlé a proposé un diagramme décisionnel pouvant servir de support d'aide à la validation pharmaceutique à l'officine des prescriptions de chimiothérapie per os (Figure 10).

Figure 10 : Diagramme décisionnel pour la délivrance ou le renouvellement d'une ordonnance contenant un anti-cancéreux oral (d'après Harlé A et al, 2013) (79).



5.3. <u>Le pharmacien d'officine de ville : une position privilégiée en tant qu'acteur de santé de première ligne</u>

Devant la forte croissance des chimiothérapies orales et leur dispensation en officine de ville, le rôle du pharmacien officinal dans la prise en charge des patients cancéreux bénéficiant de ces spécialités émergentes s'en trouve renforcé par sa position privilégiée d'acteur de santé de première ligne. L'article R. 4235-48 du Code de la Santé Publique (80) rappelle que le pharmacien « *doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient*». L'implication des pharmaciens dans l'éducation thérapeutique de ces patients lors de la dispensation des agents oraux ainsi que dans les réseaux ville-hôpital semble incontournable.

Le travail de thèse d'exercice en pharmacie du Dr CHAVANON (13) a consisté en une étude prospective réalisée en 2014 portant sur 22 patients ambulatoires sous chimiothérapie orale disponible en pharmacie de ville ainsi que sur leurs pharmaciens officinaux habituels. L'objectif principal de cette étude était de mettre en place des entretiens pharmaceutiques à l'hôpital Nord-Ouest de Lyon et à

l'officine chez les patients sous chimiothérapie per os, avec la création d'un lien hôpital-ville, permettant d'améliorer les compétences des patients. Les entretiens pharmaceutiques réalisés sur les chimiothérapies orales présentaient aux patients les conditions de conservation et de manipulation de la spécialité, la posologie avec le nombre de prise par jour, les modalités de prises, la conduite à tenir en cas d'oubli ou de vomissement, la prévention de l'auto-médication et le schéma d'administration avec les périodes de prises de la molécule et les pauses thérapeutiques. Ils abordaient aussi la prévention des effets indésirables, avec la conduite à tenir en cas d'apparition, et l'identification des effets indésirables potentiellement graves et nécessitants une consultation médicale.
A la suite du premier entretien réalisé à l'hôpital, les patients avaient globalement bien compris leur traitement. Les 5 items qui ont été les mieux acquis par les patients étaient :
- Le patient sait l'indication de son traitement (69.2 %)
- Le patient prohibe toute automédication sans avis (69.2 %)
- Le patient sait reconnaitre les effets indésirables possibles (61.5 %)
- Le patient connait les modalités d'administration du traitement (53.8 %)
- Le patient connait la démarche en cas d'oubli (53.8 %).

Une nette progression des patients à la suite du second entretien réalisé à l'officine a été mise en évidence. En effet, 63.6% des notions ont été acquises après le second entretien à l'officine contre 47.6% après celui de l'hôpital. Cette étude exploratoire a montré une réelle progression des compétences des patients grâce à des entretiens menés par des pharmaciens. Cette évaluation des compétences des patients confirme donc la nécessité d'un suivi régulier des patients à l'hôpital mais aussi en ville afin de s'assurer de la bonne compréhension des patients concernant leur traitement par anti-cancéreux oral, et suggère également le rôle primordial des pharmaciens officinaux dans l'ETP par sa posture d'acteur de première ligne.

Une étude observationnelle sous forme d'enquête déclarative par questionnaire auprès des pharmaciens officinaux exerçant dans la région Rhône-Alpes a été réalisée par le Dr DARGAUD dans le cadre de son travail de thèse (28) afin d'évaluer leurs perceptions vis-à-vis des chimiothérapies orales et de leur gestion en ville, leur niveau d'information, de formation et d'implication par rapport à ces thérapeutiques de dispensation officinale de plus en plus fréquente. La majorité des pharmaciens répondants (49%) déclaraient délivrer des agents anti-cancéreux oraux plus d'une fois par mois. 70% des pharmaciens déclaraient délivrer des conseils pharmaceutiques lors de la dispensation des chimiothérapies orales : 44% des pharmaciens abordaient les modalités de prise du traitement et les effets indésirables, 14% l'observance, 9% le suivi thérapeutique. Par ailleurs, 64% des pharmaciens interrogés déclaraient ne pas utiliser les livrets d'information et de suivi thérapeutique conçu par les laboratoires pharmaceutiques et destinés aux patients sous chimiothérapie orale, car plus d'un pharmacien sur 2 n'en connaissait pas l'existence. Plus de deux tiers des pharmaciens interrogés disaient informer leurs patients des effets indésirables des chimiothérapies orales. Un plan de prise de la chimiothérapie orale était réalisé par 43% des pharmaciens répondants, oralement pour la majorité d'entre eux (23% des cas) ; 53% des pharmaciens n'en faisait pas, dont près d'un pharmacien sur 5 déclarant ne pas le faire par manque de connaissance à ce sujet. Enfin, 83% des pharmaciens répondants déclaraient vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses avec d'autres traitements : 73% utilisaient l'historique médicamenteux informatique du patient, 16% le dossier pharmaceutique et 11% le dictionnaire VIDAL°. Cette enquête-pharmaciens est très intéressante car elle nous donne à voir l'angle de vue du pharmacien officinal dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie orale en ville en tant que partenaire de soins primaires privilégié du médecin généraliste.

5.4. Les écueils rencontrés par le pharmacien d'officine au comptoir pour ses patients cancéreux sous chimiothérapie orale à domicile

Une enquête publiée en 2014 (81) basée sur un questionnaire standardisé a été menée auprès de 101 patients dans un service d'hôpital de jour d'Onco-hématologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Il s'agissait d'évaluer l'impact clinique potentiel de l'éducation thérapeutique sous forme de conseils pharmaceutiques sur la survenue d'effets indésirables médicamenteux chez des patients

sous chimiothérapie anti-cancéreuse au sens large. Cette étude rapporte que 83% des patients interrogés présentaient des effets indésirables et plus d'un effet indésirable sur 10 (11%) a pu être associé à une absence d'éducation thérapeutique. Près de 36% des patients déclaraient ne pas avoir été informés des effets indésirables de leurs traitement. Par ailleurs, les conseils sur les comportements à risque ont été exclusivement délivrés par des médecins, infirmières, diététiciens, l'entourage ou via internet : aucun des patients interrogés n'a évoqué son pharmacien officinal habituel. Les résultats de cette étude mettent en évidence la place que peut et doit avoir le pharmacien officinal dans l'éducation des patients cancéreux sous chimiothérapie, a fortiori per os et à domicile, par la dispensation de conseils pharmaceutiques, notamment concernant les effets indésirables potentiels et leur gestion, les interactions médicamenteuses, les modalités de prise. Sa position d'acteur de santé de première ligne lui confère un statut d'interlocuteur privilégié pour les patients cancéreux sous chimiothérapie orale. Tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge d'un patient ayant une maladie chronique peut informer le patient de la possibilité de bénéficier d'une éducation thérapeutique. L'éducation thérapeutique sera, avec l'accord du patient, réalisée soit par le professionnel de santé lui-même s'il est formé à l'ETP, soit par une équipe formée à l'ETP intégrant ce professionnel de santé, soit par une équipe multidisciplinaire formée à l'ETP. La coordination des différents acteurs de santé impliqués dans la prise en charge du patient est primordiale.

La cancérologie est une discipline qui suscite un intérêt positif pour les pharmaciens : ainsi, 61.5 % des pharmacies interrogées dans l'enquête du Dr Chavanon (13) ont répondu positivement à la question « *Seriez-vous intéressé par une formation sur les chimiothérapies par voie orale* ? ». Pourtant, dans l'enquête déclarative du Dr DARGAUD précédemment citée (28), 76% des pharmaciens répondants estimaient être mal informés sur les nouvelles chimiothérapies anti-cancéreuses orales, plus d'un pharmacien sur deux (56%) avouant ne pas avoir suivi de formation sur ce sujet. Seulement 5% des pharmaciens interrogés étaient membres d'un réseau d'oncologie. Le pharmacien d'officine est mis en difficulté par une connaissance limitée de la situation clinique et thérapeutique du patient et des connaissances réduites dans le domaine de la cancérologie. Lors des entretiens téléphoniques réalisés dans l'étude du Dr CHAVANON (13), les pharmaciens d'officine ont exprimé un réel besoin d'informations concernant leurs patients atteints de cancer afin de pouvoir les conseiller de manière optimale. Cette communication entre l'hôpital et la ville est un des nombreux objectifs des 2 derniers plans cancer. Ce lien doit être facilité par l'utilisation de nombreux outils comme le DP, le DCC ou le DMP. La formation des pharmaciens est par ailleurs indispensable afin d'offrir une réponse adéquate et pertinente aux questions du patient et de son entourage, de s'assurer de la bonne compréhension et de la bonne observance du traitement, ainsi que pour gérer les interactions ou l'apparition d'effets indésirables. Des bases de données assez complètes sur ce sujet comme l'OMéDIT de Haute Normandie sont facilement accessibles (82). La formation continue passe également par des soirées de formation pluridisciplinaires permettant un échange d'expérience entre professionnels hospitaliers et professionnels libéraux.

La loi "Hôpital, Patients, Santé, Territoires" (HPST) de 2009 (83) ouvre de nouvelles perspectives concernant le rôle et les missions du pharmacien d'officine. En effet, dans le cadre de cette loi, il a été publié au Journal officiel du 27 juin 2013, l'avenant n° 1 à la convention pharmaceutique (84). Ce premier avenant a permis le lancement de la première mission rémunérée du pharmacien d'officine pour l'accompagnement des patients chroniques sous anti-vitamine K (AVK) sous forme d'entretiens pharmaceutiques. Un autre avenant a été signé en juin 2014 permettant l'accompagnement des patients asthmatiques. Les modalités de rémunérations des officinaux sont identiques à celles des entretiens AVK. Dans les prochaines années, le rôle de premiers recours et d'accompagnement des officinaux devrait continuer à s'étendre. En effet, la prescription de chimiothérapie par voie orale est amenée à se développer. Par mimétisme, on pourrait imaginer et espérer la mise en place d'entretiens pharmaceutiques rémunérés visant à accompagner et éduquer les patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale.

6. LE VIRAGE AMBULATOIRE DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS CANCEREUX : ENTRE HOSPITALISATION A DOMICILE ET ESSOR DES AGENTS ORAUX, VERS UN NOUVEAU SYSTEME DE SOINS EN PLEINE MUTATION

6.1. L'Hospitalisation A Domicile

6.1.1. Rationnel du développement de l'Hospitalisation à domicile

La première expérience française d'hospitalisation à domicile (HAD) date de 1951 à l'hôpital Tenon à Paris sous la responsabilité du Professeur Seguy. Il fut inspiré par l'exemple américain du *« home care* » à l'hôpital Montefiore de New York en 1947 (85). C'est la volonté de désengorger certains services hospitaliers qui a été le principal leitmotiv de cette initiative.

L'intérêt de la prise en charge en HAD de façon générale, et plus particulièrement chez les patients cancéreux, est double. Elle permet d'une part, le maintien du patient dans son environnement habituel, plus sécurisant, et d'autre part, la réalisation d'économie sur les dépenses de santé, le coût moyen d'une journée de prise en charge à domicile étant dans la plupart des cas inférieur au coût d'une journée d'hospitalisation en établissement de santé. La satisfaction des patients cancéreux pour ce mode de prise en charge ambulatoire est mise en exergue dans l'étude de Dahan et al. (85). Cette étude rétrospective réalisée par le service d'Urologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Mondor à Paris a porté sur 178 patients hospitalisés pour cancers urologiques en HAD sur 5 ans (de 2001 à 2005). Pour les 58 patients suivis en HAD en 2005 et interrogés via un auto-questionnaire de satisfaction, 43 patients (97,7%) étaient globalement satisfaits de leur prise en charge à domicile et recommanderaient l'HAD à leur proche. Aucune difficulté pour joindre l'infirmière, le référent de l'HAD, l'oncologue ou l'urologue référents n'ont été objectivées. Les avantages soulignés par les patients étaient le maintien dans leur environnement habituel (92%) permettant la poursuite des activités quotidiennes (85%), la limitation des trajets en ambulance pour se rendre à l'hôpital et l'attente dans les hôpitaux (90%) ainsi que l'implication du médecin traitant dans le suivi (62,5%). 98% des patients n'auraient pas préféré être en hospitalisation traditionnelle pour le traitement reçu.

Depuis les décrets d'octobre 1992 (86), ce mode d'hospitalisation est reconnu comme étant une alternative à l'hospitalisation traditionnelle. Par ailleurs, la pathologie cancéreuse étant le motif principal de prise en charge en HAD (85), les différents Plans cancer, dont le dernier en date de 2014-2019, assurent la promotion des soins à domicile. En effet, des places d'HAD supplémentaires sont régulièrement créées, des anti-cancéreux oraux onéreux et à prescription restreinte sont sortis de la réserve hospitalière et le cadre juridique de la chimiothérapie à domicile a été précisé (arrêté ministériel du 20 décembre 2004) (87).

6.1.2. HAD et chimiothérapie anti-cancéreuse

Faisant partie de l'hôpital ou prestataire autonome, les services d'HAD interviennent très fréquemment auprès des patients atteints de cancer. Son rôle comme structure complémentaire de celles des services spécialisés en cancérologie est primordial. Elle est soumise aux mêmes règles législatives que tout établissement de santé et détient son agrément pour 4 années renouvelables (68). Bien que pouvant en théorie être initiées par les médecins généralistes, les HAD demeurent majoritairement prescrites par les services spécialisés où sont initialement hospitalisés les patients.
Il existe 2 modes de prise en charge en lien avec l'activité de chimiothérapie anti-cancéreuse décrits en HAD : l'administration de chimiothérapie et la surveillance de chimiothérapie anti-cancéreuse, cette

dernière étant prépondérante[7].

a) Journées d'HAD en 2013 (9)

Les 128 930 journées d'HAD pour/avec chimiothérapie représentent seulement 3,0 % des journées d'HAD en 2013. Le nombre global de journées a augmenté de 47 % par rapport à 2011 mais ne représente que 5 % des séances de chimiothérapie ce qui reste marginal comparativement aux séances de chimiothérapie réalisées en secteur MCO (médecine-chirurgie-obstétrique). Parmi les 311 structures d'HAD, 228 ont réalisé des chimiothérapies. Les types de cancer ayant entraîné le plus de journées en HAD pour/avec chimiothérapie en 2013 sont les cancers hématologiques, avec près de la moitié des journées (Annexe 11). Les autres journées concernent principalement le cancer du sein, les cancers de l'appareil respiratoire et digestif. Ces 4 grandes localisations représentent 80% des journées d'HAD avec un mode de prise en charge « chimiothérapie ».

b) Les personnes concernées par l'HAD en 2013 (9)

La chimiothérapie en HAD est principalement développée en Île-de-France et en Rhône-Alpes. 4 264 personnes ont eu une hospitalisation pour/avec chimiothérapie anti-tumorale, soit seulement 4,1 % des personnes ayant eu une HAD en 2013, constituant une hausse de 68 % par rapport à 2011. On constate par ailleurs que les personnes en HAD sont plus âgées qu'en MCO, avec un âge moyen de 62,8 ans.

c) Dépenses d'HAD en 2013 (9)

En 2013, les dépenses relatives aux molécules anti-cancéreuses de la liste « en sus » dans les établissements publics d'HAD s'élèvent à 20,9 millions d'euros (contre 17,4 millions en 2012). Cela représente environ 1,9 % des dépenses de médicaments anti-cancéreux des établissements MCO publics. Contrairement à ce que l'on peut observer dans le secteur MCO où les thérapies ciblées sont majoritaires (public = 71,1 % ; privé = 84,3 %), seuls 16,2 % des dépenses concernent des thérapies ciblées, alors que les cytotoxiques représentent 52,8 % et les autres anti-cancéreux 30,9 % (Annexe 12).

6.2. La chimiothérapie anti-cancéreuse à domicile par voie d'administration orale

Les séances de chimiothérapie peuvent, en théorie, se dérouler selon 3 modalités, quel que soit le mode d'administration : en hospitalisation classique, en hôpital de jour ou à domicile. Avec le déploiement des chimiothérapies orales qui enrichit l'arsenal thérapeutique actuel de la lutte contre le cancer, on assiste à un changement de paradigme médical avec une évolution croissante vers des modes de prise en charge au domicile du patient. En effet, la chimiothérapie à domicile présente de multiples avantages. Elle permet :

-d'éviter aux patients les temps de transports et d'attente, entre le domicile et le milieu hospitalier, inhérents à la prise en charge chimiothérapeutique standard à l'hôpital, ce qui est source de fatigue

-de maintenir le patient dans son environnement personnel et familial, plus sécurisant et réconfortant

-de responsabiliser le patient et ses aidants dans la prise en charge de sa pathologie cancéreuse

-de contribuer au renforcement de la coordination ville-hôpital en assurant le suivi au long cours par les professionnels de santé libéraux avec une place centrale donnée au médecin traitant, en collaboration et en accord avec les praticiens hospitaliers.

On comprend ainsi que lorsque délivrée par voie orale, la chimiothérapie se prête encore plus aisément à un mode de prise en charge ambulatoire au sens strict du terme, à savoir au domicile du patient du fait de sa praticité d'administration. Néanmoins, comme tous médicaments, elle présente des risques comme des bénéfices qu'il convient d'évaluer de façon rigoureuse avant toute prescription. Le rapport de l'ANAES (55) constitue une aide précieuse pour guider le prescripteur dans l'évaluation des patients

[7] N'ayant pas retrouvé de données épidémiologiques publiées relatives à a part de la chimiothérapie orale en HAD, de façon distincte des autres voies d'administration en ambulatoire, nos données chiffrées concernent les chimiothérapies délivrées en HAD en France quelle que soit la voie d'administration.

potentiellement éligibles à une chimiothérapie orale à domicile.

6.3. Les Réseaux Régionaux de Cancérologie

Les chimiothérapies orales à domicile peuvent relever de 2 modalités de prises en charge ambulatoire différentes : soit dans le cadre de la collaboration de plusieurs professionnels de santé de proximité de ville en exercice libéral, soit dans le cadre plus formel d'une HAD. Dans les 2 cas, et conformément avec la mesure 29 de l'actuel Plan cancer (65), cette prise en charge s'inscrit dans le cadre de réseaux de soins en cancérologie.

La généralisation des réseaux de cancérologie garantit une coordination systématique des acteurs de santé à l'hôpital et en ville en lien étroit avec le médecin traitant du patient et assure un accès égal des malades de l'ensemble du territoire à des stratégies thérapeutiques issues de RCP. Il existe 2 niveaux de réseaux :

-un réseau national qui permet une prise en charge coordonnée et continue des patients entre la ville et l'hôpital, depuis l'annonce du diagnostic à son retour à domicile

-un réseau régional de cancérologie (RRC) qui a pour rôle de coordonner les différents acteurs de santé intervenant dans la prise en charge du patient à l'échelle régionale et de mettre à disposition des professionnels de santé des outils visant à améliorer leurs pratiques professionnelles (guides de bonnes pratiques, protocoles thérapeutiques par spécialités, etc). Il en existe 25 sur le territoire français. L'actuel Plan cancer (65) positionne le RRC comme une structure de coordination et d'expertise régionale en cancérologie auprès des agences régionales de santé.
Pour garantir une coordination parfaite entre la ville te l'hôpital, le partage et la circulation des informations relatives au patient entre les différents acteurs de santé du réseau est assurée par l'existence du DCC au sein de chaque réseau et pour chaque patient. Le RCC doit s'investir dans le développement des pratiques innovantes de communication informatisée et de visioconférence, en accord avec un des objectifs du troisième Plan cancer.

DEUXIEME PARTIE : NOTRE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

1. INTRODUCTION

Le cancer est responsable de 14,6% de la mortalité mondiale en 2012 (4). Pour 2030, on prévoit 20 à 26 millions de nouveaux cas et 13 à 17 millions de décès (1). Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans les pays développés derrière les maladies cardio-vasculaires et la troisième dans les pays en voie de développement après les maladies cardio-vasculaires et la diarrhée (GLOBOCAN 2012) (1).

A l'échelle nationale, il demeure la première cause de mortalité prématurée en France. Les chiffres d'incidence ont doublé ces 30 dernières années, en partie du fait de l'augmentation et du vieillissement de la population. En France, 3 millions de personnes vivent avec ou après un cancer (9). Ce phénomène est à l'origine d'un changement de paradigme dans la prise en charge de cette maladie. Le cancer, dont le diagnostic était jusque-là associé à une condamnation à mort avec un pronostic globalement mauvais à court terme, est dorénavant considéré comme une pathologie chronique avec toutes les caractéristiques de la chronicisation : le pronostic s'est amélioré avec des médianes de survie qui se sont allongées de plusieurs années, voire décennies (9).

Les pouvoirs publics français tentent de revaloriser la place du médecin de famille dans la prise en charge des patients cancéreux. Ainsi, en 2003, conscient des enjeux en termes de santé publique, l'Etat français fait du cancer une de ses priorités nationales en présentant le Plan cancer n° I (39), suivi en 2009 du Plan cancer n° II (64). Ce dernier témoigne d'une réelle volonté de mieux impliquer le médecin généraliste dans le parcours de soin des patients cancéreux comme l'illustre la mesure 16 ou encore la mesure 18 qui vise à « *renforcer le rôle du médecin traitant […] notamment durant la phase active du traitement* » (64). L'actuel et dernier Plan cancer (65) renforce les 2 précédents en rappelant la fonction de proximité du médecin généraliste et son le rôle de coordinateur de la prise en charge des patients atteints de cancer. Dans le même sens, la loi HPST de 2009 (88) réaffirme le rôle d'acteur pivot du médecin traitant dans le parcours de soins des malades, puisqu'il reste actif à toutes les étapes de sa trajectoire de soins : prévention, programmes nationaux de dépistage de masse ou dépistage individuel, annonce diagnostique, orientation vers la filière spécialisée adéquat, implication dans la phase thérapeutique aigue et dans le suivi post-thérapeutique, accompagnement en période terminale et dans l'après-cancer sont autant de moments privilégiés d'intervention que les médecins généralistes revendiquent exercer auprès de leurs patients atteints de cancer. Ses missions sont rappelées par l'article L.4130-1 et se retrouvent dans les articles L.1411-11 à L. 1411-18 du Code de la Santé Publique (89).

En outre, le médecin généraliste va être amené à jouer un rôle de plus en plus prégnant dans la prise en charge des patients atteints de cancer, non seulement par sa position de médecin de premier recours qui reste inchangée, mais aussi en raison de la diminution de la démographie médicale (58) et d'une hausse de la demande des soins en oncologie devant l'incidence croissante des cancers en France (9) et dans le monde (4). Théoriquement, cette hausse de la demande de soins devrait s'accompagner d'une hausse des effectifs en oncologues afin de pallier cette demande. Or, ce n'est pas le cas aujourd'hui. Dans ce contexte, une réorganisation des soins vers le secteur ambulatoire s'est imposée : de fait, l'augmentation de l'incidence des cancers implique l'augmentation du nombre de patients atteints de cancers pris en charge en cabinet de ville par les médecins généralistes. Pour mémoire, en 2007, un généraliste suivait en moyenne dans sa patientèle 19,8 personnes atteintes de cancer contre 10,6 en 1997 : ce chiffre a donc quasiment doublé en 10 ans selon l'Observatoire de la Médecine Générale (24). La prise de conscience d'une nécessité réorganisationnelle de notre système

de soins commence au début des années 1990 avec l'apparition des premiers réseaux de soins en cancérologie entre la ville et l'hôpital. Il s'agit de réseaux informels basés sur des initiatives locales. Les ordonnances Juppé de 1996 officialisent ces réseaux et permettent leur développement (44). L'objectif est de faciliter la prise en charge de proximité par une meilleure intervention des médecins généralistes et d'assurer la continuité des soins entre la ville et l'hôpital. Leur implication dans la prise en charge des patients atteints de cancer est aussi de plus en plus reconnue à tous les stades de la maladie en Europe et dans le monde (90) (91) (92).

Parallèlement, avec l'essor des chimiothérapies orales ces 20 dernières années en lien principalement avec le déploiement des thérapies ciblées sur le marché des médicaments anti-cancéreux, l'évolution des parcours de soins des patients cancéreux s'oriente de plus en plus vers des prises en charge à domicile où la place du médecin de famille est évidente mais reste encore à définir. La voie orale est en effet de plus en plus plébiscitée par les différents acteurs de soin du fait notamment de sa simplicité d'utilisation, sa dispensation à l'officine et d'une auto-administration à domicile par le patient lui-même.
Cette forte croissance des anti-cancéreux oraux soulève néanmoins des enjeux qui sont double, à la fois organisationnels et économiques (10). Si les bénéfices de ces thérapeutiques orales sont connus et reconnus, leur développement suscite de nouvelles interrogations, notamment concernant la qualité et la sécurisation du circuit de ces spécialités, l'observance et la gestion des risques iatrogènes survenant au domicile des patients et l'implication des différents professionnels de santé de première ligne dans la prise en charge de ces patients. En effet, les professionnels de santé de premier recours (médecins généralistes, pharmaciens, infirmiers libéraux) doivent dorénavant gérer des effets secondaires parfois méconnus ; c'est ainsi que l'action 3.4 du Plan Cancer n° III vise à « *définir les conditions de sécurité et de qualité de délivrance et d'administration des anticancéreux à domicile* » (65). De plus, la coordination ville-hôpital s'avère alors capitale et centrale dans le cadre de ce nouveau virage ambulatoire des chimiothérapies anti-cancéreuses et l'implication des patients dans leur maladie s'en trouve accrue.

Cet essor nécessite donc une adaptation de l'organisation de notre système de santé qui reste largement pensé pour des délivrances de chimiothérapies à l'hôpital, et non pas au domicile des patients ; il s'agit d'un des défis du Plan cancer de 2014-2019 (action 3.2 *« adapter les organisations à l'essor des chimiothérapies orales* ») (65). L'actuel Plan cancer se donne en effet comme objectif dans son second rapport au Président de la République publié en février 2016, de renforcer l'accompagnement des professionnels de santé maniant les chimiothérapies orales afin d'assurer une prise en charge sécurisée de leurs patients cancéreux et soutient clairement une politique volontariste du développement des chimiothérapies orales. Les nouveaux parcours coordonnés de soins redonnent ainsi à la médecine de ville une place de plus en plus importante dans la prise en charge du malade atteint de cancer et notamment en cours de chimiothérapie anti-cancéreuse à domicile.

Depuis une vingtaine d'années, l'organisation des soins en médecine passe par la mise en place de filières et réseaux pour coordonner les différents acteurs de la ville et de l'hôpital et maîtriser les coûts. C'est dans ce contexte que se développe la notion de maintien à domicile, appuyée par la loi HPST de 2009 (88), où le médecin généraliste a une place centrale. Elle représente un bon exemple de la nécessaire coordination ville-hôpital. Les structures d'HAD se développent, favorisant le déploiement d'une prise en charge thérapeutique des patients cancéreux au cœur de leur environnement habituel, améliorant de fait leur qualité de vie. Le rapport de la commission d'orientation sur le cancer publié en 2003 réaffirme que « *le développement de la chimiothérapie à domicile doit être une priorité »* (8). L'essor de la chimiothérapie orale devrait également y contribuer puisque sa voie d'administration se prête parfaitement à ce mode de prise en charge ambulatoire. Néanmoins, malgré la forte volonté politique étatique de promouvoir les HAD pour des raisons économiques évidentes, seulement 3,0% des journées d'HAD concernent l'administration ou la surveillance des chimiothérapies (9) selon les critères d'éligibilité des patients définis en 2003 par l'ANAES (93) pour cette même année 2013. La place du médecin généraliste au sein de ces structures de soins reste donc pleinement à définir.

Les représentations de la place du médecin généraliste dans la prise en charge des patients cancéreux sont variables selon que l'on s'intéresse au point de vue de son confrère oncologue, celui du patient ou à son propre angle de vue. Ainsi, si une grande majorité des médecins généralistes se disent impliqués dans toutes les phases de la maladie cancéreuse, y compris lors de la phase active des traitements , nombreux sont ceux qui rapportent la perte de vue de leurs patients durant cette période par un phénomène de rétention de leur patientèle par les équipes spécialisées d'oncologie (94). Par ailleurs, pour 70% des praticiens interrogés, la place du médecin généraliste dans la prise en charge des cancers n'est pas reconnue à sa juste valeur selon une enquête déclarative de la Ligue Nationale Contre le Cancer datant de 2010 (71).
En face, les oncologues disent être de plus en plus sollicités par leurs patients en phase active du traitement pour des problématiques relevant de la médecine générale (44).
Sous l'angle de vue des malades, une enquête d'opinion récente retrouve que 67,4% de patients cancéreux sous chimiothérapie à domicile aimeraient que leur médecin généraliste s'occupe à la fois des problèmes liés aux cancer et des problèmes non liés au cancer (95). Par ailleurs, de façon paradoxale et en dépit du rôle pivot du médecin généraliste dans le système de soins, un nombre conséquent de patients cancéreux présentant un évènement aigu consulte directement leur oncologue référent dans les centres de cancérologie, ou se rendent dans un service d'urgences, sans avoir été adressé par leur médecin traitant dans la plupart des cas (7) (74).
Cette triple discordance clinique entre la perception des médecins généralistes eux-mêmes, des oncologues et des patients dans l'implication du médecin de famille dans la prise en charge des patients cancéreux à domicile, plus particulièrement sous chimiothérapie orale, nous a interpellé et a suscité notre curiosité scientifique. Ce paradoxe est exacerbé par les différents défis ministériels ou organisationnels représentés par les 3 Plans cancer se succédant depuis 2003. De ce constat inéluctable de décalage patent entre objectifs théoriques et possibilités pratiques au quotidien des acteurs de santé de soins primaires au chevet des patients cancéreux sous chimiothérapie orale à domicile est né notre travail de recherche.

Hypothèses de recherche

Notre hypothèse principale de recherche était qu'il existait peu de données probantes de la littérature ayant réalisé un travail de synthèse des études existant sur la place de la chimiothérapie orale à domicile dans l'arsenal thérapeutique des cancers. En corrélat, on supposait que le champ d'intervention des médecins généralistes chez les patients atteints de cancer sous chimiothérapie orale à domicile n'était pas clairement défini.

Légitimité scientifique de notre sujet de thèse

Notre travail de recherche a consisté en la réalisation d'une revue exhaustive et systématique de la littérature dans le but d'établir un état des lieux objectif des données actuelles de la science sur cette nouvelle approche thérapeutique qu'est la chimiothérapie orale à domicile chez les patients atteints de cancer. L'objectif secondaire était d'en déduire le rôle joué par les médecins libéraux, en particulier en France, dans la trajectoire de soins de cette population de patients.
Il s'agit d'un travail scientifique original puisqu'il n'existe pas à ce jour, à notre connaissance, d'études reproduisant cette méthodologie pour notre thématique de recherche. Des données de la littérature existent néanmoins sur la place du médecin généraliste dans la prise en charge des patients cancéreux en général, le plus souvent sous forme d'enquêtes déclaratives (96) (71) (3), mais son implication dans les cures de chimiothérapies orales, en particulier au domicile de ses patients, n'a pas fait l'objet d'une littérature de synthèse. De la même façon, la problématique de la chimiothérapie orale à domicile n'a pas fait l'objet d'une revue systématique de la littérature, du moins dans la période d'analyse que nous avons retenue pour notre travail de thèse. En effet, il existe un travail de thèse de médecine générale publié en 2004 et réalisé par le Dr T. LEGRIX DE LA SALLE qui s'est attelé à faire un état des lieux des connaissances scientifiques sur le rôle du généraliste en cancérologie en se focalisant sur sa place chez les patients cancéreux sous chimiothérapie orale, sous forme d'une revue non systématique de la littérature et pour une période antérieure à notre période retenue (avant 2004) (97). C'est une des

raisons justifiant la période de recrutement des articles sélectionnés pour notre travail de recherche (au-delà de 2005).

2. METHODES

2.1. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre travail de thèse était de réaliser un état des lieux de la chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile au regard des données factuelles et actuelles de la science (objectif principal) pour en déduire l'impact en pratique clinique de médecine générale et tenter de définir le rôle du médecin généraliste dans ce nouveau mode de prise en charge (objectif secondaire). Pour répondre à notre sujet d'intérêt, nous avons adopté une démarche scientifique systématique et rigoureuse particulière : celle de la revue systématique de la littérature.

2.2. Design de la revue systématique en accord avec le modèle PRISMA

Notre méthodologie a suivi le cheminement scientifique des revues systématiques de la Collaboration Cochrane, réputées pour leur rigueur et qualité méthodologiques. La rédaction de notre revue a également été guidée par les 27 listes de contrôle du modèle PRISMA (Annexe 13) (98). Tout d'abord, nous avons effectué une recherche exhaustive de toutes les études (publiées et non publiées) répondant à notre question clinique d'intérêt, puis nous avons analyser et évaluer de façon critique la qualité méthodologique des études finalement sélectionnées. Enfin, la synthèse des résultats nous a permis de formuler nos conclusions en répondant à notre question de recherche.

Pour construire notre travail et en garantir la validité méthodologique, nous nous sommes posés 4 questions qui ont été les fils conducteurs de la conception de la méthodologie de notre revue :

-Question 1 : Une question clinique claire a-t-elle été spécifiée ?

-Question 2 : Toutes les études ont-elles été cherchées ?

-Question 3 : La sélection des articles est-elle explicitée ?

-Question 4 : La méthodologie des études a-t-elle été évaluée ?

2.2.1. Une question clinique claire et définie a priori

Notre revue systématique se focalise sur une seule question claire, définie a priori dans notre design : au travers d'un état des lieux actuel et exhaustif de la chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile, nous souhaitons définir secondairement l'implication de nos résultats dans le quotidien des médecins généralistes. Notre question cible un sujet précis, ce qui a facilité par la suite notre travail d'aval lors de la recherche documentaire à proprement parler.

- ✓ *Le respect des critères PICO*

Si l'on se réfère aux critères PICO pour décomposer notre question de recherche en 4 dimensions, on retrouve les critères P, I et O :

-P (*Patient* ou *Problème médical*) : Patients cancéreux/Professionnels de santé (médecins traitants, oncologues, pharmaciens, infirmiers) intervenant dans la prise en charge des patients cancéreux.

Ont été exclues les études ciblant les cancers non solides (hématologie) et les cancers pédiatriques (cf. infra partie « Critères d'inclusion et de non-inclusion des études d'intérêt »).

-I (*Intervention évaluée*) : Toutes les pratiques au sens large liées à l'utilisation de la chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile (observance, surveillance et gestion des effets indésirables, prescription, administration, éducation thérapeutique, ...).

Ont été exclues les essais thérapeutiques évaluant une ou plusieurs formulations orales (phase I à III) (cf. infra partie « Critères d'inclusion et de non-inclusion des études d'intérêt »).

-O (*Outcome* en anglais) : Mise en perspective de l'impact en pratique clinique de médecine générale.

Il n'y a pas de limite concernant la durée de suivi des études ni de limite spatiale (revue systématique d'envergure internationale). S'agissant d'une revue systématique de la littérature, aucun élément comparateur (en écho au critère C du signe PICO) n'a été utilisé lors de la conception de notre étude puisque nous prenons le parti de faire un état des lieux sur une question donnée limitée à une période précise (de 2005 à 2015).

Enfin, notre titre de thèse expose parfaitement la question soulevée, dans le respect des critères PICO.

- ✓ *Définition de la chimiothérapie orale retenue pour la revue systématique de la littérature*

Si l'on se réfère à notre classification pharmacologique des chimiothérapies anti-cancéreuses orales, les molécules retenues dans notre travail de recherche sont les chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles et les thérapies ciblées administrables par voie orale. Ainsi, les anticorps monoclonaux (qui font partie intégrante des thérapies ciblées), délivrés par voie parentérale, n'entrent pas dans le cadre de notre étude. Par ailleurs, corticothérapie, immunothérapie et hormonothérapie per os ont été également exclus de notre revue systématique de la littérature. Ces molécules ont un profil de toxicité différent des chimiothérapies orales conventionnelles ou des thérapies ciblées (cf. infra partie « Critères d'inclusion et de non-inclusion des études d'intérêt »).

2.2.2. Une recherche documentaire exhaustive

Les sources de données bibliographiques interrogées pour rechercher les données probantes sur notre sujet d'intérêt étaient volontairement multiples afin de maximiser le rappel de la littérature sur le sujet et de minimiser les biais qui découlent de l'opération. Dans un souci organisationnel, un logiciel de gestion des références bibliographiques (ZOTERO°) a été utilisé tout au long de la collecte des études pertinentes de notre revue systématique.

La recherche bibliographique ne s'est faite que par voie électronique (sur internet), aussi bien pour les publications officielles que pour la littérature grise.

2.2.2.1. Recherche électronique de publications officielles

- *Recherche initiale (étape 1)*

Cinq principales bases de données biomédicales ont été interrogées de façon systématique avec les équations de recherche retenues pour l'étude :

- Banque de Données de Santé Publique (BDSP)
- Medline
- Cochrane Library
- Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC)
- Research Gate

Pour cette dernière base de données, les investigateurs des études ont été contactés afin de récupérer leur publication lorsque nous l'avions retenue car des requêtes (*Request* en anglais) sont réalisables via le site en ligne de Research Gate, à condition de faire partie de la communauté Research Gate et d'avoir un compte en ligne actif.

La recherche documentaire issue de cette première interrogation des 5 bases de données et fondée sur une sélection des articles sur lecture du titre et/ou du résumé sera nommée « étape 1 » dans la suite de notre travail.

- *Recherche secondaire (étape 2)*

Les liens bibliographiques et références des articles retenus ont été explorés secondairement, et de façon systématique également. On parle de recherche dite « en boule de neige ». Elle visait à diminuer les biais de sélection ou de publication.

Dans le cadre de notre recherche électronique d'études publiées, Google scholar a été principalement utilisé pour récupérer le texte intégral des publications résultant des recherches initiales (sélectionnées sur titre et/ou abstract) ou secondaires (sélectionnées sur référencement bibliographique) sur les bases de données pré-citées, et dont le texte intégral n'était pas accessible directement sur la source de données en question.

- *Stratégies de recherche bibliographique*

Selon que la source de données bibliographiques interrogée était anglophone ou francophone, nous avons utilisé les mots-clés suivant :

- Stratégies de recherche en anglais (Tableau 17)

L'expression exacte relative à la chimiothérapie orale avait 2 traductions en anglais :

oral chemotherapy OR *oral drug administration.*

L'expression exacte relative au terme de « chimiothérapie » avait 5 traductions possibles en anglais :

chemotherapy OR *anticancer* OR *cytotoxic* OR *antineoplastic* OR *antineoplastic agent.*

L'expression exacte relative au terme de « cancer » avait 2 traductions possibles en anglais :

cancer OR *malignant tumor.*

L'expression exacte relative au terme de « prise en charge à domicile » avait 2 traductions possibles en anglais :

home-based care OR *ambulatory care.*

Aussi, nombreuses étaient les combinaisons de mots-clés anglais ayant donné lieu à une équation de recherche particulière pour l'interrogation de nos différentes sources de données. Voici à titre d'exemple certaines des équations de recherche utilisées :

- (*oral* OR *oral drug administration*) AND (*chemotherapy* OR *anti neoplastic agents* OR anticancer OR cytotoxic OR anti neoplastic) AND *cancer* AND *home-based care*

- (*oral* OR *oral drug administration*) AND (*chemotherapy* OR *anti neoplastic agents* OR *anticancer* OR *cytotoxic* OR *anti neoplastic*) AND *cancer* AND *ambulatory care*

Tableau 17 : Stratégies de recherche bibliographique pour les sources de données anglophones (Interprétation libre).

Facette 1 AND	Facette 2 AND	Facette 3 AND	Facette 4
Oral OR *Oral drug administration*	*Chemotherapy* OR *Anticancer* OR *Cytotoxic* OR *Antineoplastic* OR *Antineoplastic agent*	*Cancer* OR *Malignant tumor*	*Home-based care* OR *Ambulatory care*

- Stratégies de recherche en français (Tableau 18)

Les principales équations de recherche employées lors de l'interrogation en français des bases de données francophones (BDSP et EMC) étaient les suivantes :

- *chimiothérapie orale* ET *cancer* ET *soins à domicile*

- *chimiothérapie orale* ET *cancer* ET *soins ambulatoires*

-*chimiothérapie orale* ET *cancer* ET *prise en charge ambulatoire.*

Tableau 18 : Stratégies de recherche bibliographique pour les sources de données francophones (Interprétation libre).

Facette 1 ET	Facette 2 ET	Facette 3 ET	Facette 4
Chimiothérapie OU *anti-cancéreux*	*Orale* OU *Administration orale*	*Cancer* OU *Tumeurs malignes*	*Soins à domicile* OU *Soins ambulatoires* OU *Prise en charge ambulatoire*

Que les sources interrogées l'aient été en anglais ou en français, il ressort de nos stratégies de recherche que 4 principales facettes ont été recherchées correspondant au 4 dimensions de notre question d'intérêt (chimiothérapie/orale/cancer/à domicile), en étoffant la recherche avec des synonymes de ces mots dans chacune des facettes. Chaque terme a été recherché en tant que mot-clé et leurs termes indexés ont tous été explorés. Les termes à l'intérieur de chaque facette ont été combinés en utilisant l'opérateur bouléen « OU » (« OR » en anglais) ; l'opérateur bouléen « ET » (« AND » en anglais) a quant à lui été utilisé pour combiner les 4 facettes.

Lors de la recherche de la portée de notre sujet de thèse, en plus de ces 4 facettes, nous avions inclus une cinquième facette évoquant la dimension de la « médecine générale ». Aucun résultat pertinent ayant été obtenu, nous avons fait le choix délibéré d'exclure cette facette et de nous en tenir aux 4 précédemment détaillées afin d'augmenter l'étendue des données relatives à notre question d'intérêt de départ, à savoir la chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile.

Pour conclure, nous estimons avoir utilisé des équations de recherche ultra-sensibles qui cherchaient de façon exhaustive les études relatives à notre sujet de thèse.

2.2.2.2. Recherche électronique des études non publiées : la littérature grise

Une recherche électronique des études non publiées et cachées dans le « web profond » a été effectuée, plus communément appelé la « littérature grise ». Cette dernière nous a permis de localiser des références additionnelles qui ne sont normalement pas indexées dans les principales bases de données biomédicales telles que MEDLINE ou la COCHRANE LIBRARY. Pour sélectionner les articles issus de l'interrogation du web profond, les mots-clés constituant notre ou nos équation(s) de recherche devaient être retrouvés dans le texte intégral de l'article, son titre et/ou son abstract.

Nous avons consulté les sites suivants afin d'explorer les données du web profond :

a) *Les sites d'informations universitaires*

- Le Web of Science

Le Web of Science est un service d'information universitaire en ligne donnant accès à 7 bases de données bibliographiques scientifiques. L'interrogation de cette source de donnée s'est faite en anglais. Ainsi, les 2 équations de recherche utilisées étaient :

- « *oral chemotherapy* » AND « *cance*r » AND « *home-based care* »
- « *oral chemotherapy* » AND « *cance*r » AND « *ambulatory care* ».

Un filtre temporel a été utilisé lors de l'interrogation de ce service (publications comprises entre 2005 et 2015).

- Scieverse scopus

Scieverse scopus est une base de données transdisciplinaire lancée par l'éditeur scientifique *Elsevier* en 2004. L'interrogation de cette base de données s'est faite en anglais en utilisant les mêmes équations de recherche que pour l'interrogation de Web of Science. Trois filtres ont été employés :

-la date de publication : entre 2005 et 2015

-le type de publications : articles

-la thématique : science de la santé.

- Le système universitaire de documentation (SUDOC)

Le SUDOC est un catalogue collectif qui permet aux bibliothèques des universités françaises et d'autres établissements d'enseignement supérieur de recenser les documents en leur possession. L'équation de recherche utilisée (en français) était la suivante : « *chimiothérapie orale à domicile* ». Aucun filtre relatif à la période de publication des études ou aux types de publications souhaités n'était proposé dans ce catalogue électronique.

b) Les sites d'agences gouvernementales et des institutions sanitaires françaises

- La Haute Autorité de Santé (HAS) [8]

Le site de la HAS propose une interrogation fine de sa base de données en effectuant une recherche avancée, avec la possibilité d'utiliser des filtres de façon indépendante ou croisée. Deux filtres ont été employés :

-la date de publication : du 01/01/2005 au 15/08/2015

-les types de publications : les articles webzine (dans l'onglet « *Actualités et informations* »).

La HAS propose plusieurs types de publications, regroupées en 5 grands items *: Actualités et informations*, *Avis et évaluation*, *Documents patients*, *Recommandations et guide* et *Résultats de certification et médecins accrédités.* Notre travail de thèse est construit autour de la sélection de publications conçues sous forme d'études épidémiologiques. Aussi, le seul item de l'HAS incluant des articles dans sa stratégie de recherche électronique et pouvant de ce fait répondre à nos critères d'inclusion était l'item intitulé « *Articles et informations* », et plus particulièrement une sous-partie permettant la recherche des articles webzine. Un article webzine est un article publié dans un magazine diffusé par l'intermédiaire du réseau internet, et donc uniquement accessible en ligne.[9] Aucun filtre linguistique n'était proposé mais la HAS étant un organisme français, la recherche s'est automatiquement opérée en français, en utilisant l'équation de recherche « *chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile* ».

Pour consulter cette source de données, nous avons utilisé les différentes combinaisons de mots-clés des équations de recherche employées lors de l'interrogation des 2 bases de données biomédicales francophones (EMC et BDSP).

- Le Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes[10]

Ce site gouvernemental a été interrogé en langue française en se basant sur l'équation de recherche « *chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile* ». Aucun filtre n'était proposé.

- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)[11]

La même équation de recherche que celle utilisée pour le site ministériel a été employée. La recherche assistée de ce moteur de recherche n'a pas été utilisée car elle n'autorisait qu'une recherche spécifique sur un médicament ou un produit de santé donné ; or, les études cliniques axées sur une molécule donnée de chimiothérapie anti-cancéreuse étaient exclues de notre revue systématique (sauf les études de phase IV, cf. infra partie « Critères d'inclusion et de non-inclusion des études d'intérêt »).

c) Les sociétés savantes françaises dans le domaine de la cancérologie

Pour les 2 sites suivants, l'équation de recherche était identique (« *chimiothérapie orale à domicile* ») et ne contenait pas de mots-clés faisant référence à la pathologie cancéreuse puisqu'il s'agit de 2 sources de données centrées sur la discipline de la cancérologie.

- La Société Française du Cancer (SFC)

L'interrogation du site de la SFC n'offrait pas la possibilité d'avoir recours à des filtres éventuels.

- L'Institut National du Cancer (INCa)[12]

Deux filtres distincts ont été utilisés :

[8] http://www.has-sante.fr/portail/, consulté le 19/04/2016.
[9] http://www.web-libre.org/dossiers/webzine,7931.html, consulté le 19/04/2016.
[10] http://www.sante.gouv.fr, consulté le 19/04/2016.
[11] http://ansm.sante.fr/, consulté le 19/04/2016.
[12] http://www.e-cancer.fr/, consulté le 01/05/2016.

-la date de publication : du 01/01/2005 au 15/08/2015

-les types de publications : « *articles et dossiers thématiques* » et « *publications* ».

d) Open Grey[13]

Système pour l'information en littérature grise en Europe, Open Grey offre l'accès libre à 700 000 références bibliographiques de littérature grise papier produites en Europe via une plate-forme collaborative européenne. L'interrogation de cette source documentaire s'est faite en français avec l'équation de recherche suivante : « *chimiothérapie* » ET « *orale* » ET « *à domicile* ».

2.2.2.3. Recherche manuelle

Aucune recherche manuelle dans les références des articles ou dans des revues scientifiques n'avait été prévu *a priori* dans notre protocole de recherche.

2.2.3. Une sélection des articles sur des critères définis a priori

2.2.3.1. Critères d'inclusion et de non-inclusion des études d'intérêt

Les études sélectionnées répondaient tout d'abord aux critères PICO précédemment décomposés. Ainsi, les études devaient rendre compte des pratiques actuelles de la chimiothérapie orale à domicile à l'échelle internationale. Le phénomène étudié était donc vaste. Les études incluses pouvaient cibler soit les patients cancéreux, soit les professionnels de santé intervenant dans le parcours de soins des patients cancéreux sous chimiothérapie orale à domicile, au premier rang desquels le médecin généraliste (puisque l'analyse de leur implication constitue un des objectifs de notre travail de thèse), mais également les pharmaciens en tant que dispensateurs, les oncologues en tant que prescripteurs et les infirmiers en tant que techniciens du soin. Néanmoins, les études axées sur l'évaluation des pratiques de professionnels de santé qui sont trop éloignées de notre modèle de soins français ont été exclue (par exemple, une étude saoudienne (99) a été exclue car les enquêtes-pharmaciens évaluant le mode de fonctionnement des pharmacies d'Arabie Saoudite ne sont pas transposables à la population générale française).

Nous avons répertorié les différents critères d'inclusion et de non-inclusion des études qui ont guidé notre recrutement des publications de notre revue systématique.

a) *Critères d'inclusion des études*

Période de publication

Les recherches bibliographiques sur les sources de données ont concerné les études publiées ou non publiées de janvier 2005 au 15 août 2015, soit une analyse de la littérature portant sur près de 10 années.

Langues de publication

Nous avons limité notre recherche aux publications écrites en anglais ou en français. En effet, Griffiths suggère que dans les mini-revues, il n'est pas nécessaire d'inclure toutes les études publiées significatives et que l'auteur de celle-ci peut ne sélectionner que les articles écrits dans sa langue maternelle (100). Bien que notre revue systématique constitue une revue exhaustive et non pas une

[13] http://www.opengrey.eu, consulté le 02/05/2016.

mini-revue de la littérature, nous avons extrapolé l'assertion de Griffiths et l'avons appliqué à notre travail.

Type méthodologique des études

- Les études faisant intervenir au moins 2 centres étaient incluses (études multi-centres).
- Seules les études quantitatives ont été incluses.
- Parmi les études observationnelles, on distingue les études descriptives des études

analytiques. Au sein des études descriptives, seules les études transversales (de prévalence) et les études de cohorte descriptive (d'incidence) ont été incluses ; pour les études analytiques, seules les études de cohorte exposés-non exposés prospectives l'ont été.

- Parmi les études évaluatives, seuls les essais cliniques thérapeutiques de phase IV ont été

Inclus.

Classes pharmacologiques des spécialités anti-cancéreuses orales à l'étude

Nous avons inclus les études se référant aux molécules de chimiothérapie anti-cancéreuse cytotoxiques, ainsi qu'aux thérapies ciblées administrables per os, car ayant un profil de toxicité, certes distincts, mais relativement comparables.

Population à l'étude

La population pédiatrique ayant des protocoles de chimiothérapies orales spécifiques, nous avons fait le choix de nous focaliser sur les patients adultes âgés de plus de 18 ans dans un souci secondaire de généralisation des résultats.

b) *Critères de non inclusion des études*

Date de publication

Toutes les études sur notre sujet de recherche publiées avant 2005 ou après août 2015 n'ont pas été incluses.

Langues de publication

Les études publiées en une langue autre que la langue française ou anglaise ont été exclues.

Type méthodologique des études

- Parmi les études épidémiologiques évaluatives :

Les études expérimentales concernant une ou plusieurs traitement(s) anti-cancéreux donné(s) pour un ou plusieurs cancer(s) donné(s) n'ont pas été retenues car elles concernaient un domaine trop spécifique et n'apportaient pas une vision suffisamment globale sur l'état des lieux actuel de la chimiothérapie orale à domicile pour notre revue systématique de la littérature. Ainsi, les essais thérapeutiques sur un (ou des) médicament(s) donné(s) de phase I, II ou III ont été systématiquement exclus sur lecture du titre et/ou de l'abstract. Néanmoins, les essais de phase IV, c'est-à-dire ceux réalisés par les laboratoires pharmaceutiques une fois le médicament mis sur le marché, pouvaient être inclus après lecture du titre et/ou de l'abstract pour secondairement étudier leur éligibilité sur lecture du texte intégral ; car ils pouvaient avoir une valeur scientifique notable lorsqu'il s'agissait d'une nouvelle molécule orale apportant un bénéfice majeur et non négligeable au patient et dont l'effet bénéfique ne peut être observé que dans ces essais de grande envergure.

- Parmi les études épidémiologiques observationnelles descriptives, toutes les études de faible

niveau de preuve scientifique (niveau de preuve 4-Grade C selon les guidelines de la HAS (101)) ont été exclues, ce qui comprend :

-toutes les études qualitatives.

-dans les études descriptives, les rapports de cas ou de séries de cas.

-au sein des études analytiques, les études cas-témoins (rétrospectives) et les cohortes exposés-non exposés rétrospectives et ambispectives (encore appelées historico-prospectives).

Les études de faisabilité et les protocoles d'étude seuls n'étaient pas retenus. De la même manière, toutes les études rétrospectives ou analyses secondaires basées sur un recueil de données rétrospectives ainsi que les études qualitatives ont été exclus de l'analyse du fait de leur faible niveau de preuve scientifique selon la HAS (101).

Format de l'étude

Les études purement phamaco-économiques (notamment les études du rapport coût-efficacité) ont été systématiquement exclues.

Les posters d'abstract ou d'études présentés lors de conférences ou de congrès scientifiques ne seront pas inclus. Mais une recherche secondaire a été systématiquement réalisée pour déterminer si le poster à l'affiche en question a mené à la réalisation, et le cas échéant à la publication, d'une étude de grande envergure, sur l'une des 5 bases de données biomédicales sus-citées.

Classe pharmacologique des spécialités anti-cancéreuses orales à l'étude

Nous avons exclu les études concernant les corticoïdes, les immunomodulateurs (cytokines, interleukines, etc) et les hormonothérapies administrées par voie orale et à visée anti-cancéreuse du fait d'un profil de toxicité différent (souvent meilleur) comparativement aux chimiothérapies cytotoxiques et aux thérapies ciblées orales. Les traitements per os permettant de soulager les symptômes ou « soins de support » (par exemple, les analgésiques ou les anti-émétiques), n'étaient pas éligibles non plus.

La sélection des études en fonction de la classe pharmacologique des chimiothérapies orales à l'étude s'est heurtée à des considérations pratiques qu'il convient d'évoquer. En effet, de nombreux auteurs ne prenaient pas la peine de définir *a priori* leur signification de la chimiothérapie orale et les spécialités qu'ils y intégraient. Cela était particulièrement le cas dans les enquêtes menées auprès des oncologues prescripteurs ou des pharmaciens dispensateurs des agents oraux. Ainsi était laissée à la digression des professionnels de santé interrogés l'interprétation du termes « chimiothérapie anti-cancéreuse orale ». En fonction de ces enquêtes des pratiques, certains enquêtés n'avaient pas le réflexe d'y associer l'hormonothérapie, du fait notamment d'un meilleur profil de tolérance (102), alors qu'*a contrario*, d'autres les citent souvent (28). Ce constat permet de souligner 2 points : d'une part, l'absence de définition claire de la chimiothérapie orale dans le design de ces études nécessitait la lecture de son texte intégral et les études ayant inclus des agents oraux ne répondant pas à nos critères d'inclusion (souvent identifiés dans la sous-partie « Caractéristiques socio-démographiques des patients inclus » de la partie « Résultats ») étaient définitivement exclues de notre analyse ; d'autre part, il nous a rappelé l'importance de définir clairement et précisément notre propre question de recherche afin de faciliter notre travail d'aval de sélection des publications et ainsi contribuer à la validité méthodologique de notre revue systématique.

Population à l'étude

Les enfants et adolescents atteints de cancers étaient exclus car il s'agissait d'une population spécifique et complexe à analyser dont l'étude aurait été forcément influencée par divers facteurs extrinsèques, notamment l'implication des parents dans le traitement (en particulier dans les études axées sur l'observance thérapeutique).

2.2.3.2. Déroulement de la procédure de recrutement des études

Le recrutement des articles a été fait selon 2 étapes chronologiques de recherche. La première a consisté en l'interrogation des 5 bases de données avec les équations de recherche retenues préalablement détaillées, cette partie était intitulée « recherche initiale » ou « étape 1 ». Le second temps s'est basé sur la recherche d'articles supplémentaires à partir des références bibliographiques

de chacun des articles sélectionnés lors de la recherche initiale, cette partie sera nommée « recherche secondaire » ou « étape 2 » par la suite.

2.2.3.2.1. Etape 1 : Recrutement des articles lors de la recherche initiale sur les sources de données à partir des mots-clés

a) Phase 1 : Interrogation des sources de données à partir des équations de recherche retenues

Toutes nos sources de données précédemment listées, que ce soit les bases de données biomédicales référençant les publications officielles ou les données issues de la littérature grise, ont été interrogées à l'aide d'une ou plusieurs équation(s) de recherche définie(s) *a priori*. Pour certaines d'entre elles, des filtres de recherche ont pu être appliqués pour limiter les recherches par exemple à un certain type d'études ayant des critères méthodologiques précis conformément à nos critères d'inclusion ou à la langue de rédaction de ces articles ou encore à une période de publication donnée.

b) Phase 2 : Sélection des articles sur lecture du titre et/ou du résumé

Chacune des sources de données a été interrogée distinctement. La première sélection a été faite sur lecture du titre de la publication. Deux précisions concernant notre méthodologie de recrutement des articles à ce niveau doivent être faites.

Tout d'abord, pour être sélectionné, l'article devait aborder le thème de la chimiothérapie orale. Ainsi, il devait soit contenir l'expression exacte « *chimiothérapie orale* » (ou « *oral chemotherapy* » en anglais), ou bien, dans les cas où aucune de ses formulations n'étaient retrouvées, des termes ou une idée associée. Prenons à titre d'exemple l'article suivant pour illustrer nos propos: Górnaś M, Szczylik C. *Oral treatment of metastatic breast cancer with capecitabine: what influences the decision-making process?* Eur J Cancer Care. 1 janv 2010;19(1):131 6 (103). Cet article, issu de notre recherche initiale sur la base de données Cochrane, ne contenait pas dans son titre une des expressions exactes précédemment citée mais le terme de « capécitabine » y était mentionné ; cette molécule anti-cancéreuse étant un des traitements faisant partie des chimiothérapies orales et répondant également à notre définition initiale de la chimiothérapie orale retenue dans notre travail de thèse (s'agissant d'une chimiothérapie cytotoxique), cet article a tout de même été retenu sur lecture du titre.

Par ailleurs, l'expression exacte de « *soins à domicile* OU *soins ambulatoires* OU *prise en charge ambulatoire* » ou d'« *ambulatory care* OR *home-based care* » selon que la recherche se faisait en français ou en anglais, n'était pas considérée comme devant être nécessairement et obligatoirement présente dans le titre et/ou l'abstract d'un article donné à ce stade-là de notre recherche documentaire. En effet, nous avons considéré que le caractère « *à domicile* » de la chimiothérapie orale constitué une sous-catégorie de ce vaste champ médical. Ainsi, pour éviter au maximum les biais de sélection sur lecture du titre et/ou de l'abstract, nous avons volontairement inclus toutes les études mentionnant le champ de la chimiothérapie orale, y compris celles ne spécifiant pas clairement dans leur titre ou leur abstract si elles se limitaient ou non à un caractère ambulatoire uniquement ; la sélection de ces études a alors été faite sur lecture du texte intégral. Ce choix délibéré a été également motivé par le fait que nous nous sommes rendu compte au cours de notre travail préliminaire de recherche de la portée de notre sujet de recherche, que le termes d'« *ambulatoire* » ou « *ambulatory* » n'était pas systématiquement et clairement défini par les auteurs, du moins dans leur inconscient, comme des soins réalisés au domicile du patient. En effet, pour un certain nombre d'entre eux, ce mot faisait référence aux soins réalisés en milieu hospitalier en hôpital de jour dans les services d'oncologie, dans le cadre d'une prise en charge considérée comme ambulatoire par ailleurs.

La lecture de l'abstract n'était pas systématique à ce stade préliminaire de notre recherche. Le recours à l'abstract ne se faisait qu'en cas de doute sur la sélection d'une publication sur la lecture seule du titre. A noter que certaines publications étaient référencées sur les bases de données sans abstract associé. Dans ce cas particulier, la sélection initiale (ou l'exclusion) de celles-ci se faisait bien

évidemment sur la seule lecture du titre.

c) Phase 3 : Phase de dédoublonnage

L'élimination des doublons, ou dédoublonnage, a été faite manuellement sur lecture du titre lorsque 2 articles identiques entre 2 bases de données distinctes étaient sélectionnés.

d) Phase 4 : Sélection des articles sur lecture du texte intégral

Après dédoublonnage, les articles restant ont fait l'objet d'une lecture de leur texte intégral. Les articles ne répondant pas aux critères d'inclusion et de non-inclusion préalablement listés dans notre travail de thèse ont été exclus de l'analyse.

2.2.3.2.2. Etape 2 : Recrutement des articles lors de la recherche secondaire sur référencements bibliographiques des articles inclus à l'étape 1

a) Phase 1 : Sélection des articles sur référencements bibliographiques

A partir des articles inclus issus de la recherche initiale sur les 5 bases de données ou dans le web profond, une recherche d'articles basée sur la lecture des titres des articles cités en référencements bibliographiques dans chacun d'entre eux a été effectuée. Cette analyse complémentaire avait pour but de limiter les biais potentiels de sélection (ou plutôt de non-sélection). En effet, il est possible que certains articles issus de la recherche princeps n'aient pas été sélectionnés par inadvertance étant donné que la sélection était opérée par un seul investigateur.

b) Phase 2 : Phase de dédoublonnage

Les articles en doublon, aussi bien avec des articles issus de la recherche initiale sur une des 5 bases de données interrogées, que ceux issus de la recherche secondaire sur référencements bibliographiques, ont bien évidemment été exclus de l'analyse finale.

c) Phase 3 : Sélection des articles sur lecture du résumé +/- du texte intégral

La sélection des articles retenus après dédoublonnage se faisait initialement et prioritairement sur lecture de l'abstract à la lumière des critères d'inclusion et de non inclusion de notre travail de recherche. Au moindre doute lors de la lecture du résumé, la lecture du texte intégral permettait de trancher quant à l'inclusion ou non de l'article.

Si des articles étaient inclus pour l'analyse finale à ce stade de la recherche, le même travail de référencements bibliographiques était réalisé (comme lors de l'étape 1). Cette recherche a été répétée jusqu'à ce qu'aucun des articles issus du référencement bibliographique ne soit inclus dans l'analyse définitive.

2.2.4. Evaluation de la méthodologie des études

L'évaluation de la méthodologie des études d'intérêt de notre revue systématique se compose de 2 parties : l'extraction des données et l'évaluation du risque de biais. Pour être reproductible, l'évaluation de la méthodologie des études de notre revue systématique a été faite par 2 lecteurs indépen-

dants aussi bien lors de l'extraction des données que de l'évaluation du risque de biais. En cas de désaccord pour l'extraction des données ou l'évaluation du risque de biais, un consensus a été recherché.

2.2.4.1. Extraction des données

L'extraction des données de nos études retenues a concerné les points suivants :

1. le titre de l'étude

2. le nom des auteurs/date de publication/la revue de publication/le pays où l'étude a été réalisée/base de données de recrutement

3. la définition de la chimiothérapie orale et la (les) molécule(s) anti-cancéreuse(s) orale(s) à l'étude

4. le type méthodologique de l'étude

5. la ou les échelle(s) d'évaluation de l'étude, son niveau de preuve scientifique et sa gradation selon les guidelines de la HAS

6. l'(les) objectif(s) de l'étude

7. la période de recrutement et de suivi des patients (durée de l'étude)

8. les caractéristiques de la population à l'étude avec identification des critères d'éligibilité

9. la méthode de mesures et les mesures (critère principal d'évaluation et critères secondaires le cas échéant)

10. les principaux résultats sur le critère principal, et sur le(s) critère(s) secondaire(s) le cas échéant

11. la ou les conclusion(s).

Cette grille d'extraction standardisée a été réalisée pour les besoins de notre étude sous forme de 11 points de contrôle à identifier et extraire de chacune des études incluses dans la revue systématique.

Concernant l'item consacré à l'évaluation de la qualité méthodologique des études incluses afin d'en évaluer la validité interne et externe ainsi que la pertinence clinique (item 5), 4 échelles d'évaluation validées ont été retenues :

-l'échelle STROBE (Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology) pour l'évaluation des études observationnelles (Annexe 13) (104).
-l'échelle de Newcastle-Ottawa (NCO) (Annexes 14 et 15) pour l'évaluation des études observationnelles non-randomisées (105).
-l'échelle CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials) pour l'évaluation des essais contrôlés randomisés (Annexe 16) (106).
- le niveau de preuve scientifique et la gradation des recommandations de bonne pratique publiés par la HAS en avril 2013 (Annexe 17) (101) ont constitué notre troisième échelle d'évaluation, commune aux 2 types d'études (observationnelles et interventionnelles) ce qui a autorisé une analyse méthodologique comparative plus aisée.

L'échelle STROBE est une grille d'évaluation prévue pour rapporter les 3 principales études observationnelles (suivi de cohorte, études cas-témoins, études transversales) à l'aide d'un guide dans la lecture ou l'écriture de ces études. L'échelle CONSORT quant à elle permet d'évaluer les études contrôlées randomisées. Ces 2 échelles sont validées par l'OMS, sans néanmoins se positionner comme un gold-standard dans l'évaluation des études concernées. Elle se résume en une liste de contrôle concernant différents points méthodologiques de 22 et 25 points, respectivement pour l'échelle

STROBE et l'échelle CONSORT. Une traduction française originale de la liste de contrôle existe pour chacune de ces 2 grilles d'évaluation (104) (106).

La qualité méthodologique des études observationnelles a été également évaluée à l'aide de l'échelle de Newcasle-Ottawa pour une évaluation double et comparative, limitant ainsi les risques de biais de mesure. Il s'agit d'un outil de mesure validé et reconnu dans l'évaluation de la qualité des études non-randomisées, comprenant les études cas-témoins et les études de cohorte, inclusent dans des revues systématiques de la littérature et/ou des méta-analyses (107). Il permet de comparer objectivement la qualité de ces études observationnelles lors de l'interprétation des résultats de celles-ci à l'aide d'un instrument de mesure adapté, facile d'emploi et d'interprétation puisque fondé sur un système évaluatif visuel. En effet, un « système d'étoile » a été mis en place dans lequel chaque étude est jugée selon 3 grands axes : la sélection de la population étudiée (exposés/non exposés dans les études de cohorte, cas/témoins dans les études cas-témoins), la comparabilité des 2 groupes ; et l'évaluation de l'exposition ou le résultat principal respectivement pour les études cas-témoins ou de cohorte. Cette échelle comprend un maximum de 9 points attribuables.

Chacune des études incluses dans notre revue systématique a été évaluée à l'aide d'une de ces grilles, dont les scores sont détaillés dans la partie « Résultats » et analysés dans la partie « Discussion » de notre travail.

2.2.4.2. Evaluation du risque de biais

L'analyse critique doit pouvoir éliminer la possibilité de l'existence de biais pour chaque étude retenue à partir des données extraites. Les situations propices à l'apparition des différents biais sont à rechercher, soit au niveau d'un défaut méthodologique, soit au niveau d'un défaut de réalisation. On parle de biais quand la différence observée entre les 2 groupes à la fin de l'étude est due à un autre facteur que l'intervention ou l'exposition étudiée.

Pour évaluer le risque de biais, nous nous sommes inspiré de l'outil « *Risk of bias Tool* »[14] de la Collaboration Cochrane. 7 types de biais d'intérêt différents ont été évalués dans les études retenues dans notre revue systématique que nous avons décomposé en 3 grades catégories de biais :

-les biais de sélection (2)

Le biais de sélection survient lors de la constitution de l'échantillon, qui va se retrouver non représentatif de la population cible pour des facteurs liés au problème étudié. Les 2 groupes de l'essai n'étant pas comparables, une différence entre les 2 groupes peut alors apparaître en dehors de tout effet traitement. La randomisation a pour but d'éviter le biais de sélection en créant, en moyenne, deux groupes comparables. Quatre sous-types de biais de sélection ont été évalués : les biais liés à l'absence ou au défaut d'insu, les biais liés à l'absence d'allocation aléatoire, les biais liés à l'absence de groupe contrôle et les biais d'attrition (lorsque tous les patients randomisés ne sont pas analysés).

-les biais de mesure ou d'information ou de classement[15]

C'est une erreur systématique commise dans la définition ou la mesure de l'exposition (ou facteur de risque) ou de la maladie (ou état de santé). Comme sous-catégorie de biais de mesure, nous avons évalué les biais liés à la subjectivité de l'enquêté (comme les biais déclaratifs liés à la mémorisation, les biais de minimisation, etc).

---

[14] http://handbook.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_a_the_cochrane_collaborations_tool_for_assessing.htm, consulté le 10/05/2016.

[15] http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/textelong/texte1.htm, consulté le 05/05/2016.

-les biais de confusion[16]

Le biais de confusion est le biais provoqué par l'absence de prise en considération des facteurs de confusion, c'est-à-dire des facteurs interagissant avec le facteur de risque étudié dans l'analyse du lien entre ce facteur et la maladie. Pour l'éviter, l'essai doit être comparatif et doit comporter un groupe contrôle contemporain utilisé comme référence.

Les autres sources de biais potentiels n'entrant pas dans l'une des 6 catégories détaillées précédemment (4 sous-types de biais de sélection, 1 sous-type de bias de mesure et les bias de confusion) constituaient notre septième critère d'intérêt.

3. RESULTATS

3.1. Période de recrutement

L'interrogation des sources a été faite mensuellement sur 6 mois de mars à août 2015, permettant de ce fait une actualisation et une mise à jour régulière des études sélectionnées.

3.2. Sélection des études pertinentes de notre revue systématique

3.2.1. Recherche électronique sur les 5 bases de données biomédicales identifiées

Les recherches ont été faites via internet sur des ressources documentaires disponibles en ligne. Les 5 bases de données interrogées étaient MEDLINE, COCHRANE LIBRARY, RESEARCH GATE, BDSP et l'EMC. Ce travail s'est fait en 2 temps. La première étape (étape 1) ciblait le recrutement des articles à partir des équations de recherche préalablement définies, la seconde étape (étape 2) le recrutement des articles sur référencements bibliographiques.

3.2.1.1. Résultats de l'étape 1 : Recrutement des articles à partir des équations de recherche (recherche initiale)

a) Phase 1 : Interrogation des 5 bases de données à partir des mots clés retenus et sélection initiale des articles

Selon les 5 bases de données qui ont été interrogées de façon systématique, la recherche initiale a donné les résultats suivants :

-pour MEDLINE : 140 résultats

-pour COCHRANE LIBRARY : 454 résultats

-pour RESEARCH GATE : plus de 10000 publications

[16] http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/textelong/texte1.htm, consulté le 05/05/2016.

-pour BDSP : 11 résultats

-pour l'EMC : 81 résultats. .

Pour information, Research Gate est un site de réseautage social destinés à tous les chercheurs et à l'ensemble de la communauté scientifique internationale (plus de 5 millions à travers le monde), toutes disciplines confondues. Ces derniers déposent des articles sur requête individuelle d'un de leur confrère scientifique. Ces particularités de cette base de données (absence de spécificité disciplinaire et importance numérique des membres) expliquent probablement le nombre extrêmement élevé d'articles issus de la recherche de départ sur mots-clés (plus de 10000 publications).

b) Phase 2 : Sélection des articles sur lecture du titre et/ou du résumé

102 articles ont été sélectionnés sur lecture du titre et/ ou de l'abstract (avant dédoublonnage). Leur répartition selon les 5 bases de données était la suivante :

-MEDLINE (PubMed) :32 articles

-COCHRANE: 44 articles

-RESEARCH GATE: 31 articles

-BDSP : 3 articles

-EMC : 2 articles.

c) Phase 3: Phase de dédoublonnage

14 doublons ont été éliminés :

-4 doublons suite à la recherche sur MEDLINE

-4 doublons suite à la recherche sur COCHRANE LIBRARY

-6 doublons suite à la recherche sur RESEARCH GATE.

Aucun doublon n'a été mis en évidence lors de la recherche documentaire sur la BDSP ou l'EMC.

Après dédoublonnage, il a donc été retenu 88 articles :

-28 articles dans MEDLINE

-40 articles dans COCHRANE LIBRARY

-15 articles dans RESEARCH GATE

-3 articles dans la BDSP

-2 articles dans l'EMC.

d) Phase 4 : Sélection des articles sur lecture du texte intégral

Le texte intégral de chacun des 88 articles retenus a été lu. Les articles ne répondant pas aux critères d'inclusion et de non-inclusion préalablement listés dans notre travail de thèse ont été exclus de l'analyse. Ainsi, 84 articles ont été exclus et 4 ont été inclus dans l'analyse finale.

- 1 article est issue de la recherche sur MEDLINE

-Bordonaro S, Tralongo P, Romano F, Lanteri E, Indorato R, Butera A, et al. *Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy*. Patient Prefer Adherence. juin 2014;917.

- 3 articles sont issus de la recherche sur COCHRANE LIBRARY

-Bourmaud A, Pacaut C, Melis A, Tinquaut F, Magné N, Merrouche Y, et al. *Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey.* Ann Oncol. 2 janv 2014;25(2):500 4.

-Spoelstra SL, Given BA, Given CW, Grant M, Sikorskii A, You M, et al. *An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study.* Cancer Nurs. févr 2013;36(1):18 28.

-Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. *A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer*. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. févr 2006;17(2):239 45.

Au total, 4 articles ont été finalement inclus suite à la recherche initiale (étape 1) effectuée sur les 5 bases de données (par ordre d'année de parution) :

-Bordonaro S, Tralongo P, Romano F, Lanteri E, Indorato R, Butera A, et al. *Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy.* Patient Prefer Adherence. Juin 2014 ;917.

-Bourmaud A, Pacaut C, Melis A, Tinquaut F, Magné N, Merrouche Y, et al. *Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey.* Ann Oncol. 2 janv 2014;25(2):500 4.

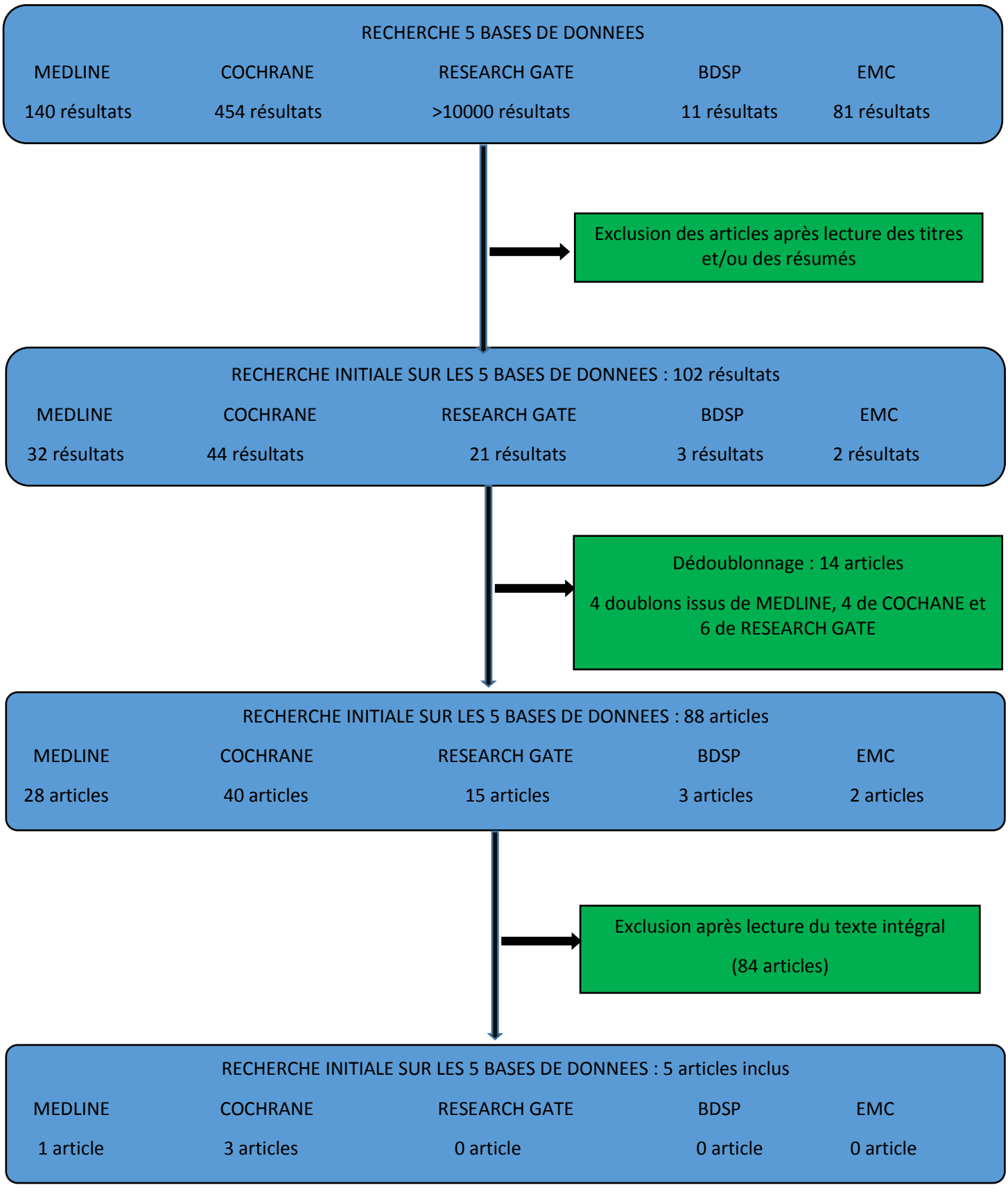
-Spoelstra SL, Given BA, Given CW, Grant M, Sikorskii A, You M, et al. *An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study.* Cancer Nurs. févr 2013;36(1):18 28.

-Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. *A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer.* Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. févr 2006;17(2):239 45.

e) Diagramme de flux

La figure 11 résume les résultats précédents et représente le diagramme de flux d'informations lors de notre recherche initiale (étape 1) effectuée sur les 5 bases de données biomédicales.

Figure 11 : Diagramme de flux des données issues de la recherche initiale (étape 1) sur les 5 bases de données biomédicales.



3.2.1.2. Résultats de l'étape 2 : recrutement de articles sur référencements bibliographiques (recherche secondaire)

a) Phase 1 : Sélection des articles sur référencements bibliographiques

Le référencement des données bibliographiques issus des 88 articles inclus lors de l'étape 1 de recherche initiale a donné 148 résultats (avant dédoublonnage) :

-50 articles étaient issus de la recherche sur MEDLINE

-36 articles étaient issus de la recherche sur COCHRANE LIBRARY

-60 articles étaient issus de la recherche sur RESEARCH GATE

-2 articles étaient issues de la recherche sur l'EMC.

Aucun article n'a été retenu lors de l'analyse de la base de données BDSP.

b) Phase 2: Phase de dédoublonnage

73 doublons ont été éliminés à ce stade de l'analyse :

-12 doublons étaient issus de MEDLINE

-28 doublons étaient issus de COCHRANE LIBRARY

-31 doublons étaient issus de RESEARCH GATE

-2 doublons étaient issus de l'EMC.

Aucun doublon n'a été mis en évidence lors de la recherche sur BDSP.

Ainsi, après élimination des doublons, 75 articles ont été sélectionnés pour lecture de leur résumé et/ou de leur texte intégral :

-38 articles étaient issus de la recherche sur MEDLINE

-8 articles étaient issus de la recherche sur COCHRANE LIBRARY

-29 articles étaient issus de la recherche sur RESEARCH GATE.

Aucun article issu de la recherche secondaire sur BDSP et EMC n'a été sélectionné.

c) Phase 3 : Sélection des articles sur lecture du texte intégral

Au total, 75 articles ont été sélectionnés après dédoublonnage pour lecture du résumé et/ou du texte intégral. La sélection des 75 articles se faisait initialement sur lecture de l'abstract à la lumière des critères d'inclusion et de non-inclusion de notre travail de recherche. Au moindre doute lors de la lecture du résumé, la lecture du texte intégral permettait de trancher quant à l'inclusion ou non de l'article. Ainsi, 72 articles ont été exclus et 3 ont été inclus :

- 2 articles étaient issus de la recherche sur MEDLINE

-Macintosh P w., Pond G r., Pond B j., Leung V, Siu L l. *A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes.* Eur J Cancer Care. 1 juill 2007;16(4):380 6.

-Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, et al. *Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer*. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. Nov 2006 ;42(16) :2738 43.

- 1 article était issu de la recherche sur RESEARCH GATE

-Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. *Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care.* Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. juill 2011;19(7):1009 18.

A noter qu'une ultime recherche sur référencements bibliographiques a été également réalisée à partir de la bibliographie des 3 articles précédemment cités, mais aucun article n'a été retenu.

Au total, 3 articles issus de la recherche secondaire sur les bases de données ont donc été inclus dans l'analyse finale. Il s'agit des articles suivants (par ordre de parution) :

-Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. *Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care.* Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. juill 2011;19(7):1009 18.

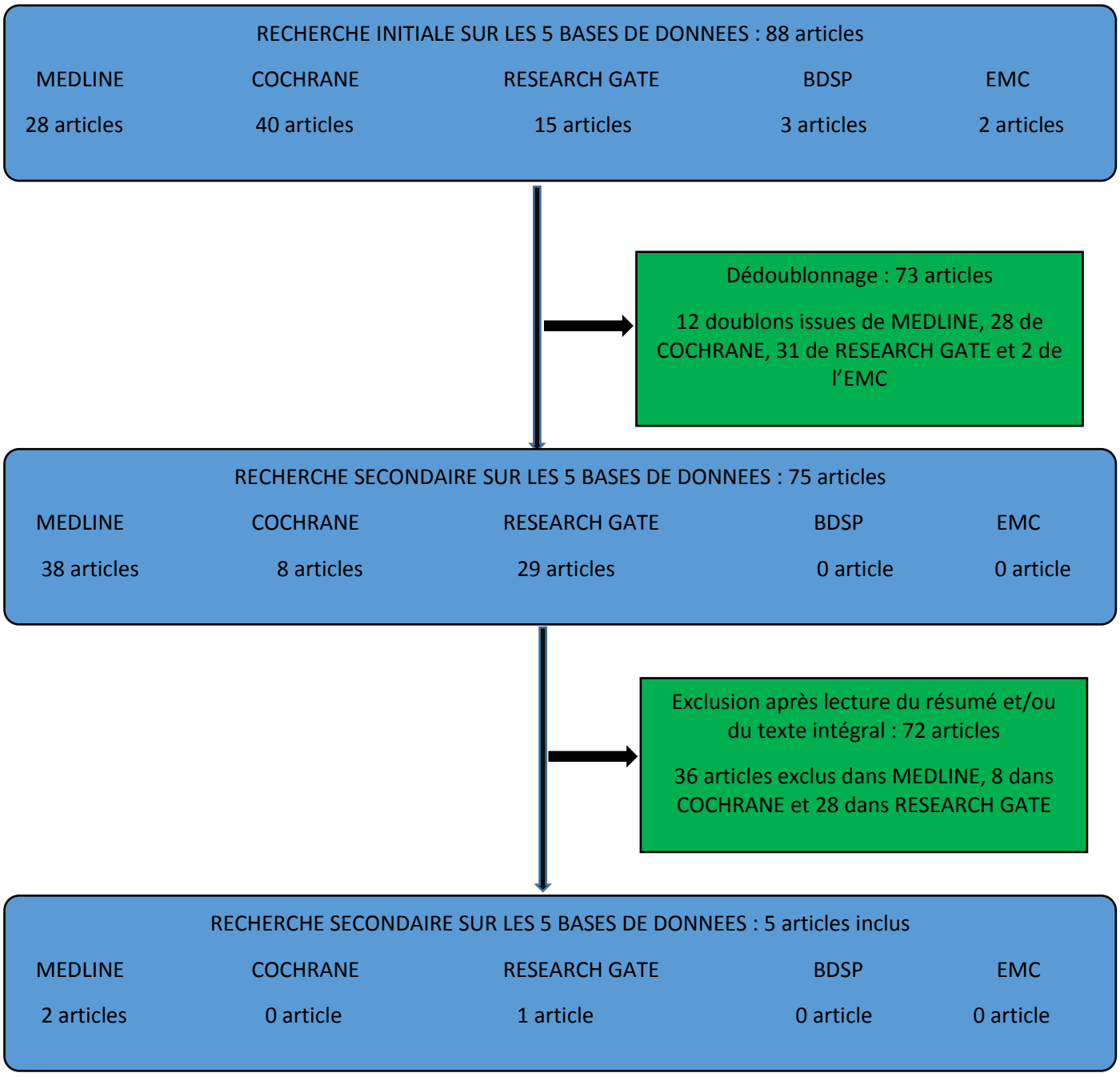
-Macintosh P w., Pond G r., Pond B j., Leung V, Siu L l. *A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes.* Eur J Cancer Care. 1 juill 2007;16(4):380 6.

-Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, et al. *Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer.* Eur J Cancer Oxf Engl 1990. Nov 2006 ;42(16) :2738 43.

d) Diagramme de flux

La figure 12 résume les données précédentes sous la forme d'un diagramme de flux dédié aux résultats issus de la recherche secondaire des articles (sur référencements bibliographiques).

Figure 12 : Diagramme de flux des données issues de la recherche secondaire (étape 2) sur les 5 bases de données.



3.2.1.3. Résultats issus de l'interrogation du web profond

Aucune étude pertinente n'a été retenue suite à l'interrogation rigoureuse des données cachées dans le web profond. Le détail des exclusions est fourni ci-après en fonction des sources de données que nous avons interrogé.

a) Pour les sites d'informations universitaires

- Le Web of Science

2 résultats ont été obtenus mais ils ne répondaient pas aux critères d'éligibilité de notre revue systématique.

- Scieverse scopus

12 résultats ont été obtenus, dont aucun ne sera retenu car :

-9 publications étaient des doublons avec des articles préalablement inclus ou non dans notre travail de thèse, qui avaient donc préalablement étaient mis en évidence par nos 5 principales bases de données de recherche électronique.

-1 article était rédigé en italien (ne respectant donc pas un de nos critères linguistiques pour son éligibilité).

-1 article ne correspondait pas à notre sujet de recherche.

-1 étude était monocentrique (ce qui constituait un critère méthodologique de non-inclusion dans notre revue).

- Le système universitaire de documentation (SUDOC)

2 résultats, tous publiés entre 2005 et août 2015, sont sortis de notre recherche. Il s'agissait en réalité d'une seule et même thèse, une publiée dans sa version électronique et l'autre dans sa version imprimable ; elle n'a donc pas été incluse dans notre travail.

b) Pour les sites d'agences gouvernementales et des institutions sanitaires françaises

- La Haute Autorité de Santé (HAS)

248 résultats ont été obtenus, mais aucun ne sera retenu car ils ne correspondaient pas à des publications scientifiques sous forme d'étude :

-34 étaient des *Recommandations et/ou Guides*

-32 étaient des *Avis et Evaluations*

-13 des *Documents patients*

-7 des *Actualités et information*

-162 des *Résultats de certification et Médecins accrédités*

- Le Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes

4 résultats ont été obtenus, mais aucun retenu car il s'agissait de publications scientifiques qui ne correspondaient pas à des articles (guides de recommandation, fiches patients ou fiches professionnels de santé).

- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

41 résultats ont été obtenus. Aucun d'eux n'a été retenu pour notre travail de recherche car aucune des publications de l'ANSM n'était sous le format d'une étude épidémiologique. Il s'agissait principalement de bulletins d'information, de posters scientifiques, de rapports et de synthèses.

c) Pour les sociétés savantes françaises dans le domaine de la cancérologie

- La Société Française du Cancer (SFC)

Aucun résultat n'a été obtenu avec nos équations de recherche.

- L'Institut National du Cancer (INCa)

8 résultats sont ressortis de notre interrogation du site en ligne de l'INCa, mais aucun ne correspondait à une publication sous forme d'étude.

d) Pour Open Grey

7 résultats ont été obtenus respectant la période de publication requise pour l'inclusion des études dans notre travail scientifique ; il s'agissait de 7 travaux de thèse publiés entre 2008 et 2013, qui n'ont donc pas été retenus car ne correspondant pas à une publication scientifique sous forme d'étude.

3.3. Evaluation de la méthodologie des études retenues

3.3.1. Extraction des données

Sept études ont finalement été sélectionnées et analysées afin de répondre à notre question de recherche de départ. Toutes les études incluses dans ce travail de recherche étaient quantitatives et multicentriques, donc ces caractéristiques méthodologiques n'ont pas été reprécisées dans le tableau descriptif comparatif ci-dessous. Le seuil de significativité statistique retenu par les auteurs pour les résultats principaux était fixé à 5%.

Par ordre de parution, de l'étude la plus récente à la plus ancienne :

- Etude 1: Bordonaro S, Tralongo P, Romano F, Lanteri E, Indorato R, Butera A, et al. *Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy.* Patient Prefer Adherence. Juin 2014 ;917.

- Etude 2 : Bourmaud A, Pacaut C, Melis A, Tinquaut F, Magné N, Merrouche Y, et al. *Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey.* Ann Oncol. 2 janv 2014;25(2):500 4.

- Etude 3: Spoelstra SL, Given BA, Given CW, Grant M, Sikorskii A, You M, et al. *An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study.* Cancer Nurs. févr 2013;36(1):18 28.

- Etude 4: Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. *Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care*. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. juill 2011;19(7):1009 18.

- Etude 5: Partridge AH, Archer L, Kornblith AB, Gralow J, Grenier D, Perez E, et al. *Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: adherence companion study 60104.* J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2010;28(14):2418 22.

- Etude 6: Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, et

al. *Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer.* Eur J Cancer of Engl 1990. Nov 2006;42(16):2738 43.

- Etude 7: Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. *A randomised cross-over trial comparing*

patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. févr 2006;17(2):239 45.

Nous avons extrait les données suivantes pour chacune des 7 études incluses :

-le titre

-le nom des auteurs

-la date de publication

-la revue de publication

-le pays où l'étude a été réalisée

-la définition de la chimiothérapie orale

-la ou les molécule(s) de chimiothérapie anti-cancéreuse(s) orale(s) à l'étude

-la type méthodologique de l'étude

-la ou les échelle(s) d'évaluation et niveau de preuve scientifique/grade selon la HAS

-l'(les) hypothèse(s) et postulat(s) de départ

-l'(les) objectif(s) de l'étude

-la période de recrutement/durée de l'étude

-les caractéristiques de la population à l'étude avec extraction des critères d'éligibilité

-la méthode de mesures et les mesures (critère principal d'évaluation et critère(s) secondaire(s) le cas échéant)

-les principaux résultats sur le critère principal et éventuellement le(s) critère(s) secondaire(s) d'évaluation

-la ou les conclusion(s).

3.3.1.1. Lecture analytique de l'étude n°1: « *Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy* » de Bordonaro et al.

<u>Généralités introductives</u>

Auteurs, année, revue et lieu de publication, base de données de recrutement

L'étude italienne intitulée « *Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy* » (108) a été publiée en juin 2014 dans la revue Patient preference and adherence par les 9 auteurs suivant : Bordonaro S., Romano F., Lanteri E., Cappuccio F., Indorato R., Butera A., D'Angelo A., Ferraù F. et Tralongo P.

Cette étude est issue de notre recherche bibliographique initiale (étape 1) sur la base de données MEDLINE.

Echelles d'évaluation

-Echelle STROBE : score 20/22

-Echelle Newcastle-Ottawa : S****C*R* soit 6*/9

-Niveau 2 - grade B selon les guidelines de la HAS.

Molécule(s) de chimiothérapie orale étudiée(s) et sa définition donnée par les auteurs, le cas échéant

Toutes les molécules de chimiothérapie orale pouvaient être incluses dans l'étude. Aucune définition claire de celle-ci n'a par ailleurs été fournie par les auteurs.

Rationnel de l'étude

Le cancer est un fardeau mondial. L'avènement de la chimiothérapie orale a eu un impact notable sur plusieurs aspects de la gestion des patients cancéreux, incluant le taux de survie, les coûts de santé et la qualité de vie associée à la santé (109) (110). Si leurs bénéfices sont indéniables, les formulations orales posent la problématique de l'observance des patients, puisque ces derniers sont désormais responsables de l'administration de leur traitement. La non-observance est par ailleurs connue pour être associée à un recours plus fréquent aux ressources du système de soins associé à des coûts de santé plus élevés (111). Enfin, la promotion des programmes de soins à domicile a démontré pouvoir offrir des bénéfices cliniques variés et des réductions de coûts de santé (63).

Hypothèse(s) et postulat(s)

L'hypothèse avancée par les auteurs était qu'une intervention éducative sous forme de programmes de soins à domicile aurait un impact positif chez les patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale, en termes de qualité de vie, d'observance, de satisfaction des patients et de recours au système de soins.

Objectif(s) de l'étude

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact d'un programme de traitement du cancer structuré, actif et à domicile, sur la qualité de vie, l'utilisation du système de soins, l'observance et la satisfaction des patients chez des patients cancéreux traités par chimiothérapie orale

Méthodes

Lieu de l'étude

Cette étude multicentrique a été réalisée dans 3 CAC siciliens de référence.

Période de recrutement

L'étude a été conduite d'avril 2012 à février 2013.

Période de suivi

Les patients étaient suivis sur 6 mois.

Type méthodologique de l'étude

Il s'agit d'une étude interventionnelle sur une cohorte homogène réalisée en soins courants au sens strict du terme. En effet, l'ensemble des patients ont bénéficié d'un programme éducatif de soins actifs à domicile intitulé « *Active Home Care* » sans pour autant que leur participation à l'étude n'ait

entravé leur prise en charge. On parle donc d'étude en soins courants[17]. Néanmoins, les auteurs de cette publication estime qu'il s'agit d'une étude d'observation avant tout (d'autant plus qu'aucune randomisation (toujours susceptible d'interférer avec la prise en charge) n'a été réalisée, ce qui souligne toute la difficulté de classer les études en soins courants qui en réalité sont à la frontière entre l'observationnel et l'interventionnel. L'étude a par ailleurs été approuvée par le comité d'éthique local.

Critères d'inclusion et de non-inclusion de la population étudiée

Les patients inclus étaient des adultes ayant au moins une molécule de chimiothérapie orale dans leur plan de traitement et ayant un antécédent de chimiothérapie intra-veineuse dans leur parcours de soins. Bien qu'aucune précision n'ait été délivrée par les auteurs concernant la nature de la pathologie cancéreuse des patients inclus, on suppose que toutes les typologies de cancer étaient éligibles.

Méthode de sélection de la population étudiée

La participation à l'étude a été proposée à tous les patients bénéficiant d'au moins un traitement oral de chimiothérapie anti-cancéreuse dans leur schéma thérapeutique au cours des consultations externes dans chacun des 3 centres de cancérologie participant. On suppose que le recrutement a été fait par les oncologues prescripteurs (aucune donnée à ce sujet n'a été retrouvée dans l'article).

Mesures et méthodes de mesure

1.Auto-report de tout recours non programmé des patients aux soins primaires, de toutes admissions dans un service d'urgences ou de toutes hospitalisations.

2.Évaluation de la qualité de vie des patients au début de l'étude et à 3 mois ou après 2 cycles de chimiothérapie avec la version 3.0 du questionnaire EORTC QLQ-30[18] (échelles fonctionnelles, échelle de qualité de vie, évaluation individuelle de la sévérité de symptômes).

3.Evaluation de l'acceptabilité de la chimiothérapie orale par les patients via un auto-questionnaire identifiant l'observance thérapeutique et le degré de satisfaction à cette voie d'administration comparativement à la voie intra-veineuse.

4.Estimation de l'impact clinique, social et économique du programme de soins à domicile via un questionnaire réalisé au début de l'étude et à 6 mois (évaluation de la satisfaction globale des patients et des soignants, de la typologie des symptômes associés au cancer, des effets secondaires liés au traitement, du stress psychologique et du recours aux ressources du système de soins).

Description de l'intervention

L'intervention a consisté en la mise en place du projet « *Active Home Care* », implémenté dans chacun des 3 centres participant. C'est un programme de prise en charge à domicile du cancer avec un suivi complet des patients comprenant :

-des visites à domicile hebdomadaires programmées avec une infirmière entraînée qui délivre la chimiothérapie à domicile, vérifie l'observance des patients et la toxicité des traitements.

-des visites à domicile bi-hebdomadaires de l'oncologue pour évaluer cliniquement les patients et modifier la posologie de la chimiothérapie orale en accord avec la toxicité éventuellement constatée lors du cycle de chimiothérapie précédent.

-un numéro de téléphone disponible 24h/24, 7j /7 pour les appels d'urgence délivré aux patients.

[17] Une définition précise et complète de ce type d'étude sera proposée dans la partie « Discussion » de notre travail de thèse.

[18] European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30, version 3.0

Résultats principaux

Population étudiée

62 patients ont été inclus dans l'étude, dont 56% étaient âgés de plus de 70 ans.

Impact sur la qualité de vie

Une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la qualité de vie des 56 patients cancéreux sous chimiothérapie orale inclus grâce au projet de Soins Actifs à Domicile et ayant répondu au questionnaire EORTC- QLQ30 a été mise en évidence par cette étude.

En effet, on constate une amélioration statistiquement significative ($p<0,05$) par rapport à baseline des sous-scores de l'échelle fonctionnelle physique et de la sévérité de certains symptômes associés au cancer et/ou à son traitement, par ordre croissant d'impact positif : anorexie, constipation et asthénie, nausée et/ou vomissements, insomnie, dyspnée et douleur. C'est sur la perte d'appétit que le projet de Soins actifs à domicile semble avoir un impact particulièrement positif, avec une amélioration significative du score de 25 points en 3 mois sur le questionnaire EORTC QLQ-30 chez les patients interrogés.

Par ailleurs, une amélioration modérée à importante cliniquement significative (>10 points d'écarts) de l'échelle fonctionnelle physique et de certains symptômes associés au cancer et/ou à son traitement a été mise en évidence : asthénie, nausée et vomissements, anorexie et constipation. Pour finir, une tendance à l'amélioration de la qualité de vie globale, du fonctionnement émotionnel, cognitif et social a été également observée.

Une forte acceptabilité de la chimiothérapie orale

Tous les patients interrogés préféraient la chimiothérapie orale pour des raisons de praticité, de gain de temps (moins de temps passé à l'hôpital et plus de temps passé avec son entourage) et pour l'évitement de la voie d'abord intra-veineuse.

L'observance thérapeutique, selon les dires des patients interrogés, était d'un score exceptionnel de 100%.

88,7% des patients interrogés considéraient que la chimiothérapie orale était aussi efficace que d'autres traitements anti-cancéreux et qu'elle serait associée à de moindres effets secondaires (80,6% des patients). Tous les patients intégrés au programme de Soins Actifs à Domicile ont considéré avoir reçu une information exhaustive et complète sur les modalités de la chimiothérapie orale, ainsi qu'avoir été informés des effets secondaires liés à leur plan de traitement anti-cancéreux.

Le pourcentage de patients rapportant des symptômes associés au cancer et/ou à son traitement a diminué entre le début de l'étude et après 6 mois (68,9% versus 62,1%)

Aucun effet secondaire sévère n'a été rapporté, et seulement 9 admissions hospitalières ont été enregistrées au cours de l'étude, aucune n'étant liée ni à la pathologie cancéreuse sous-jacente ni à la iatrogénie des molécules orales.

Impact clinique, social et économique des soins à domicile

Patients et aidants étaient très satisfaits globalement du programme à 6 mois (moyenne de 4.0/5 chez les patients versus 4.4/5 chez les aidants).

86,2% des patients déclaraient à l'inclusion avoir eu recours à leur médecin de soins primaires au moins une fois dans le mois ayant précédé le remplissage du questionnaire contre 65,5% après 6 mois.

Plus de 80% des patients (82,7% à l'inclusion versus 86,2% après 6 mois) auraient eu besoin d'être accompagné par un proche (familial ou amical) pour se rendre aux consultations prévues à l'hôpital, celui-ci ayant dû, dans la plupart des cas, poser un jour de congé professionnel pour le faire.

Conclusions

La prise en charge thérapeutique du cancer au domicile du patient constitue un nouveau modèle de soins pouvant conduire à :

-du point de vue de l'individu (patients et aidants) : l'amélioration de la qualité de vie des patients et des aidants, une observance thérapeutique accrue et une gestion efficace des symptômes associés au cancer et/ou à son traitement.

-du point de vue institutionnel (système de santé) : l'optimisation de l'utilisation des ressources du système de soins et ainsi générer des coûts de santé moindres.

Des études additionnelles sont néanmoins nécessaires pour confirmer la faisabilité et les bénéfices de ce modèle.

3.3.1.2. Lecture analytique de l'étude n°2 : « *Is oral chemotherapy prescription safe for patients ? A cross-sectional survey* » de Bourmaud et al.

Généralités introductives

Auteurs, année, revue et lieu de publication, base de données de recrutement

L'étude intitulée « *« Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey* » (112) a été publiée en février 2014 dans la revue Annals of Oncology par l'équipe française de Bourmaud A.

Cette étude est issue de notre recherche bibliographique initiale (étape 1) sur la base de données COCHRANE.

Echelle(s) d'évaluation

-Echelle STROBE : score 19/22

-Niveau de preuve 4 – Grade C selon les guidelines de la HAS.

Molécules de chimiothérapie(s) orale(s) étudiée(s) et sa définition donnée par les auteurs, le cas échéant

La chimiothérapie orale était définie par les auteurs comme répondant aux caractéristiques suivantes : « *chimiothérapies cytotoxiques et thérapies moléculaires ciblées considérées par les oncologues répondeurs comme ayant un haut risque de toxicité (hormonothérapies exclues)* » au moment de l'inclusion à l'étude (112).

Rationnel de l'étude

Lors de la réalisation du design de l'étude, seulement une étude menée dans 54 CAC américains en 2007 avait été conduite afin de caractériser les pratiques actuelles de sécurité et pour identifier les variations dans ces pratiques (113). Cette étude démontrait de larges variations dans les pratiques de prescription, dans la surveillance de la toxicité et dans les conseils éducationnels donnés aux patients. En Europe, en 2012, aucune étude n'avait dressé d'état des lieux des pratiques des prescripteurs d'anti-cancéreux oraux. Aucune information sur les données de sécurité ou de suivi n'était disponible.

C'est pourquoi il a semblé pertinent aux auteurs de cette publication de réitérer, en France, l'investigation de S. Weingart publiée en 2007 en adaptant son questionnaire et en modifiant la population ciblée, sans toutefois trop modifier les items recueillis.
Ces résultats ont d'abord fait l'objet d'un travail de thèse d'exercice en médecine par le Dr BOURMAUD en 2014 (50) qui a dans un second temps été publié la même année dans Annals of Oncology, sous le titre *« Is oral chemotherapy safe for patients ? A cross-sectional survey »* (112).

Hypothèse(s) et postulat(s)

Les hypothèses et postulats étaient basés sur l'étude de Weingart et al. publiée en 2007 (113). Weingart a effectivement évalué les pratiques des professionnels de santé autour de la prescription et de la surveillance des traitements anti-cancéreux oraux. Il a publié en 2007 une étude transversale réalisée auprès des 54 CAC américains éligibles, dont 42 ont répondu au questionnaire. Dans ce travail, il demandait aux prescripteurs de chaque centre de répondre à un questionnaire portant sur : les pratiques d'éducation thérapeutique au sein de l'établissement, les modalités de prescription et de délivrance des anti-cancéreux oraux, les techniques utilisées d'évaluation de l'adhérence du patient, et enfin les effets indésirables médicamenteux recensés au cours de l'année précédente dans l'établissement. Ce premier état des lieux des pratiques de prescription et de suivi des patients sous anti-cancéreux oraux apporte plusieurs informations. La première est qu'un grand nombre de centres est concerné par la problématique de la sécurité et de l'adhérence aux anti-cancéreux oraux (78% de taux de réponse). La deuxième est qu'il y existe une extrême variabilité dans la qualité des pratiques de prescription et de suivi. La troisième est qu'en 2007, très peu de centres avaient implémenté en routine des pratiques standardisées permettant d'assurer la qualité et la sécurité de la prise en charge. Une organisation et une harmonisation des pratiques et du circuit relatifs aux chimiothérapies orales, au même titre que les chimiothérapies intra-veineuses, semble devenir une nécessité afin de lutter efficacement contre la iatrogénie médicamenteuse notamment.
A l'image des Etats-Unis en 2007, les auteurs français ont supposé que les pratiques de prescription des chimiothérapies anti-cancéreuses orales en France en 2012 étaient très hétérogènes et non standardisées entre les différents centres prescripteurs.

Objectif(s) de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer les pratiques de prescription et le contenu du suivi réalisé auprès des patients cancéreux sous chimiothérapie orale (coordination et monitoring de l'observance, monitoring de la sécurité et prévention de la survenue d'effets indésirables) en France en 2012, en comparaison aux Etats-Unis en 2007.

Les objectifs secondaires étaient de comparer les pratiques de prescription des agents anti-cancéreux oraux et le niveau de recueillement des effets indésirables dans les différents centres français.

Méthodes

Lieu de l'étude

L'étude a été réalisée auprès des hôpitaux, publics ou privés, ainsi que dans les centres de cancérologie de l'ensemble du territoire français (métropole et DOM-COM).

Période de recrutement

Les oncologues participant ont été recrutés de janvier à avril 2012.

Type méthodologique de l'étude

Une enquête transversale multicentrique a été menée pour collecter de façon exhaustive des informations sur la prescription, l'administration et la surveillance médicamenteuse sous forme de questionnaire téléphonique auprès des oncologues prescripteurs de chimiothérapies orales exerçant

dans les établissements français de cancérologie, publics et privés. L'étude princeps ayant inspiré cette publication s'intitule « *Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres : questionnaire* survey » (113).

Critères d'inclusion et de non-inclusion de la population étudiée

La population cible était issue de la population source constituait de l'ensemble des oncologues français (métropole et DOM-COM) prescrivant de la chimiothérapie orale et exerçant dans un établissement de santé privé ou public (20%).

Méthode de sélection de la population étudiée

Les oncologues français prescripteurs ont été inclus sur la base des registres d'inscription au CNOM par randomisation (sans stratification) générée par un ordinateur.

Mesures et méthodes de mesure

Le questionnaire utilisé est la traduction française d'un questionnaire de 20 items qui avait été proposé dans le même but aux CAC américains en 2005 dans l'étude de Weingart. La permission de traduire et d'utiliser celui-ci a été obtenue auprès du Dr Weingart dans le même objectif que son étude à savoir collecter les données concernant les pratiques de prescription, mais en France. Le questionnaire examinait les pratiques de prescription, le monitoring de la sécurité, la coordination et le monitoring de l'observance ainsi que l'éducation des patients en regard de la chimiothérapie orale. Les oncologues étaient contactés par téléphone pour recueillir leurs réponses au questionnaire par un des auteurs (Pacaut) durant les heures ouvrables de travail.

Résultats principaux[19]

Population étudiée

Cette étude est marquée par un fort taux de participation des établissements et la bonne représentativité de l'échantillonnage : l'enquête a été proposée à 260 oncologues et 157 questionnaires ont été remplis (20,1% des 780 oncologues français inscrits à l'Ordre des Médecins), ces 157 oncologues répondant représentant 23,7% des hôpitaux français prescrivant des chimiothérapies orales. De façon plus précise, tous les CAC français, 77% des centres hospitaliers universitaires et 17% des établissements privés ont répondu.

Prescription

Les règles de prescription concernant la chimiothérapie orale étaient rarement retrouvées en France en 2012 (entre 8,3% et 53,5%). Ainsi, lorsque les oncologues participant étaient interrogés sur les éléments contenus dans l'ordonnance de prescription de 6 molécules de chimiothérapie orale les plus communément utilisées, ceux-ci étaient très variables d'un praticien à un autre : 53,5% des cliniciens fournissaient des informations sur la posologie ; 26,8% fournissaient le calcul de l'IMC ; et seulement 8,3% effectuaient une double lecture de leur prescription par un autre clinicien. Presque la moitié (44,6%) des cliniciens ne fournissaient aucune information sur leur prescription et ne faisaient pas vérifier celle-ci et donc ne suivait pas les recommandations concernant le contrôle et les procédures d'assurance qualité pour leurs prescriptions.

[19] Les résultats de l'étude de Weingart de 2007 n'ont pas été reportés ici car l'analyse comparative des résultats de l'enquête française avec ceux des Etats-Unis en 2007 fera l'objet d'un chapitre à part entière dans la partie « Discussion » de notre travail.

56% des prescriptions étaient manuscrites alors que 38,9% des cliniciens français ont recours aux prescriptions électroniques.

Information et éducation des patients

Seulement 12 répondeurs (8%) travaillaient dans des établissements où des programmes d'éducation thérapeutique et de monitoring étaient disponibles pour les patients.

Des notes spécifiques concernant la prévention des effets indésirables et l'observance thérapeutique, dédiées aux patients, étaient disponibles dans la plupart (82%) des centres. Cependant, seulement 54% des prescripteurs les délivraient en réalité à leurs patients recevant une chimiothérapie orale pour la première fois.

En 2012 en France, seuls 36% des établissements de soins spécialisés dans le cancer offraient des entraînements spécifiques ou des certifications aux oncologues pour éduquer leurs patients à l'usage des chimiothérapies orales.

Les répondeurs partageaient souvent leur responsabilité avec d'autres professionnels de santé (infirmier(e)s (35%), internes (18%) et autres (18%)) pour l'éducation des patients.

Evaluation de l'observance et de la tolérance des patients

65% des prescripteurs français déclaraient avoir un carnet dédié à l'observance de leurs patients, la moitié des répondeurs déclaraient que leur surveillance était basée sur les déclarations des patients (53%).

Le comptage des comprimés est employé dans 13% des cas en France et un prescripteur sur 4 ne surveillait pas formellement l'observance au traitement.

80% des répondeurs déclaraient se sentir concernés par la sécurité de ces agents.

39% des répondeurs de cette enquête ont rapporté qu'ils se rappelaient d'au moins un effet indésirable sévère lié au traitement dans l'année précédant l'étude.

Différences inter-institutionnelles

-La comparaison des différents centres nous délivre 2 types d'information. Tout d'abord, l'hétérogénéité observée dans les pratiques de prescription des chimiothérapies orales n'est pas corrélée au type d'établissement de soins ou aux oncologues. En outre, les CAC étaient plus enclins à développer de nouveaux moyens éducationnels (51%) comparativement aux hôpitaux publics (27%) ou au secteur privé (16%). Les outils éducationnels additionnels incluaient des vidéos, des sites webs spécifiques ou des ateliers workshops autour de l'éducation des patients. Enfin, les autres réponses du questionnaire ne montraient pas de différences dans les pratiques selon le type de centre.

Conclusions

L'étude actuelle fournit le premier inventaire complet sur les pratiques de prescription et de surveillance des chimiothérapies orales dans un pays de l'Europe de l'Ouest. Elle révèle une grande hétérogénéité des pratiques, avec une faible application des recommandations existantes dans la pratique clinique de routine des praticiens. Il semble essentiel pour les autorités de santé de mettre en œuvre des standards de prescription, d'identifier encore plus activement les effets indésirables, et de soutenir le développement de programmes d'éducation thérapeutique pour éviter leur survenue. Ces points, ainsi que la nécessaire responsabilisation des patients, sont les challenges à venir dans la gestion de la pathologie chronique que représente le cancer.

3.3.1.3. Lecture analytique de l'étude n°3: « An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study » de Spoelstra et al.

Généralités introductives

Auteurs, année, revue et lieu de publication, base de données de recrutement

La publication américaine intitulée *« An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents : an exploratory study »* (114) date de février 2013. Les 7 auteurs (Spoelstra S.L., Given B.A., Given C.W., Grant M., Sikorskii A., You M. et Decker V.) ont publié cet article dans la revue Cancer Nursing.

Cette publication a été recrutée et incluse dans notre revue systématique de la littérature à partir de notre recherche initiale (étape 1) sur équations de recherche dans COCHRANE.

Echelle(s) d'évaluation

- Echelle CONSORT : 22/27.
-Niveau de preuve 2 - Grade B selon les guidelines de la HAS.

Molécules de chimiothérapie(s) orale(s) étudiée(s) et sa définition donnée par les auteurs, le cas échéant

Toutes les chimiothérapies orales non-hormonales ont été incluses mais les auteurs n'ont pas défini a priori dans leur protocole les chimiothérapies orales.

Rationnel de l'étude

La chimiothérapie orale s'est fortement développée ces dernières décennies. Les patients sont responsables de leur observance à des régimes souvent complexes en devant gérer les symptômes liés aux effets secondaires du traitement de façon concomitante. Plus le patient adhère à son traitement de chimiothérapie orale, plus il est susceptible d'expérimenter des symptômes. De plus, globalement, les études sur les pathologies chroniques indiquent que les scores de compliance thérapeutique des patients diminuent en même temps que les symptômes et les effets secondaires apparaissent (115). Ainsi, une gestion optimale et agressive des symptômes s'avère capitale pour l'adhésion thérapeutique.

En outre, des stratégies psycho-éducationnelles ont démontré leur efficacité dans l'amélioration de l'observance médicamenteuse dans d'autres pathologies que le cancer, particulièrement dans les troubles psychiatriques de gestion complexe et dans la maladie du SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) (116). Cependant, peu de stratégies de gestion des symptômes ou de l'observance ont été testées parmi les patients cancéreux prenant des agents oraux, avec un faible nombre utilisant le système AVR (*Automated Voice Response* traduit en français par système automatisé de réponse vocale) pour l'observance, ce qui a conduit au développement de cette étude. Aucune étude antérieure utilisant le système AVR en s'adressant à la fois à la sévérité des symptômes et à l'observance n'a été publiée.

Des travaux antérieurs réalisés par Given et son équipe montraient qu'une intervention cognitivo-comportementale utilisant l'AVR réduisait la sévérité des symptômes des patients souffrant de cancer (117). Dans l'étude actuelle, les auteurs se sont appuyés sur leur travail antérieur, en étendant l'intervention à l'observance. Cette étude est parmi l'une des premières considérant l'observance aux agents de chimiothérapie oraux et à examiner le lien entre observance et sévérité des symptômes.

Hypothèse(s) et postulat(s)

Indépendamment du fait que les symptômes soient liés à la pathologie cancéreuse sous-jacente ou aux effets indésirables des agents oraux, il est supposé que les patients cancéreux soient plus enclins à suivre leur régime de chimiothérapie orale si leurs symptômes sont gérables.

L'hypothèse formulée par les auteurs suppose que l'intensité des symptômes basse mènerait à une amélioration de l'observance ; ainsi, des interventions basées sur la gestion des symptômes et qui promeuvent l'observance entraîneraient de meilleurs scores d'observance.

Objectif(s) de l'étude

Cette étude examine la corrélation entre l'observance et l'intensité des symptômes et évalue l'impact d'une intervention dans la gestion des symptômes et l'optimisation de l'observance aux agents anti-cancéreux oraux dans 3 groupes.

3 questions de recherche ont articulé cette étude :

-Question n°1 : Existait-il une différence d'observance entre les 3 groupes d'intervention ?

-Question n°2 : Existait-il une différence dans la sévérité des symptômes entre les 3 groupes d'intervention ?

-Question n°3 : Existait-il une relation entre la sévérité des symptômes et l'observance dans les 3 groupes ?

Méthodes

Lieu de l'étude

Les patients ont été inclus sur 4 sites différents aux Etats-Unis (un Institut national du cancer, un cabinet privé d'oncologie et 2 CAC).

Période de recrutement

Les participants ont été recrutés sur une période de 1 an et 4 mois (entre septembre 2008 et janvier 2010).

Période de suivi

Les patients ont été suivi 8 semaines au total.

Type méthodologique de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique interventionnelle randomisée réalisée en soins courants. Le protocole de l'étude est fondé sur une étude antérieure publiée par les mêmes auteurs en 2009, et intitulée *« A pilot study of an automated voice response system and nursing intervention to monitor adherence to oral chemotherapy agents »* (118). L'analyse finale des résultats a été faite en Intention de traiter (ITT). Il s'agit par ailleurs d'une étude exploratoire dont les résultats devront être interprétés avec prudence. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local.

Critères d'inclusion et de non-inclusion de la population étudiée

Les patients inclus étaient des adultes anglophones âgés de plus de 21 ans sous chimiothérapie orale non-hormonale pour 3 typologie de cancers solides (sein, côlon et poumons) possédant un téléphone à clavier et ne présentant ni troubles auditifs, ni cognitifs, en particulier de la compréhension.

Méthode de sélection de la population étudiée

Dans l'étude pilote princeps (118), les patients été recrutés par des infirmières de chacun des centres participant. Ces infirmières été formées au recrutement des patients potentiellement éligibles par les auteurs de l'étude et un manuel explicatif leur était également remis.

Mesures et méthodes de mesures

Deux types de mesure ont été réalisées par les auteurs dans cette étude : des mesures de l'observance thérapeutique des patients sous agents oraux inclus, et l'inventaire des symptômes ressentis ainsi que leur sévérité.

Les scores d'observance ont été analysés à l'aide de 3 techniques de mesure indirectes :

-l'étude des dossiers médicaux des patients au début et à la fin de l'étude

-l'analyse des registres des pharmaciens concernant la dispensation des chimiothérapies orales aux patients inclus, après l'interview final à 10 semaines

-l'auto-report des patients lors d'une interview à l'inclusion, à chacun des 8 AVR hebdomadaires et 10 semaines après le début de l'étude. En effet, l'observance aux agents oraux était mesurée de façon hebdomadaire en utilisant l'AVR pour collecter l'auto-report par les patients du nombre de comprimés pris durant les 7 jours ayant précédé le recueil de données.

Concernant l'inventaire des symptômes ressentis par les patients, ils devaient dire si dans les 7 jours précédents, ils avaient expérimenté une liste de 15 symptômes prévalents associés à la chimiothérapie anti-cancéreuse (en répondant par oui ou par non), et si tel était le cas, ils devaient en évaluer la sévérité et l'impact sur leur vie quotidienne sur une échelle allant de 0 à 10. Tous les patients rapportant 4 ou plusieurs symptômes de sévérité 3 semaines consécutives lors d'un appel AVR (sur une échelle de 0 à 10) sur la liste des 15 symptômes pré-définis étaient renvoyés au « *Symptom Management Toolkit* » (SMT, voir ci-dessous) pour la gestion de ces symptômes et bénéficiaient d'une intervention téléphonique par une infirmière.

Description de l'intervention

Le « modèle d'intervention pour la gestion des symptômes » (« *Intervention for Symptom Management Model* ») développait par Given et al. (119) et utilisait par plusieurs études précédentes, a guidé cette étude. Le modèle est basé sur une structure interventionnelle comportementale pour la gestion des symptômes, fondé sur des modifications cognitives qui mènent à un changement de comportement. Des études précédentes ont établi la supériorité et le rapport coût-efficacité des interventions pour la gestion des symptômes pour les système de soins conventionnel (117) (120). Le modèle a ensuite été étendu pour inclure l'observance dans cette étude.

Les patients identifiés par des infirmier(e)s recruteur(se)s recevaient un exemplaire du SMT. Il s'agit d'un carnet à reliures contenant des informations additionnelles agencé selon un format de questions fréquemment posées et qui couvre le champ de la gestion des effets secondaires liés au cancer et à son traitement. Le SMT a été utilisé dans plusieurs études et est bien accepté des patients (121) (120).

Un système de réponse vocale téléphonique automatisé, l'AVR, a été par ailleurs employé dans cette étude. Un AVR combine un logiciel informatique à une voix pré-enregistrée pour les appels téléphoniques. Basées sur les réponses des patients au sujet de la sévérité des symptômes et le niveau d'observance, les interventions étaient adaptées aux besoins des patients. Globalement, les évaluations des patients indiquent que les systèmes automatisés ont une grande utilité et acceptabilité et sont plus précis que des entrevues en personne pour obtenir des informations sensibles (122). Dans cette étude, le système AVR permettait d'évaluer l'observance aux agents oraux et les symptômes.

Les participants complétaient un questionnaire à l'inclusion et ont été randomisés pour recevoir 8 appels téléphoniques AVR hebdomadaires. Un questionnaire téléphonique de fin d'étude a été réalisé à la dixième semaine. Enfin, une enquête de satisfaction a été envoyée par mail aux patients.

3 groupes intervention ont été analysés sur 8 semaines :

-groupe 1 : système AVR seul

-groupe 2 : système AVR + intervention infirmière entraînée pour gérer des symptômes non résolus et améliorer l'observance

-groupe 3 : système AVR + intervention infirmière entraînée pour améliorer l'observance

Ces 3 groupes ont été choisi afin d'explorer les 3 composantes de l'intervention : le système AVR, l'intervention infirmière pour la gestion des symptômes et l'intervention infirmière pour l'observance. Chaque groupe a été analysé pour déterminer si l'intervention réduisait la sévérité des symptômes et améliorait l'observance aux agents oraux au cours de l'étude antérieure pilote (118).

Résultats principaux

Population étudiée

Parmi les 149 patients qui répondaient aux critères d'inclusion, 119 ont répondu au questionnaire à l'inclusion et ont été répartis en 3 groupes après randomisation :

-le groupe 1 (n=40) = AVR seul

-le groupe 2 (n=39) = AVR + intervention infirmière pour gestion des symptômes et de l'observance

-le groupe 3 (n=40) = AVR + intervention infirmière pour gestion de l'observance

Les patients étaient majoritairement des femmes, d'origine caucasienne, avec une moyenne d'âge de 59,6 ans, pour la plupart sous capécitabine. Au début de l'étude, 14% (n=17) des patients déclaraient être non-observant aux agents oraux. Il est à noter que les données par groupe n'étaient pas précisées.

Question de recherche 1 : Comparaison des 3 groupes au regard des scores d'observance

Un score global de non-observance de 42% (n=55) a été retrouvé, et aucune différence significative n'a été objectivée entre les 3 groupes.

Une différence significative a été retrouvée entre les groupes durant les AVR 1 à 3 (p=0,04), avec un taux de non-observance le plus élevé dans le groupe 2 (AVR + intervention infirmière pour la gestion des symptômes et de l'observance) (40%, n=16), comparé au groupe 1 avec l'AVR seul (18%, n=7) ou au groupe 3 (AVR+ intervention infirmière pour la surveillance de l'observance) (18%, n=7). Aucune différence significative n'a été retrouvée durant les AVR 4 à 8 (p=0,67).

L'évolution de la moyenne des scores d'observance a été calculée pour les patients qui ont répondu aux 8 appels AVR (n=67). La moyenne des scores d'observance était augmentée de :

-9% (p=0,11) dans le groupe 2

-3% (p=0,54) dans le groupe 3

-4% (p=0,36) dans le groupe 1.

Bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait pu être mise en évidence du fait notamment de la petite taille de l'échantillon, cela constitue une différence cliniquement significative dans les scores d'observance.

Si l'on se réfère aux données des dossiers médicaux d'oncologie et les dossiers pharmaceutiques des patients (n=100 sur 119), 67 patients étaient observant et 33 étaient non-observant. Parmi les patients non-observant, 2 sous-populations ont été identifiées :

-des patients sous-observant, c'est-à-dire prenant moins de molécules orales que prescrites (13%, n=13 sur 100 patients)

-des patients sur-observant, c'est-à-dire prenant plus de médicaments oraux que la dose prescrite (20%, n=20 sur 100 patients).

Les oublis de prises augmentaient avec la complexité du plan de traitement. Ainsi, les résultats montrent des scores d'observance différents selon la complexité du plan de traitement, avec des taux de non-observance se majorant avec la complexité thérapeutique :

-pour les patients ayant un schéma thérapeutique continu (défini dans cette étude comme une prise médicamenteuse quotidienne sur 28 jours), un taux d'observance de 88% (n=51 sur 57) a été retrouvé ; soit 12% de non-observance.

-pour les patients ayant un schéma thérapeutique de 14 jours de prise continues suivi d'une pause thérapeutique de 7 jours, un taux d'observance de 35% (n=9 sur 25) et donc de 65% de non-observance a été identifié.

-pour les patients ayant un schéma thérapeutique de 7 jours de prises suivi de 7 jours de pause, un taux d'observance de 33% (n=3 sur 9) et 67% de non-observance ont été mis en évidence.

-pour tous les autres types de plans de traitement, un score d'observance de 50% (n=4 sur 8) a été retrouvé.

Question de recherche n°2 : Comparaison des groupes étudiés au regard de la sévérité des symptômes

A l'inclusion, la moyenne de la sévérité des symptômes tous patients confondus, était de 20,4 +/- 15,4. Une différence significative de la moyenne de la sévérité des symptômes au début de l'étude a été retrouvée entre les 3 groupes, avec la moyenne la plus basse dans le groupe 1 (16,9, DS 11,8) et la plus élevée dans le groupe 3 (26,0 ; DS 16,7) (p=0,02).

A la fin de l'étude, la moyenne de la sévérité des symptômes tous patients confondus, était de 14,7 (DS, 14,0). Une différence significative de la moyenne de la sévérité des symptômes à la fin de l'étude a été retrouvée entre les 3 groupes, avec la moyenne la plus basse dans le groupe 1 (11,0, DS 10,4) et la plus élevée dans le groupe 3 (20,1 ; DS 17,0) (p=0,04).

Entre le début et la fin de l'étude, la sévérité des symptômes avait diminuait significativement dans le groupe 1 (diminution du score moyen 4,74, p=0,03) et le groupe 2 (diminution du score moyen 6,76, p=0,04), alors que dans le groupe 3, cette diminution ne l'était pas (diminution du score moyen 2,16, p=0,39).

Question de recherche n°3 : Comparaisons des groupes étudiés au regard de l'observance et de la sévérité des symptômes

La troisième question de recherche examinait la relation entre la sévérité des symptômes et l'observance dans les 3 groupes. Grâce à un modèle d'équation d'estimations généralisées, il a été objectivé une différence significative en termes de moyenne de sévérité des symptômes entre le début et la fin de l'étude entre le sous-groupe de patients sur-observant comparativement au sous-groupe de patients observant (moyenne de 19,0 et 13,0 respectivement).

Les moyennes de scores de sévérité des symptômes ont été ajustées à d'autres co-variables dans l'analyse co-variée :

-le sexe des patients :

Les patients de sexe masculin avaient des scores de sévérité des symptômes plus élevés (moyenne de 18,7, ES (pour Erreur Standard), 0,09) comparés aux femmes (moyenne de13,8, SE, 0,09) avec une différence statistiquement significative (p=0,01).

-le groupe étudié :

Les patients du groupe 1 avaient un score moyen ajusté de sévérité des symptômes de 15,4 (ES, 0,12), de 15,9 (ES, 0,09) pour le groupe 2 et de 16,9 (ES, 0,08) pour le groupe 3 (différence non significative) ; toutefois, il n'y avait pas de différence significative en termes de sévérité des symptômes au sein de chacun des groupes au cours du temps.

-les contacts téléphoniques AVR :

La sévérité des symptômes diminuait au cours du temps dans les 3 groupes. En effet, dans l'analyse en sous-groupe des patients ayant été contactés de l'AVR 1 à 4, les scores moyens ajustés de sévérité des symptômes rapportés diminuaient séquentiellement (22,5 pour l'AVR 1, 18,9 pour l'AVR 2, 16,7 pour l'AVR 3 et 16,1 pour l'AVR 4). Ces scores pour les AVR 1 à 4 étaient statistiquement significatifs ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,05$, respectivement pour les AVR 1 à 4) comparativement aux AVR 8 (score moyen ajusté de la sévérité des symptômes 14,1). Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvé entre les AVR 5 à 8.

-le niveau d'observance :

Des scores d'observance plus élevés étaient relatés avec les niveaux les plus bas de sévérité des symptômes. Après ajustement aux autres co-variables, les patients qui se déclaraient observant avaient les scores de sévérité des symptômes les plus bas comparativement aux patients non-observant (15,17 versus 17, respectivement) ; toutefois, cet effet n'était pas significatif du fait de la petite taille de l'échantillon.

Conclusions

L'intervention AVR seule était aussi efficace que l'AVR associée à l'intervention infirmière pour promouvoir l'observance et gérer les symptômes liés à la iatrogénie des agents oraux. Les oublis de prises augmentaient avec la complexité du plan de traitement. Enfin, des scores d'observance plus élevés étaient relatés avec les niveaux les plus bas de sévérité des symptômes.

3.3.1.4. Lecture analytique de l'étude n°4 : « *Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care* » de Simons et al.

Généralités introductives

Auteurs, année, revue et lieu de publication, base de données de recrutement

L'article a été publié en juillet 2011 en Allemagne (Bonn) dans la revue Supportive Care in Cancer et s'intitule : *« Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care »* (123). Les auteurs étaient Simons S., Ringsdorf S., Braun M., Mey U.J., Schwindt P.F., Ko Y.D., Schmidt I., Kuhn W. et Jaehde U.

Cette étude a été incluse dans notre revue systématique de la littérature sur référencements bibliographiques (étape 2) d'articles préalablement sélectionnés dans la base de données Research Gate.

Echelle(s) d'évaluation

-Echelle STROBE : 20/22

-Echelle NCO : S****C**R** soit 8*/9

-Niveau de preuve scientifique 2 - Grade B selon les guidelines de l'HAS.

Molécules de chimiothérapie(s) orale(s) étudiée(s) et sa définition donnée par les auteurs, le cas échéant

La molécule de chimiothérapie orale à l'étude est la capécitabine. Le plan de traitement de la capécitabine utilisé dans l'étude repose sur 2 prises par jour de 2 ou 4 comprimés pendant un cycle d'une durée de 21 jours. Un cycle de 3 semaines comprend 14 jours de prise biquotidiennes de capécitabine suivi de 7 jours de fenêtre thérapeutique. Cette molécule s'administrait per os autorisant donc une prise à domicile. Pour mémoire, il existe 2 dosages différents de capécitabine orale pour une galénique identique sous forme de comprimés : 150 mg et 500 mg (14).

Rationnel de l'étude

La chimiothérapie anti-cancéreuse orale est en plein essor ces dernières décennies. Il existe peu de données sur l'observance dans la pathologie cancéreuse (111) (124), et lorsqu'elles existent, elles concernent surtout les patients sous hormonothérapies, en particulier le tamoxifène (125) (126). Bien qu'elle présente des avantages indéniables, la chimiothérapie orale confronte le patient à l'écueil de l'observance, celui-ci devenant acteur de l'administration de son traitement à domicile. Son déploiement actuel dans l'arsenal thérapeutique des cancers suggère par ailleurs l'intérêt fondamental de leur éducation thérapeutique afin de sécuriser la prise de ces anti-cancéreux au domicile des patients. Par sa place d'acteur de proximité et sa fonction première de conseiller pharmaceutique, le pharmacien officinal a un rôle fondamental à jouer dans celle-ci au-delà de son rôle de dispensateur de médicaments, la majorité des études soulignant l'intérêt d'une intervention spécifique des pharmaciens auprès des patients pour améliorer leur observance (127).

Hypothèses et postulats

L'observance des patients sous chimiothérapie orale dans le cadre des cancers du sein et des cancers colo-rectaux est bonne mais peut être améliorée. Une meilleure implication des pharmaciens améliorerait-elle l'observance des patients cancéreux sous chimiothérapie orale ? Telle est l'hypothèse testée par les auteurs de cette étude.

Objectif(s) de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'observance thérapeutique à la capécitabine des patients atteints de cancers du sein ou colo-rectaux. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact d'une intervention éducative de soins pharmaceutiques sur l'observance de cette même typologie de patients.

Méthodes

Lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude allemande (Université de Bonn) multicentrique réalisée dans 6 centres de soins ayant une activité de cancérologie (3 sites hospitaliers et 3 services ambulatoires d'oncologie).

Période de recrutement

Le groupe contrôle a été recruté de mai à octobre 2006 (le dernier patient sorti d'étude était en janvier 2007). Le groupe intervention l'a été de décembre 2006 à juillet 2007 (le dernier patient est sorti de l'étude en octobre 2007).

Période de suivi

Les patients inclus étaient suivis pour une durée de 6 cycles complets de capécitabine soit 126 jours, ou sur une plus courte durée en cas d'arrêt précoce de l'étude sur notification des oncologues participant.

Type méthodologique de l'étude

Il s'agit d'une étude d'intervention non randomisée menée en soins courants, qui est par essence située à l'interface entre l'observation et l'intervention, si bien que les auteurs la classent dans les études observationnelles de cohorte. Multicentrique, cette étude est par ailleurs composée de 2 bras : 1 groupe contrôle versus 1 groupe intervention. Elle a été approuvée par le comité d'éthique.

Critères d'inclusion et de non inclusion de la population étudiée

Les patients inclus étaient des adultes de plus de 18 ans parlant couramment l'allemand naïfs de toute chimiothérapie anti-cancéreuse orale dans leur historique de prise médicamenteuse et débutant une chimiothérapie par capécitabine pour la première fois, en monothérapie ou combinée à d'autres anti-cancéreux utilisés dans le cancer du sein ou les cancers colo-rectaux (patients inclus dans les 2 semaines suivant l'initiation de la prise de capécitabine). Les patients ne devaient pas présenter de troubles des fonctions cognitives supérieures. Il s'agissait par ailleurs de patients pris en charge en ambulatoire à domicile.

Méthode de sélection de la population étudiée

L'identification des patients éligibles était réalisée par un oncologue d'un des 6 centres inclus participant à l'étude. Une fois élu, l'oncologue informait l'équipe de pharmaciens. Les patients éligibles étaient alors contactés dans les 24 heures pour organiser un premier entretien pharmaceutique consistant à délivrer aux patients une information orale et écrite sur l'étude en question. Un délai de réflexion d'au moins 24 heures leur était laissé pour consentir ou non à intégrer l'étude.

Mesures et méthodes de mesure

Le critère d'évaluation principal de l'étude était l'observance journalière. Dans cette étude, la mesure de la compliance thérapeutique des patients était fondée sur une technique de mesure électronique grâce au système MEMS° pour *Medication Event Monitoring System*[20]. L'observance journalière est définie par le nombre d'ouvertures correctes (en jours) d'un container MEMS° par rapport au nombre de jours monitorés chez un patient donné. Un cycle de capécitabine, préalablement défini dans le design, comprend 21 jours de traitement au total : 14 jours de prises médicamenteuses 2 fois par jour, suivi d'une pause thérapeutique de 7 jours. On peut ainsi définir précisément l'observance et la non-observance journalière à la capécitabine, selon que le patient analysé était situé dans la période des 14 jours de prise de traitement ou celle des 7 jours de pause thérapeutique.

Un patient est dit observant journalier dans 2 situations s'il effectue 2 ouvertures quotidiennes du MEMS° durant les 14 jours de traitement du cycle ou s'il n'en effectue aucun durant la semaine de fenêtre thérapeutique du cycle.

Un patient est dit non-observant journalier dans 2 situations également : s'il effectue des ouvertures journalières autres que 2 fois par jour pendant les 14 jours de traitement du cycle, ou s'il effectue au moins une ouverture journalière pendant la période de pause thérapeutique du cycle.

Pour le groupe contrôle, du fait de l'absence de données antérieures de la littérature concernant l'observance journalière pour la capécitabine, le seuil cible retenu par les auteurs en-déça duquel un patient est considéré comme non-observant journalier était de 79,1%, sur les bases d'une méta-analyse réalisée par DiMatteo en 2004 (122). Pour le groupe intervention, le seuil empirique de 95% était fixé.

[20] La méthode de mesure MEMS° sera abordée ultérieurement, dans la partie « Discussion/Thématique 1 ».

Les critères d'évaluation secondaire étaient au nombre de 5 et permettaient d'évaluer de façon plus globale l'observance des patients sous capécitabine :

-le risque relatif (RR) de prise du traitement à intervalle régulier (en dehors de l'intervalle de prise prédéfini)

-la persistance thérapeutique au-delà de l'étude

Les données concernant des patients ayant arrêté leur traitement, soit du fait d'un décès, soit du fait d'un arrêt préalablement prévu dans le plan de traitement du patient inclus, ont été censurées pour l'analyse de ce critère d'évaluation.

-l'observance globale est définie par le nombre d'ouvertures MEMS° effectives par rapport au nombre d'ouvertures attendues

-le RR de l'intervalle de prise de non-observance

La durée d'un intervalle de prise de la capécitabine correspond à la durée entre 2 ouvertures de la bouteille MEMS°. L'intervalle entre les 2 prises quotidiennes de comprimés de capécitabine retenu dans l'étude est de 12 heures.

L'intervalle d'observance est alors défini comme un intervalle entre 2 ouvertures du MEMS° de moins de 10 heures ou de plus de 14 heures (>= 10h et <= 14h) soit 2 heures d'oubli tolérées par les auteurs.

L'intervalle de non-observance est défini comme un intervalle entre 2 prises de moins de 10 heures ou de plus de 14 heures (< 10h ou >14h mais <24h). Les intervalles de prises > 24 h ont été exclues de l'analyse.
-la régularité des intervalles de prise dans le groupe intervention.

Description de l'intervention

1. A l'inclusion

L'entretien pharmaceutique initial délivrait les informations générales sur l'étude et son déroulement. Un container MEMS° activé était délivré à tous les patients inclus dans l'étude pour stocker leur capécitabine. En accord avec les recommandations du comité d'éthique, les patients étaient informés que le couvercle du container contenait une micro-puce qui enregistrait chacune de ses ouvertures. Ils avaient pour instruction de n'ouvrir le container que pour leur prise médicamenteuse journalière et de ne l'ouvrir pour aucune autre raison. Les patients devaient recharger la fiole en capécitabine plusieurs fois au cours de l'étude, en fonction de la posologie prescrite variant selon chaque patient (posologie variant de 2 à 4 comprimés par jour) ; ils étaient donc informés de la nécessité de faire coïncider le remplissage de la bouteille avec une de leur prise médicamenteuse, pour éviter des ouvertures supplémentaires pouvant biaiser l'analyse finale.

Une fois les patients éligibles inclus dans l'étude, ceux-ci bénéficiaient d'une double éducation thérapeutique. Cette double information (orale et écrite) était délivrée au patient par 2 pharmaciens hospitaliers appartenant au service de pharmacie clinique de l'Université de Bonn.

Le versant oral de l'éducation portait sur une information sur les caractéristiques de la capécitabine, les modalités de prise ainsi qu'un rappel de l'importance capitale d'une bonne observance à ce type de formulations pour en garantir l'efficacité. Le versant écrit de l'éducation thérapeutique des patients comprenait la délivrance d'un calendrier de prise (contenant tous les traitements en cours du patient, et des conseils pharmaceutiques spécifiques concernant l'administration de la capécitabine étaient actualisés à chaque cycle) ainsi que la remise d'un dépliant au sujet de la prévention et la gestion des effets indésirables de la chimiothérapie orale. Un carnet était également remis aux patients pour y noter de façon libre toute ouverture exceptionnelle du container survenant durant l'étude.

2. Au cours de l'étude

Les patients étaient contactés par téléphone au moins une fois à chaque cycle pour s'enquérir de toutes questions relatives à la chimiothérapie en cours ou à des problèmes qui en découleraient, et

pour effectuer des rappels concernant les modalités du régime thérapeutique en cours. Les thèmes abordés concernaient la gestion des effets indésirables, l'administration de la chimiothérapie et des soins de supports éventuels, et l'opportunité ou non d'adjoindre un traitement médicamenteux supplémentaire. Dans certains cas, des entretiens pharmaceutiques supplémentaires étaient organisés pour certains patients dans les centres de cancérologie participant à l'étude.

Résultats principaux

Population étudiée

69 patients étaient éligibles : 41 patients dans le groupe contrôle contre 28 dans le groupe intervention.

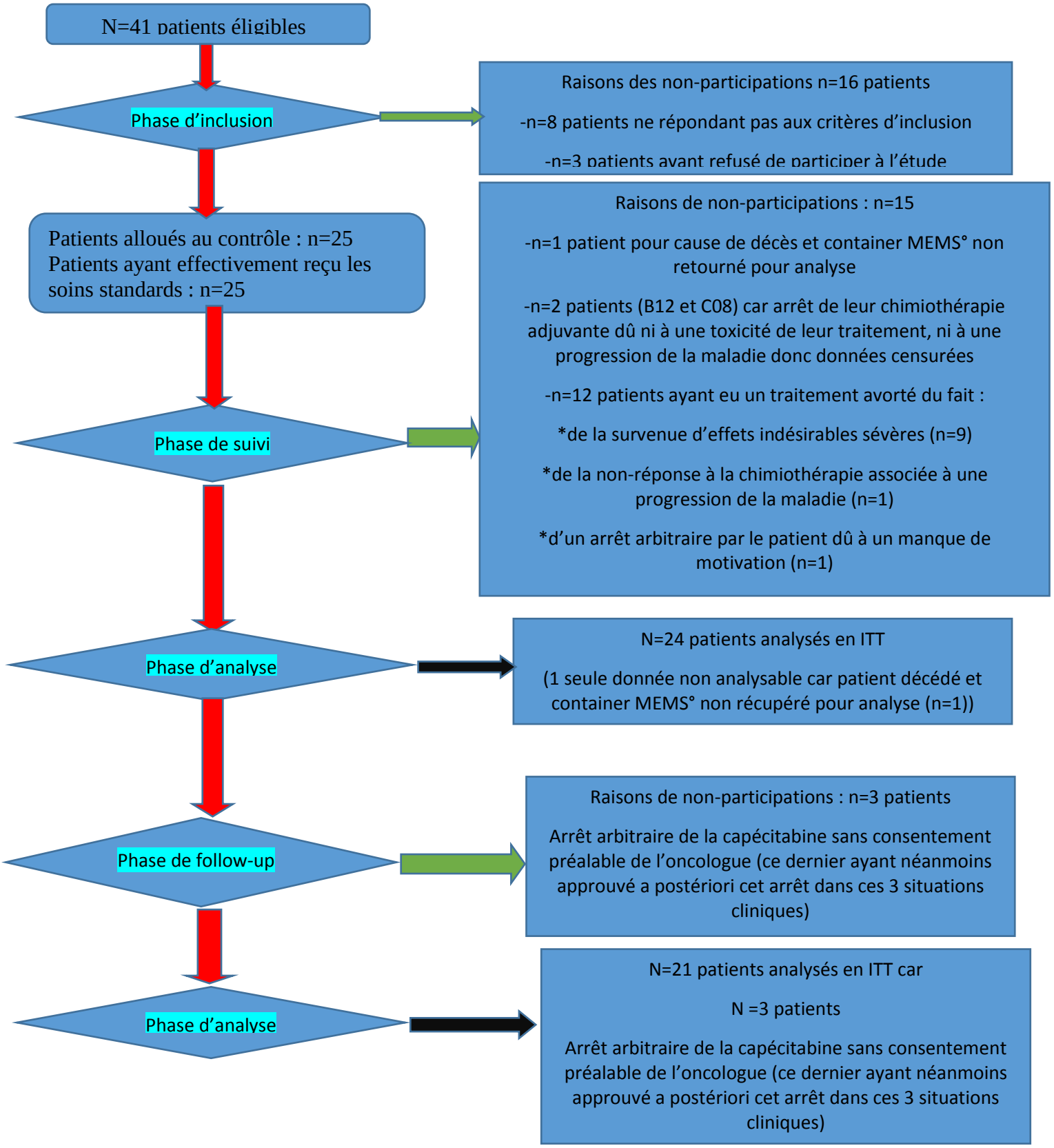
Au total, 50 patients ont été inclus dans l'étude (1 :1) ; 50% des patients étaient atteints d'un cancer du sein, 50% d'un cancer colo-rectal.

S'agissant d'une analyse en ITT, 48 patients ont été effectivement analysés et traités dans les 2 groupes confondus (24 patients par groupe) pendant la phase de traitement, et 42 dans les 2 groupes confondus (21 patients par groupe) pendant la phase de follow-up.

Le diagramme de flux réalisé par les auteurs était peu clair. Aussi, la lecture méticuleuse de l'article nous a permis de clarifier la répartition des patients inclus ou sortis d'étude à chaque étape de celle-ci (à l'inclusion, lors du suivi ou lors de la phase de follow-up) et de réaliser 2 diagrammes de flux distincts pour chacun des 2 bras étudiés, le groupe contrôle et le groupe intervention, dans le cadre d'une analyse en ITT.

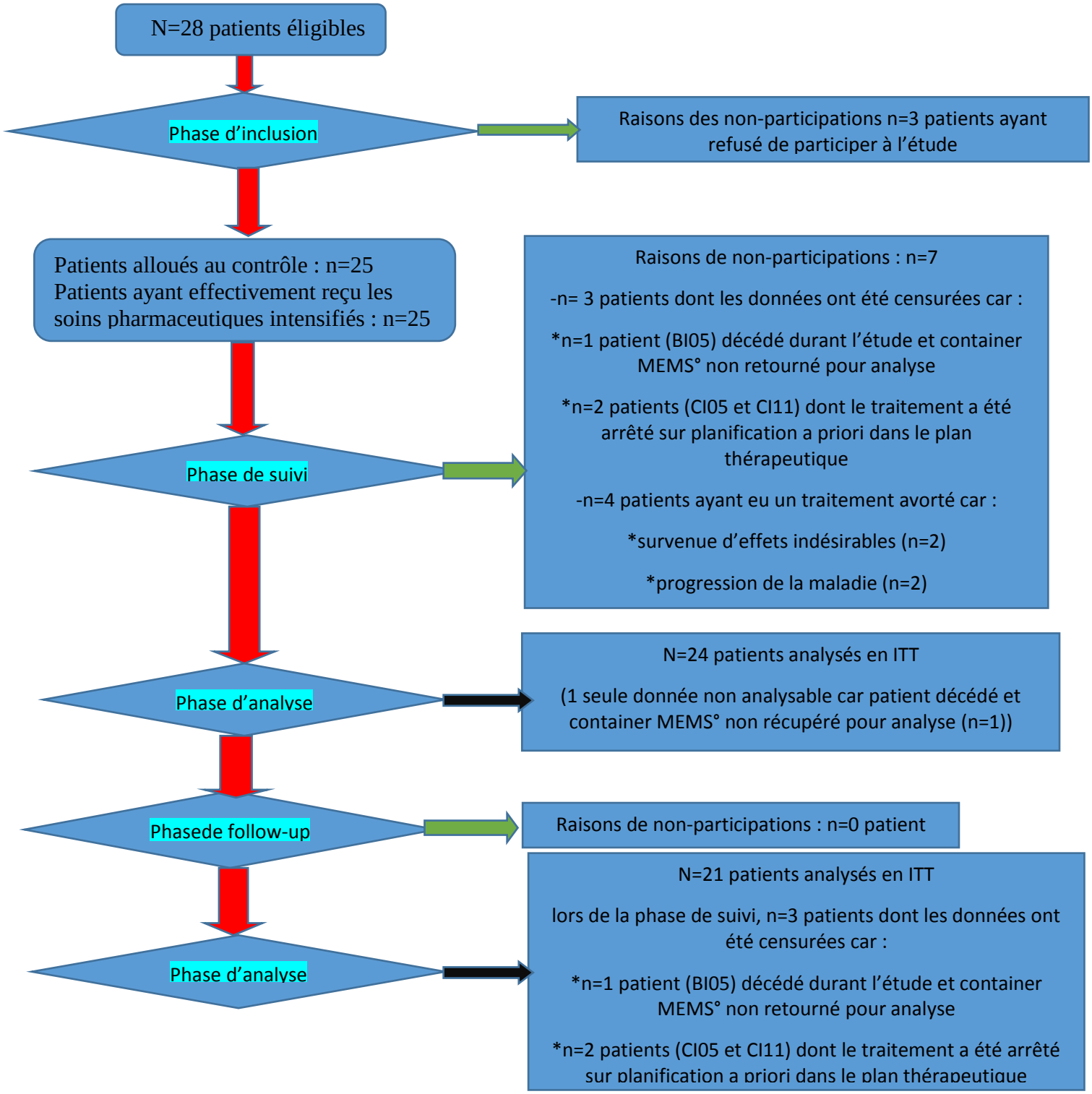
- ✓ Diagramme de flux pour le groupe contrôle (Figure 13)

Figure 13 : Diagramme de flux pour le groupe contrôle de l'étude 4 (analyse en ITT) (Interprétation libre).



✓ Diagramme de flux pour le groupe intervention (Figure 14)

Figure 14 : Diagramme de flux pour le groupe intervention de l'étude 4 (analyse en ITT) (Interprétation libre).



Impact positif de l'intervention sur le critère d'évaluation principal (observance quotidienne) et l'observance globale

Deux paramètres d'observance ont été utilisés dans cette étude comme axe central d'évaluation de l'observance : l'observance globale et journalière.

Dans le groupe contrôle/ soins standards

La médiane d'observance journalière était de 93,8% dans le groupe contrôle *versus* 98,5% dans le groupe intervention (p=0,029, test U de Mann-Whithney) et la médiane d'observance globale de

96,2% (p=0,0069, test U de Mann-Whithney). Néanmoins, un regard plus attentif des données révèle qu'une partie des patients présente individuellement des faibles taux d'observance :

-2 des 24 patients du groupe contrôle (C07 et C010) ont pris au moins 50% ou moins de leur dose thérapeutique prescrite, ce qui a probablement compromis l'efficacité du traitement.

-6 (25%) des patients du groupe contrôle ne prenaient pas leur traitement conformément à la prescription médicale au moins tous les 5 jours.

Dans le groupe intervention de soins pharmaceutiques intensifiés

La médiane de l'observance journalière était de 98,5% dans le groupe intervention (p=0,029, test U de Mann-Whithney) et la médiane de l'observance globale était de 99,0% dans le groupe intervention (p=0,0069, test U de Mann-Whithney).

L'intervention de soins pharmaceutiques intensifiés a par ailleurs diminué la variabilité de tous les paramètres d'observance (globale et journalière) de façon significative

Enfin, aucun des patients du groupe intervention n'a montré un taux d'observance < 80%, tant pour l'observance globale que journalière.

Impact positif de l'intervention sur les autres critères d'évaluation secondaires de l'étude

A la fin de la période observationnelle de 126 jours, la probabilité d'être toujours traité par capécitabine était de 48% dans le groupe contrôle versus 83% dans le groupe intervention (p=0,019, test log-rank).

En outre, 9 patients du groupe contrôle ont arrêté leur traitement devant la sévérité de sa toxicité contre 2 dans le groupe intervention.

Un effet significatif de l'intervention sur la régularité des intervalles de prise médicamenteuse a été révélé.

L'intervention du pharmacien permet de réduire le risque d'oubli à condition qu'elle s'exerce sur un minimum de 6 prises.

Le « nombre de sujets nécessaires à traiter » de 6 autorise l'interprétation selon laquelle le programme de soins pharmaceutiques intensifiés pour des patients recevant 2 prises quotidiennes de capécitabine éviterait une situation de non-observance (selon la définition basée sur l'intervalle de prise) tous les 3 jours.

Mise en exergue d'une particularité clinique : la sur-observance

Certains patients dits sur-observant ont témoigné d'une observance supérieure à 100% pour l'observance globale corrélée à une observance journalière diminuée :

-dans le groupe contrôle : patient B09

-dans le groupe intervention : patients BI03, BI06, BI09, CI02, CI06

Ces patients ont pris une prise orale additionnelle durant la nuit du fait d'un oubli du moment de leur dernière prise.

Conclusions

Cette étude démontre l'intérêt potentiel d'un programme de soins pharmaceutiques intensifiés selon une approche multidisciplinaire :

-pour améliorer l'observance aux molécules de chimiothérapies orales en cancérologie

-sur le maintien des patients sous leur régime chimiothérapique à base de capécitabine

-sur une meilleure homogénéité des intervalles de prise médicamenteuse

Pour exploiter complètement les potentialités des chimiothérapies orales, le développement d'un système de monitoring de l'observance, d'un programme de soins amélioré et de systèmes de détection précoce des patients potentiellement non-observant sont 3 pré-requis indispensables.

3.3.1.5. Lecture analytique de l'étude n°5 : « *A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes* » de Macintosh et al.

Généralités introductives

Auteurs, année, revue et lieu de publication, base de données de recrutement

L'étude canadienne *« A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes »* (128) publiée en juillet 2007 dans la revue European Journal of Cancer Care, est issue de notre recherche sur la base de données MEDLINE, à partir du référencement bibliographique d'articles préalablement sélectionnés (étape 2). Ses 5 auteurs sont : Macintosh P.W., Pond G.R., Pond B.J., Leung V., Siu L.L..

Echelle(s) d'évaluation

-Echelle CONSORT : 15/25

-Niveau 2 - Grade B selon les guidelines de la HAS.

Molécules de chimiothérapie(s) orale(s) étudiée(s) et sa définition donnée par les auteurs, le cas échéant

La capécitabine était la seule molécule anti-cancéreuse orale à l'étude dans cet article.

Rationnel de l'étude

La non-observance thérapeutique des patients cancéreux est une problématique complexe bénéficiant d'une attention croissante dans la littérature médicale, particulièrement dans le domaine des chimiothérapies orales (111) (129). Plusieurs facteurs influencent l'observance thérapeutique (111) (130). Certaines études ont rapporté que l'observance était améliorée chez les patients avec un régime thérapeutique moins complexe (130) (129) ou avec une assistance artisanale simple (129).

Hypothèse(s) et postulat(s)

Cette étude pilote teste l'hypothèse selon laquelle la dispensation de comprimés via un appareil d'assistance rudimentaire, comme les piluliers *versus* des flacons conventionnels, augmenterait le taux d'observance des patients sous chimiothérapie orale.

Objectif(s) de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer l'impact de l'utilisation d'un pilulier sur la simplification du plan de traitement des patients et l'amélioration de leur observance. L'objectif secondaire était d'évaluer la satisfaction et la préférence des patients à l'égard des 2 méthodes de dispensation.

Méthodes

Lieu de l'étude

Les patients inclus étaient des patients recrutés à l'Hôpital Princess Margaret de Toronto (Ontorio, Canada) soit :

-en consultation ambulatoire d'oncologie digestive ou sénologique

-en unité d'hospitalisation de jour

-à la pharmacie hospitalière à usage intérieur pour des médicaments rétrocédables.

Période de recrutement

Les patients inclus dans l'analyse finale ont été recrutés sur 3 mois, d'avril à juin 2005.

Période de suivi

Les patients étaient suivis pendant 2 cycles de capécitabine, chacun durant 3 semaines. Trois visites ont ponctué le suivi des patients inclus dans cette étude, que nous nommerons, pour des raisons didactiques, visite 1, 2 et 3.

La visite 1 a permis le recueil des données socio-démographiques et cliniques des patients à l'inclusion. Juste avant le second cycle, les patients bénéficiaient d'une seconde visite médicale à la clinique (visite 2). Ils devaient rapporter leur agenda, leur pilulier ou les bouteilles de comprimés conventionnelles pour vérification du comptage des comprimés, et un court questionnaire à compléter leur était remis. Il leur demandait de préciser le pourcentage de capécitabine prescrite qu'ils pensaient avoir pris, et si ce taux était inférieur à 80%, de donner les raisons des doses non prises ; de préciser les conditions de prise du traitement, ainsi que leur niveau de satisfaction concernant la méthode d'emballage dont ils bénéficiaient sur le cycle précédent. A la fin de la visite, les patients étaient intervertis dans le groupe ayant une autre méthode d'emballage que celle dont ils avaient précédemment bénéficié lors du cycle 1, et il leur était remis un nouvel agenda à prendre à leur domicile pour y spécifier leurs modalités d'usage de leur chimiothérapie.

A la fin du second cycle, les patients avaient une visite finale (visite 3) où ils devaient rapporter l'agenda et le pilulier ou les bouteilles de comprimés conventionnelles pour vérification du comptage des comprimés. Ils devaient par ailleurs remplir un questionnaire final qui posait les mêmes questions que celui donné à la fin de la visite 2, avec quelques questions additionnelles sur l'opinion des patients concernant l'importance de la méthode d'emballage comme aide mnésique pour leur rappeler de prendre leur traitement à temps, sur leur préférence concernant les méthodes d'empaquetage, et avec lequel des 2 emballages ils étaient le plus satisfaits.

Type méthodologique de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle et randomisée en cross-over avec 2 bras à l'étude : un groupe de patients prenant dans un premier temps la capécitabine dans un emballage conventionnel de flacons de comprimés pendant le premier cycle, et dans un second temps la prenant avec l'aide d'un pilulier journalier selon une prescription prédéfinie attribuée à un patient donné pendant le cycle suivant ;et un autre groupe de patients bénéficiant de la même intervention mais en sens inverse, dépendamment de la séquence dans laquelle les patients étaient alloués. Ce travail de recherche a été approuvé par le comité d'éthique local des auteurs.

Critères d'inclusion et de non-inclusion de la population étudiée

Les patients adultes atteints d'un cancer solide et ayant 2 cycles consécutifs de capécitabine programmés, suivis au sein de l'Hôpital Princess Margaret de Toronto (Ontorio, Canada) été éligibles. Les patients prenant d'autres formulations chimiothérapiques orales dont l'emballage unitaire existait déjà ont été exclus de l'étude.

Méthode de sélection de la population étudiée

L'approbation pour approcher les potentiels patients éligibles a été préalablement demandée à leur médecin référent. Aucune autre précision sur la méthode de sélection des patients employée n'a été fournie par les auteurs de l'article.

Mesures et méthodes de mesure

Le critère d'évaluation principal était l'adhésion thérapeutique appréciée par une méthode de mesure indirecte de l'observance par comptage des unités thérapeutiques. Le design en cross-over permettait de diminuer le biais lié à la variabilité inter-individuelle.

Le critère d'évaluation secondaire était la préférence des patients appréciée par une échelle de Lickert en 4 points.

Description de l'intervention

Un document relatif à l'utilisation de la capécitabine a été distribué à chaque patient. Une étude sur l'inventaire des méthodes d'auto-report de l'observance thérapeutique par les patients (131) a montré qu'avec un calendrier de prise, les patients maintiennent une meilleure observance et sur une plus longue durée, ce calendrier permettant de s'affranchir des biais de mémorisation. Ainsi, un calendrier de report de l'observance a été inclus dans l'étude et délivré à chacun des patients pour leur domicile.

Deux bras étaient à l'étude :

-1 groupe de patients prenant la capécitabine dans un emballage conventionnel de bouteilles de comprimés pendant le premier cycle, puis la prenant via un pilulier journalier pendant le cycle suivant

-1 groupe de patients bénéficiant de la même intervention mais en sens inverse.

Un cycle de capécitabine durait 21 jours et consistait en 2 prises quotidiennes (avec un intervalle entre 2 prises de 12 heures) pendant 14 jours suivi d'une fenêtre thérapeutique de 7 jours. Quand la capécitabine était délivrée via les bouteilles de comprimés conventionnelles, selon la posologie prescrite, une ou deux bouteilles étaient données aux patients pour leur domicile avec différents dosages. Etant donné qu'il existait 2 dosages (comprimés de 500 mg ou de 150 mg), les patients avaient pour instruction de prendre le nombre correct de comprimés de chaque des bouteilles aux mêmes horaires de prise. Le nombre total de comprimés placé dans la ou les bouteille(s) délivrée(s) correspondait à la posologie totale prescrite pour un cycle.

Quant au pilulier, il se présente comme un contenant avec 14 compartiments divisés en 7 rangées, chacune composée de 2 colonnes (une pour la prise du matin, l'autre pour la prise du soir). Il était préparé avec le nombre exact de comprimés au dosage correct préalablement placés dans chacun des compartiments par les investigateurs.

A la fin de l'étude, tous les patients ont reçu une compensation de déplacement de 50 $ CAD (dollars canadiens) et étaient autorisés à garder le pilulier s'ils le souhaitaient.

<u>Résultats principaux</u>

Population étudiée

25 patients étaient éligibles mais seulement 18 ont pris l'intégralité de leur traitement sur les 2 cycles et ont donc été inclus dans l'analyse statistique des données.

84% des patients souffraient d'un cancer digestif. 52% avaient déjà eu recours à une chimiothérapie intra-veineuse et 16% à une chimiothérapie orale.

L'observance thérapeutique

Elle était bonne, avec seulement 3/24 (13%) patients indiquant qu'ils avaient un taux d'observance strictement inférieur à 100% lors du cycle 1, dont un des patients ayant précisé que son médecin lui avait donné l'indication d'arrêter le traitement durant le cycle (pause thérapeutique). Pour le cycle 2, seulement 4/18 (22%) patients n'avaient pas atteint ce même taux d'adhésion, mais ces 4 patients avaient tous plus de 90% d'observance.

Les taux d'observance étaient similaires chez les patients utilisant le pilulier (17/21=81%) et ceux utilisant le système d'emballage par bouteilles conventionnel (18/21=86%), sans différence statistiquement significative.

Quand on distingue ce taux d'observance selon la méthode de packaging ou le cycle, ils restent similaires :

-pour le cycle 1 : 86% (12/14) des patients utilisant le pilulier étaient observant versus 90% (9/10) pour ceux utilisant les bouteilles conventionnelles

-pour le cycle 2 : 71% (5/7) des patients utilisant le pilulier étaient observant versus 82% (9/11) de ceux employant les bouteilles conventionnelles.

Les préférences des patients

Il n'y avait pas de différence dans les scores d'observance ni dans la régularité de prise des traitements entre les 2 méthodes de packaging (p=1,00 pour les 2 méthodes). Néanmoins, plus de patients étaient satisfaits avec le pilulier (61% versus 11%, p=0,027) de façon statistiquement significative, préféraient le pilulier (61% versus 17%, p=0,061) et pensaient que le pilulier était plus utile comme outil mnésique pour aider le patient à se remémorer la nécessité de prendre leur traitement (50% versus 11%, p=0,070).

Etre une femme était le seul facteur prédictif statistiquement significatif de la préférence de la méthode d'emballage (p=0,048), en faveur du pilulier. Une tendance vers la significativité statistique a été observée (p=0,073) pour les patients ayant le plus haut niveau d'éducation, avec un grand nombre préférant le pilulier. Bien que non statistiquement significatif (p=0,17), tous les patients ayant un antécédent de traitements anti-cancéreux oraux préféraient le pilulier, contre seulement 53% des patients en étant naïfs.

Conclusions

Bien que cette étude pilote de faible envergure n'ait pas démontré de différence statistiquement significative dans l'observance des patients utilisant des emballages de doses unitaires comme le système de pilulier, un nombre non négligeable de patients préférait et étaient plus satisfaits avec cette méthode d'emballage. Avec l'essor du nouvelles thérapies anti-cancéreuses ciblées, dont un grand nombre sont développées sous formulation orale, des études supplémentaires concernant cette intervention devront être menées pour une optimisation de l'observance et la préférence des patients.

3.3.1.6. Lecture analytique de l'étude n°6 : « *Patient preference for oral or intravenous chemotherapy : a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer* » de Pfeiffer et al.

Généralités introductives

Auteurs, année, revue et lieu de publication, base de données de recrutement

L'étude danoise nommée : *« Patient preference for oral or intravenous chemotherapy : a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal*

cancer » (132) a été publiée en novembre 2006 dans le revue European Journal of Cancer (133). Elle a été rédigée par 8 auteurs : Pfeiffer P., Mortensen J.P., Bjerregaard, Eckhoff L., Schonnemann K., Sandberg E., Aabo K. et Jakobsen A.

Cette publication est issue de notre recherche par référencements bibliographiques (étape 2) sur la base de données MEDLINE.

Echelle(s) d'évaluation

-Echelle CONSORT : 19/25

-Niveau 2 – Grade A selon les guidelines de la HAS.

Molécules de chimiothérapie(s) orale(s) étudiée(s) et sa définition donnée par les auteurs, le cas échéant

La capécitabine était la molécule de chimiothérapie orale à l'étude.

Rationnel de l'étude

Pendant plus de 40 ans, la combinaison 5-Fluouracile (5-FU) et Leucovorine (LV) a été le régime de chimiothérapie le plus communément utilisé dans le cancer colo-rectal (5-FU/LV), aussi bien à visée adjuvante que palliative (134) (135). Le 5-FU a été délivré par voie intraveineuse soit de façon continue, de façon prolongée (24 à 48h), en bolus (1 à 5 jours consécutifs) ou en tant que combinaison des deux (134) (135).

Aux Etats-Unis, le régime Mayo clinic (bolus sur 5 jours consécutifs, répété toutes les 4 semaines) a été pendant de nombreuses années le régime gold standard comparativement aux régimes récents (134) (135). Cependant, des essais cliniques ont montré que de nombreux autres régimes ont une efficacité comparable (en termes de taux de réponse, de délai de progression et de survie globale avec une moindre toxicité. Aussi, le régime Mayo clinic n'est plus utilisé systématiquement comme un standard dans la stratégie thérapeutique du cancer colo-rectal.

En Europe, les régimes intra-veineux modulés sont préférés ; l'approche la plus communément utilisée est probablement le régime de Gramont qui combine des bolus à des administrations continues de 5-FU/LV (135). De nombreuses études ont été menées avec des régimes continus (135). Diverses études ont été conduites afin d'établir le régime 5-FU/LV optimal mais sans jamais avoir abouti à un consensus. Le régime nordique 5-FU/LV (bolus de 3 minutes de F suivi 30 minutes plutard d'un bolus de LV, et ce 2 jours consécutifs toutes les 2 semaines) a été développé pour être un régime par bolus efficace et toléré. Il n'a pas été comparé directement avec les autres types de régimes 5-FU/LV mais sur la base d'études de phase III, l'efficacité est comparable aux autres régimes 5-FU/LV et sa toxicité est basse (136) (137).

La capécitabine est une alternative bien établie au régime intra-veineux 5-FU/LV en bolus, aussi bien à visée adjuvante que palliative (134) (137) (138).

Hypothèse(s) et postulat(s)

Des recherches antérieures ont montré que les patients préféraient la chimiothérapie orale (31) tant que l'efficacité n'était pas compromise. Les principales raisons de ses préférences incluent : la commodité de prise du traitement à domicile, le nombre réduit de visites à l'hôpital et l'évitement des complications liées à la voie intra-veineuses (infections, thromboses, etc.). Ces résultats ont été confirmé dans une étude de Borner et al. de 2002 (139). Dans cette étude en cross-over, des patients étaient alloués aléatoirement à une thérapie orale suivie de la voie intra-veinseuse, et inversement. Après avoir traité avec chacun des traitements, il a été demandé aux patients leur préférence de traitement et 26 patients sur 31 (84%) préféraient la chimiothérapie orale. Cependant, une des explications à ce remarquable résultat était que le régime Mayo clinic (probablement le régime intra-

veineux le plus toxique des régimes intra-veineux 5-FU/LV) était plus toxique que le régime l'uracile-tégafur associé à la leucovorine (UFT/L) (certainement le régime le moins toxique) (140) (141).

Par extrapolation, les auteurs de l'étude ont donc supposé que, au vu de la commodité d'utilisation de la thérapie orale, la plupart des patients sont susceptibles de préférer la voie orale à la voie intra-veineuse.

Objectif(s) de l'étude

L'objectif de l'étude était d'évaluer la préférence des patients entre le régime intra-veineux Nordique et la chimiothérapie orale par capécitabine dans le cadre d'un essai randomisé, en s'appuyant sur le design décrit par Borner et al. 2002 (139).

Méthodes

Lieu de l'étude

L'étude a été menée dans 5 services danois (sans plus de précision).

Période de recrutement

Le recrutement des patients a eu lieu sur une année de décembre 2002 à décembre 2003.

Période de suivi

La thérapie a été délivrée pour une durée totale de 24 semaines (6 mois) à moins de la survenue de signes de progression du cancer, de signes de toxicité sévère ou d'un souhait exprimé du patient d'arrêter le traitement.

Type méthodologique de l'étude

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en cross-over dans le cadre d'une analyse en ITT. Il y avait 2 bras à l'étude, chacun des patients recevant le régime intra-veineux 5-FU/LV nordique puis la capécitabine orale (ou inversement). L'étude princeps sur laquelle s'est fondé le design de la publication actuelle s'intitule « *Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin : a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer* » (139). Il s'agit d'un essai en ouvert puisque l'aveugle était impossible avec ce design. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local.

Critères d'inclusion et de non-inclusion de la population étudiée

Les patients adultes ayant un diagnostic histologique d'adénocarcinome du côlon ou du rectum et bénéficiant d'une chimiothérapie basée sur la capécitabine ou un régime intra-veineux 5-FU/LV étaient éligibles. Ils devaient être relativement autonome (échelle de performance entre 0 et 1), avoir un fonctionnement adéquat des organes (foie, reins, lignées sanguines) et avoir une espérance de vie supérieure ou égale à 3 mois. Etaient exclus de l'étude les patients ayant, préalablement à l'inclusion, déjà bénéficié d'une chimiothérapie et recevant un autre traitement expérimental durant l'étude.

Méthode de sélection de la population étudiée

Les investigateurs avaient planifié d'inclure 60 patients, 30 patients recevant une chimiothérapie adjuvante, 30 patients recevant une chimiothérapie palliative. Cependant, la combinaison de chimiothérapie était devenue un standard dans la prise en charge des stades avancés du cancer colo-

rectal un peu après l'initiation de l'étude, ce qui explique que seulement 7 patients à un stade métastatique de leur pathologie cancéreuse ont pu finalement être inclus. Aucune précision supplémentaire sur la sélection des patients de l'étude n'a été fournie par les auteurs.

Mesures et méthodes de mesure

Cette étude évaluait la préférence des patients entre la chimiothérapie orale par capécitabine et le régime intra-veineux avec un questionnaire de préférence de thérapie, intitulé Therapy Preference Questionnaire (TPQ) a été utilisé pour évaluer la préférence des patients. Il s'agit du même questionnaire utilisé par Borner et al. en 2002 (139) mais traduit en danois. Les patients le remplissaient à la fin des 12 semaines de traitement puis à 6 mois de traitement pour choisir leur régime préféré.

Description de l'intervention

Cette étude était constituée de 2 bras, chacun des patients recevant 3 cycles de régime intra-veineux 5-FL nordique sur 6 semaines puis 2 cycles de capécitabine orale sur 6 semaines également (bras A) (ou inversement dans le bras B), et les patients devaient choisir leur régime préféré à la fin des 12 semaines de traitement puis à 6 mois de traitement, en remplissant un questionnaire de préférence de thérapie (Figure 15).

Le régime intra-veineux 5-FU/LV nordique consistait en la délivrance de 500mg/m² de 5-FU en bolus intra-veineux (sur 3 minutes) suivi 30 minutes plutard par l'injection intra-veineuse de 60mg/m² de LV (acide folinique) en bolus (sur 3 minutes). Chacune de ses molécules était donnée le jour 1 et le jour 2 de chaque cycle de 2 semaines, avec un total de 3 cycles (étalés sur 6 semaines).

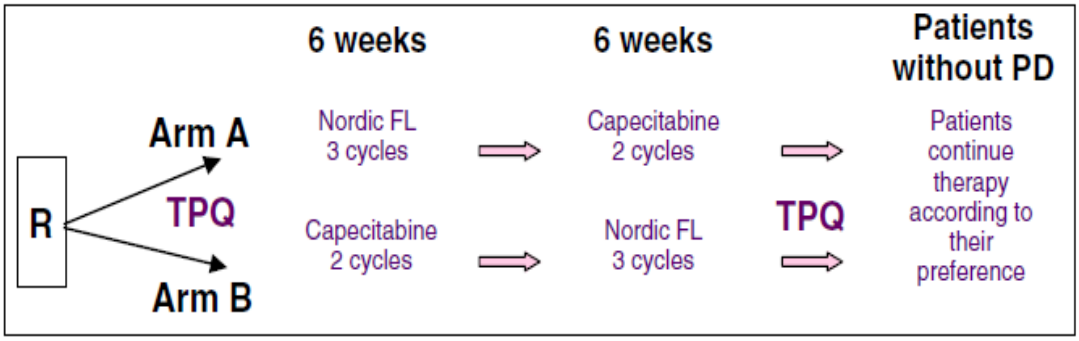
La capécitabine était administrée 2 fois par jour à la dose de 1250 mg/m²/prise (soit un total de 2500 mg/m²/jour) pendant 14 jours suivi de 7 jours de fenêtre thérapeutique.

Les patients recevaient donc sur la période de 6 semaines 2 cycles de capécitabine de 3 semaines chacun, au terme de laquelle ils étaient intervertis pour bénéficier de l'autre traitement (3 cycles de régimes intra-veineux 5-FU/LV nordique).

Les doses de capécitabine et de 5-FU/LV étaient réduites de 80% pour toutes les toxicités, hématologiques ou non-hématologiques, de grade 3 ou 4. La thérapie était suspendue jusqu'à guérison hématologique et/ou non-hématologique avec retour à l'état antérieur ou à un grade 1 de toxicité. Une échographie ou un scanner abdominal a été réalisé après 3 mois du début de l'étude pour s'assurer de l'absence de signes radiologiques de progression.

Avant la première dose de chimiothérapie et après les 12 semaines de traitement (2 cycles de capécitabine et 3 cycles de régime intra-veineux 5-FU/LV nordique), il a été demandé aux patients de remplir le questionnaire de préférence TPQ. Après 12 semaines de traitement, les patients devaient choisir lequel des 2 régimes ils préfèreraient pour une poursuite du traitement pendant 3 mois supplémentaires. Après 6 mois de traitement, il a été demandé aux patients s'ils préfèreraient toujours le régime désiré.

Figure 15 : Diagramme de flux de l'étude 6 en ITT (Interprétation libre).

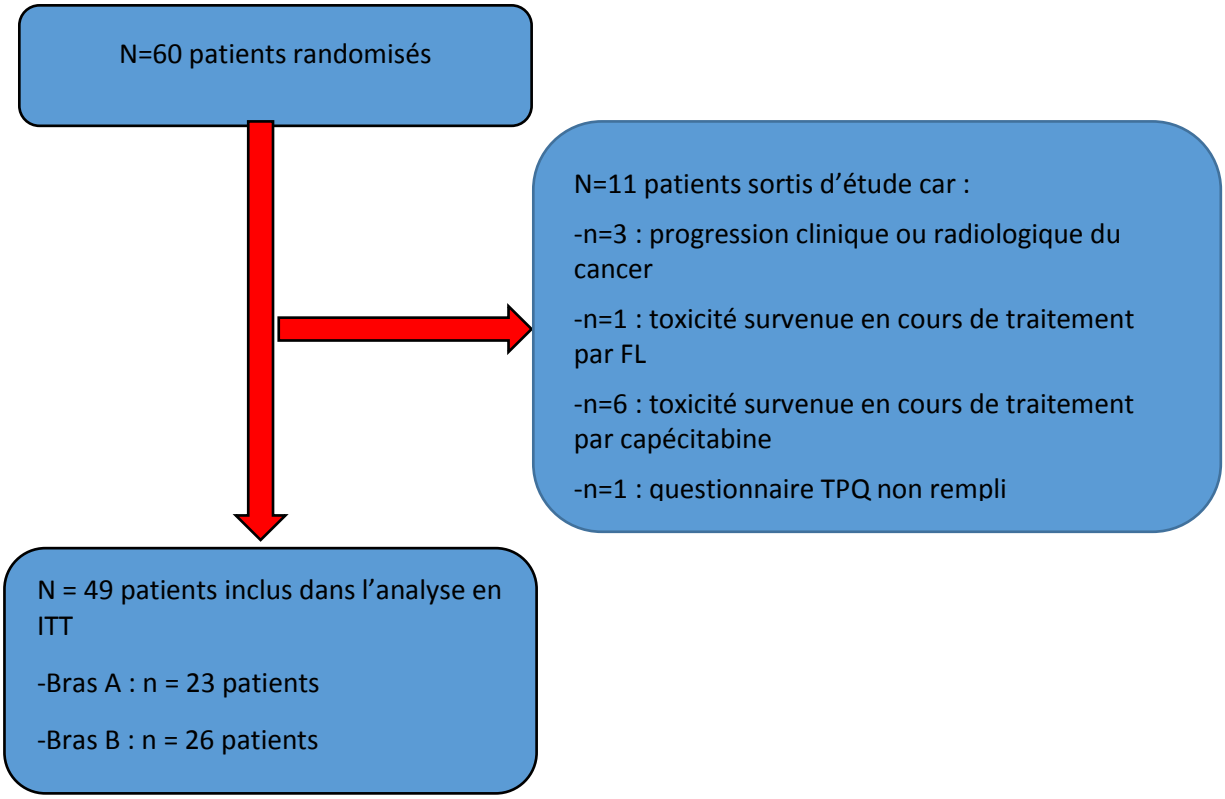


Résultats principaux

Population étudiée

Les auteurs n'ont pas produit de diagramme de flux spécifiant clairement la répartition des patients inclus dans l'analyse en ITT ainsi que les sortis d'étude. Dans un souci de clarté, nous en avons réalisé un (Figure 16).

Figure 16 : Diagramme de flux de l'étude 6 en ITT (Interprétation libre).



Préférence thérapeutique

Après 12 semaines de traitement, 30 patients (61%) préféraient le régime nordique 5-FU/LV et ont choisi de poursuivre leur traitement sous ce régime intra-veineux pour 3 mois supplémentaires tandis que 19 patients (39%) préféraient la capécitabine et ont poursuivi avec ce schéma oral pour 3 mois de plus (p=0,11).

La séquence thérapeutique a influencé la préférence des patients. Dans le bras B (patients commençant par la capécitabine), 46% préféraient continuer avec la thérapie orale tandis que dans le bras A (patients commençant par le régime nordique 5-FU/LV), cela était le cas pour seulement 30% des patients.

Après 12 semaines de traitement, il y avait différents facteurs d'importance diverses qui déterminaient le type de schéma thérapeutique choisi par les patients.

Les raisons principales pour un choix envers la thérapie orale étaient : la préférence pour le type de galénique sous forme de comprimés et l'administration à domicile du traitement. Les raisons principales des patients pour leur préférence pour la voie intra-veineuse étaient : la moindre fréquence des diarrhées ou des nausées, une moindre asthénie et la sensation d'une interférence moindre avec leurs activités quotidiennes.

A la fin des 6 mois de traitement, 4 patients (8,2%) ont affirmé qu'ils auraient choisi un autre schéma thérapeutique : 3 patients du bras B auraient choisi la capécitabine et 1 patient du bras A le régime nordique 5-FU/LV.

Toxicité thérapeutique

Les 2 régimes étaient bien tolérés. Il semble que la séquence de traitement influence la toxicité. Chez les patients randomisés dans le bras A (régime nordique 5-FU/LV suivi de la capécitabine), seulement 2 cas de toxicité de grade 3 ont été notifiés sous régime nordique 5-FU/LV versus 11 cas lors de la thérapie orale par capécitabine (n=5 patients souffrant de diarrhée, n=4 patients atteints de syndrome main-pied, n=1 patient nauséeux, n=1 patient ayant vomi) (p=0,05). Par contre, le nombre total de patients ayant eu une toxicité de grade 3 randomisés pour le bras B (capécitabine suivi du régime nordique 5-FU/LV) ne différait pas entre la capécitabine (5/26) et le régime nordique 5-FU-LV (4/26).

Conclusions

Les auteurs concluent que les patients préfèrent le régime de moindre toxicité et que le lieu d'administration du régime, à domicile ou à l'hôpital, importe moins. En donnant le choix aux patients entre la thérapie orale ou intra-veineux, les patients ressentent alors souvent un sentiment de contrôle de leur traitement, et par là même un contrôle de leur vie.

3.3.1.7. Lecture analytique de l'étude n°7 : « *A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer* » de Twelves et al..

Généralités introductives

Auteurs, année, revue et lieu de publication, base de données de recrutement

L'étude anglaise de Twelves C. et al. (Twelves C., Gollins S, Grieve R, Samuel L.) s'intitule *« A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer »* (142). Elle a été publiée dans Annals of Oncology en février 2006. Cet article a été inclus dans notre revue systématique de la littérature suite à notre recherche initiale (étape 1) sur la base de données COCHRANE.

Echelle(s) d'évaluation

-Echelle CONSORT : 19/25

-Niveau 1 – Grade A selon les guidelines de la HAS.

Molécules de chimiothérapie(s) orale(s) étudiée(s) et sa définition donnée par les auteurs, le cas échéant

La capécitabine était la chimiothérapie anti-cancéreuse orale à l'étude.

Rationnel de l'étude

Traditionnellement, le cancer colo-rectal métastatique (CCRM) était traité avec une chimiothérapie intra-veineuse, le 5-FU/LV. La chimiothérapie orale offre de multiples avantages, avec une grande facilité d'utilisation, un moindre impact sur les activités quotidiennes des patients et une réduction

des coûts globaux de santé comparé au traitement intra-veineux (143). La capécitabine est devenue une alternative bien établie au 5-FU/LV intra-veineux dans le traitement du cancer colo-rectal au stade métastatique CCRM (144) (145), ainsi que dans son traitement à visée adjuvante (146).

Dans le cas des CCRM, l'administration intra-veineux continue du 5-FU/LV a largement remplacé le régime d'administration intra-veineux en bolus du 5-FU/LV, en particulier en Europe. Si la préférence des patients pour la thérapie orale versus régime intra-veineux en bolus (régime Mayo clinic) a préalablement été évaluée (139), leur préférence pour le traitement par voie orale comparativement à un régime 5-FU/LV intra-veineux combinés (associant administration continue et en bolus) n'avait pas été précédemment évaluée au moment de la réalisation de cette étude.

Hypothèse(s) et postulat(s)

Les patients atteints d'un CCR au stade métastatique préfèreraient une chimiothérapie orale (la capécitabine) à un régime intra-veineux continu à efficacité équivalente.

Objectif(s) de l'étude

L'étude a été conduite pour déterminer la préférence des patients pour la capécitabine ou un régime intra-veineux 5-FU/LV (soit le régime en bolus Mayo clinic, soit le régime combiné de Gramont) chez les patients atteints de CCR au stade métastatique (objectif principal). L'objectif secondaire de cette étude était d'évaluer la toxicité, la qualité de vie (QoL) et la satisfaction des patients par rapport au traitement, 3 paramètres pouvant renforcer ou influencer leur préférence pour un régime en particulier.

Méthodes

Lieu de l'étude

Les patients inclus dans cette étude ont été recrutés dans 13 centres du Royaume-Uni, sans plus de précision fournie par les auteurs.

Période de recrutement

Aucune donnée concernant la période de recrutement n'a été précisée dans la publication par les auteurs.

Période de suivi

Les patients étaient suivis durant l'équivalent de 2 cures de chimiothérapie, dont au moins une durait 21 jours (cure de capécitabine). La durée de la deuxième cure, forcément un régime 5-FU/LV intra-veineux, était fonction du type de régime intra-veineux auquel les patients étaient alloués aléatoirement :

-28 jours pour le régime Mayo clinic

-14 jours pour le régime de Gramont chez les patients en hospitalisation complète (IPdG pour *in-patient de Gramont*)

-48 heures pour le régime de Gramont chez les patients en hospitalisation de jour (OPdG pour *out-patient de Gramont*).

Type méthodologique de l'étude

Il s'agit d'une étude interventionnelle et comparative en cross-over, incluant des patients atteints d'un CCRM randomisés pour recevoir la capécitabine suivi par un régime intra-veineux 5-FU/LV (selon

3 régimes possibles en fonction des habitudes des centres participants : Mayo clinic, de Gramont pour les patients en hospitalisation complète (IPdG) ou de Gramont modifié pour les patients en hôpital de jour (OPdG) ou inversement. Il s'agit d'un essai en ouvert puisque l'aveugle était impossible. L'étude était approuvée par le comité d'éthique et tous les patients inclus avaient consentis à l'étude.

Critères d'inclusion et de non-inclusion de la population étudiée

Les patients inclus étaient des patients adultes atteints d'un CCR au stade métastatique ou avancé non traité et ayant une espérance de vie supérieure à 3 mois. Etaient exclus de l'étude les patients présentant des contre-indications à la prise orale de capécitabine (troubles cognitifs, psychiatriques, de malabsorption intestinale, insuffisance rénale sévère, allergie connue) et/ ou au 5-FU (insuffisance rénale sévère, allergie connue).

Méthode de sélection de la population étudiée

Aucune précision quant à la méthode de sélection des patients n'a été précisée par les auteurs dans le protocole de l'étude.

Mesures et méthodes de mesure

Le critère d'évaluation principal était la préférence des patients entre la capécitabine et le régime 5-FU/LV intra-veineux. La préférence des patients était évaluée en utilisant un questionnaire spécialement conçu pour le design de cette étude.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement (capécitabine ou régime 5-FU/LV intra-veineux), son impact sur leur qualité de vie et sa sécurité d'emploi. La satisfaction des patients vis-à-vis du traitement a été évaluée à l'aide d'un questionnaire conçu pour les besoins de cette étude et complété par les patients eux-mêmes. Il a été demandé aux patients d'évaluer, sur une échelle allant de 1 (très insatisfait) à 10 (très satisfait), les 2 régimes en termes de satisfaction globale, de commodité et selon comment ils se sentaient à la fin du traitement. La QoL a été évaluée avec le questionnaire validé FACT-C[21] (147). La sécurité a été évaluée chez tous les patients recevant au moins une dose du traitement à l'étude.

Description de l'intervention

Dans cette étude, le traitement par capécitabine a été comparé avec le régime intra-veineux 5-FU/LV qui était utilisé en pratique courante dans chaque centre participant à l'étude (régime Mayo clinic ou régimes de Gramont pour patients hospitalisés ou à domicile) pour refléter la pratique clinique standard. Les 2 types de chimiothérapie (orale et intra-veineuse) ont été délivrées alternativement aux 2 bras étudiés (capécitabine puis régime intra-veineux, ou inversement) (Figure 17).

Chaque cure de traitement correspondait à 1 cycle de capécitabine ou 1 cycle de régime Mayo clinic, ou à 2 cycles (commençant le jour 1 et le jour 14) de régime de Gramont. A la fin de la deuxième cure de traitement, les patients avaient le choix de continuer le régime thérapeutique qu'ils souhaitaient.

La capécitabine était administrée de façon bi-quotidienne (matin et soir au cours des 30 minutes suivant les repas) le premier et le 14ème jour d'un cycle de 21 jours.

Le régime Mayo clinic était administré selon les pratiques cliniques locales en bolus intra-veineux quotidiennement du jour 1 à 5 d'un cycle de 28 jours.

Le régime de Gramont était administré de façon combinée (administration intra-veineuse en bolus et en continu) dans 2 situations cliniques :

-pour des patients en hospitalisation complète (OPdG) sur un cycle de 14 jours.

[21] *Functional Assessment of Cancer Therapy Colorectal*.

-pour les patients en hospitalisation de jour (IPdG) sur un cycle de 48 heures.

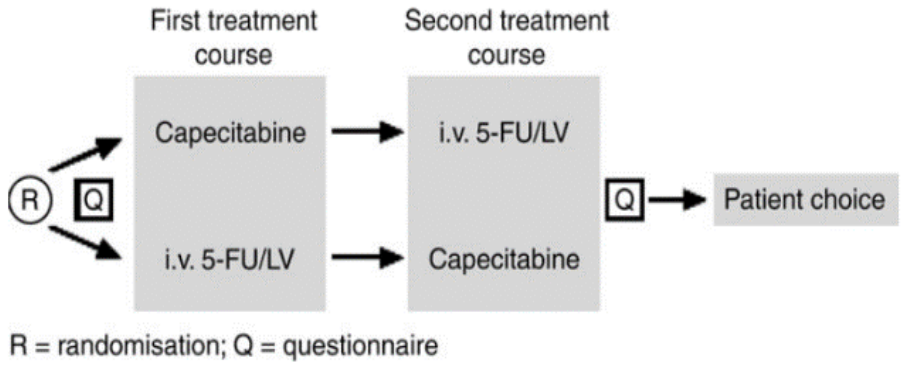
Les adaptations de posologie suite à des effets indésirables médicamenteux ont été opérées selon les pratiques cliniques des centres participants et les recommandations concernant les modifications de dosage de la capécitabine (145).

Le questionnaire sur la préférence des patients était distribué par l'équipe soignante de la clinique et complété par chacun des patients avant la délivrance de la première dose thérapeutique de l'étude et le dernier jour de la seconde cure de traitement.

La satisfaction des patients vis-à-vis du traitement a été évaluée par chaque patient le dernier jour de la seconde cure de traitement à l'aide d'un questionnaire.

La QoL a été évaluée à 3 moments de l'étude : avant la randomisation, les derniers jours de la première et de la seconde cure de traitement (questionnaire).

Figure 17 : Résumé du design de l'étude 7 (D'après Twelves et al., 2005) (142).



Résultats principaux

Population étudiée

Au total, 97 patients issus de 13 centres au Royaume-Uni ont été inclus dans l'étude, dont 94 étaient évaluables.

Préférence thérapeutique

Avant le traitement, presque tous les patients (98%) ont complété le questionnaire de préférence. Globalement, avant le traitement, parmi les patients ayant exprimé une préférence particulière, 95% préféraient le traitement oral et 5% le traitement intra-veineux.

Après la deuxième cure de traitement, le questionnaire de préférence a été complété par 76% des patients.

Après avoir été exposé aux 2 schémas de traitement, la préférence pour la chimiothérapie orale est maintenue chez la majorité des patients. Parmi ceux dont une préférence avait été enregistrée, 64% préféraient la thérapie orale contre 36% la thérapie intra-veineuse. La raison principale évoquée des patients pour justifier leur préférence pour la capécitabine était la commodité d'administration sous forme de comprimés à domicile.

Le type de régime intra-veineux administré influençait de façon considérable cette préférence. En effet, parmi les patients ayant exprimé une préférence, une proportion égale (50%) de patients recevant le régime OPdG préféraient le traitement intra-veineux et le traitement oral ; une forte proportion de patients préférait la capécitabine au régime IPdG (63%) ou Mayo clinic (86%).

Dans les groupes Mayo clinic et IPdG, les 3 patients qui ont exprimé une préférence pour l'administration intra-veineux avant le traitement ont reporté une préférence pour la thérapie orale après la seconde cure de traitement.

La principale raison donnée par les patients concernant leur préférence pour la capécitabine après le traitement était la prise à domicile, celle des patients ayant une préférence pour la voie intra-veineuse était l'existence de moindres signes de toxicité avec la thérapie intra-veineuse.

L'ordre dans lequel le traitement oral/intra-veineux était administré ne semblait pas influencer la préférence thérapeutique (données non montrées).

La satisfaction thérapeutique

Un score positif indiquait une satisfaction augmentée pour la thérapie orale comparée à la thérapie intra-veineuse, un score négatif une satisfaction augmentée pour la thérapie intra-veineuse comparée à la thérapie orale. Globalement, il n'y avait pas de différence en termes de satisfaction des patients entre le traitement oral ou intra-veineux. Cependant, les résultats variaient à travers les différents régimes intra-veineux. Bien que la taille de l'échantillonnage fût réduite, il apparaît que la satisfaction avec la capécitabine était supérieure comparativement au régime Mayo clinic ($p<0,05$). Aucune différence statistiquement significative dans la médiane des scores de satisfaction thérapeutique des patients n'a été observée entre la capécitabine et le régime IPdG. A l'inverse, la satisfaction vis-à-vis du traitement avec le régime OPdG apparaissait supérieure qu'avec la capécitabine ($p<0,05$).

Impact du traitement sur la qualité de vie (QoL)

Globalement, la moyenne des scores de QoL était maintenue durant toute l'étude dans tous les groupes. Bien que la taille de l'échantillonnage fût petite et que la durée au cours de laquelle l'évaluation a été faite était courte, aucune différence sur les scores de QoL estimée n'a été observée entre les patients recevant la capécitabine et ceux recevant le régime Mayo clinic ou IPdG. Par contre, la moyenne des scores de QoL apparaissait augmentée avec chez les patients en hospitalisation de jour (régime OPdG) comparé à la thérapie orale ($p<0,05$).

Toxicité thérapeutique

Le petit nombre de patients dans chacun des groupes de régime intra-veineux excluait toute comparaison formelle entre chaque bras à l'étude. Les effets indésirables liés au traitement (tous grades confondus) ont été observés chez 60% des patients recevant la capécitabine et le régime intra-veineux 5-FU/LV. Dans tous les bras, les effets iatrogènes étaient des effets toxiques typiques de la fluoropyrimidine. Les effets indésirables de grade 3-4 survenaient chez 12% et 7% des patients durant leur traitement par capécitabine et par 5-FU/LV intra-veineux respectivement, sans aucune différence significative observée entre les différentes séquences de traitement.

Conclusions

Cette étude confirmait que la majorité des patients avec un CCRM préférait le traitement oral à la voie intra-veineuse, bien que le régime OPdG apparaît être l'option intra-veineuse la plus populaire. La capécitabine constitue clairement un traitement oral efficace, bien toléré et accepté des patients en alternative au 5-FU/LV par voie intra-veineuse.

3.3.1.8. Tableau synthétique et descriptif des 7 études incluses

Dans un souci de clarté, les 7 études retenues ont été classées dans un tableau permettant l'extraction de leurs données brutes (Tableau 19). Celles-ci ont volontairement été ordonnées par

date de parution indépendamment de leur nature ou de leur puissance méthodologique ou statistiques.

Les 11 entrées qui composent ce tableau correspondent aux 11 items de la grille d'extraction standardisée conçue et détaillée précédemment dans notre partie « Méthodes ».

Par ordre de parution, de l'étude la plus récente à la plus ancienne, nous avons ainsi extraits les données des publications suivantes :

1.Bordonaro S, Tralongo P, Romano F, Lanteri E, Indorato R, Butera A, et al. Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy. Patient Prefer Adherence. juin 2014;917 (108).

2.Bourmaud A, Pacaut C, Melis A, Tinquaut F, Magné N, Merrouche Y, et al. Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey. Ann Oncol. 2 janv 2014;25(2):500 4 (148).

3.Spoelstra SL, Given BA, Given CW, Grant M, Sikorskii A, You M, et al. An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study. Cancer Nurs. févr 2013;36(1):18 28 (114).

4.Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. juill 2011;19(7):1009 18 (123).

5.Macintosh P.W., Pond G r., Pond B j., Leung V, Siu L.l. A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes. Eur J Cancer Care. 1 juill 2007;16(4):380 6 (128).

6.Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, et al. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. nov 2006;42(16):2738 43 (133).

7.Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. févr 2006;17(2):239 45 (142).

Tableau 19 : Tableau synthétique des données extraites de 7 études retenues dans la revue systématique (Interprétation libre).

Titre	*Article 1* *Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy* (108).	Article 2 *Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey* (148).
Auteurs/Date et Revue de publication/Pays où l'étude a été réalisée/Base de données de recrutement	Etude italienne publiée en juin 2014 dans *Patient preference and adherence* par Bordonaro S. et al. Etude issue de MEDLINE (étape 1)	Etude française publiée en janvier 2014 dans *Annals of Oncology* par les auteurs Bourmaud A. et al. Etude issue de COCHRANE (étape 1)
Molécules de chimiothérapie étudiée +/- définition	Toutes les molécules de chimiothérapie orale. Pas de définition donnée par les auteurs.	Toutes les molécules orales de « *chimiothérapies cytotoxiques et thérapies moléculaires ciblées considérées par les oncologues répondeurs comme ayant un haut risque de toxicité (hormonothérapies exclues)* ».
Type méthodologique de l'étude	Etude observationnelle en soins courants sur une cohorte bénéficiant d'un programme éducatif de soins actifs à domicile, « *Active Home Care* ».	Enquête transversale sous forme de questionnaire téléphonique auprès de 260 oncologues prescripteurs de chimiothérapies orale, sélectionnés de façon randomisée et exerçant dans les établissements de santé français, publics et privés.
Echelles d'évaluation et niveau de preuve scientifique/grade de l'HAS	-Echelle STROBE : score 20/22 -Echelle Newcastle-Ottawa : S****C*R* soit 6*/9 -Niveau 2 - grade B.	-Echelle STROBE : score 19/22 -Niveau 4 – grade C.
Hypothèse(s) et postulat(s)/Objectif(s) de l'étude	<u>Hypothèse et postulat :</u> Une intervention éducative sous forme de programmes de soins à domicile aurait un impact positif chez les patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale, en termes de qualité de vie, d'observance, de satisfaction des patients et de recours au système de soins. <u>Objectif de l'étude</u> Evaluer l'impact d'un programme de traitement du cancer, structuré, actif et à domicile, sur la qualité de vie, l'utilisation du système de soins, l'observance et la satisfaction des patients chez des patients cancéreux traités par chimiothérapie orale.	<u>Hypothèses et postulats :</u> Postulats fondés sur l'étude américaine de Weingart et al. de 2007 (149). A l'image des Etats-Unis en 2005, les pratiques de prescription et de surveillance des agents anti-cancéreux oraux seraient hétérogènes sans recommandations standardisées pour leur usage pour les oncologues prescripteurs français en 2012. <u>Objectif principal :</u> Evaluer leurs pratiques de prescription et le contenu du suivi réalisé auprès des patients prenant des chimiothérapies orales prescrites par les oncologues en France. <u>Objectif secondaire :</u> Comparer les pratiques de prescription et le niveau de recueillement des effets indésirables dans les différents centres français.
Période de recrutement/durée de l'étude	Période de recrutement d'avril 2012 à février 2013. Etude sur 6 mois de suivi.	Recrutement des patients sur 4 mois (de janvier à avril 2012). Pas de suivi de patients (étude transversale).
Caractéristiques de la population à l'étude avec extraction des critères d'éligibilité	62 patients cancéreux (tous cancers confondus) ayant au moins une chimiothérapie orale dans son plan de traitement et issus d'un des 3 CAC siciliens participants ont été inclus.	260 oncologues prescripteurs inscrits à l'Ordre National des Médecins en France (métropole et DOM-TOM), exerçant dans un établissement de santé public ou privé.
Méthode de mesures et critère principal d'évaluation +/- critères secondaires le cas échéant	-Évaluation de la qualité de vie des patients au début de l'étude et à 3 mois ou après 2 cycles de chimiothérapie. -Evaluation de l'acceptabilité de la chimiothérapie orale (observance thérapeutique et degré de satisfaction). -Estimation de l'impact clinique, social et économique du programme de soins à domicile au début de l'étude et à 6 mois.	Les réponses aux questionnaires ont fourni une description des pratiques actuelles des oncologues vis-à-vis des chimiothérapies orales en termes : -de prescription -d'information et d'éducation des patients -d'observance thérapeutique et de sécurité d'emploi.
Principaux résultats sur le critère principal +/- le(s) critère(s) secondaire(s)	<u>Impact positif sur la qualité de vie</u> -amélioration statistiquement significative ($p<0,05$) de l'échelle fonctionnelle physique et de la sévérité de certains symptômes associés au cancer et/ou à son traitement, par ordre croissant d'impact positif : anorexie, constipation et	<u>Prescription</u> - règles de prescription aussi rarement présentes sur les ordonnances aux USA en 2005 qu'en France en 2012 (entre 8,3% et 53,5%).

	asthénie, nausée et/ou vomissements, insomnie, dyspnée et douleur. Forte acceptabilité de la chimiothérapie orale - 88,7% des patients considère que la chimiothérapie orale est aussi efficace que d'autres traitements anti-cancéreux et 80,6% qu'elle serait associée à une moindre toxicité. Impact clinique, social et économique des soins à domicile -diminution du nombre de recours aux médecins de soins primaires, corrélée à des réductions de coût de santé : 86,2% au début de l'étude versus 65,5% après 6 mois. - satisfaction globale du programme élevée : moyenne à 4.5/5 pour les aidants versus 4.0/5 pour les patients.	-56% des prescriptions étaient manuscrites, 38,9% étaient électroniques (contre 6% aux USA). Information et éducation des patients - Seulement 12 répondeurs (8%) travaillaient dans des établissements où des programmes d'éducation thérapeutique et de monitoring étaient disponibles pour les patients. -82% des centres mettaient à disposition de leurs oncologues des documents dédiés au bon usage de la chimiothérapie orale pour les patients, mais seulement. 54% des prescripteurs les délivrer effectivement à leurs patients. - 36% des établissements français de soins spécialisés dans le cancer offraient des entraînements spécifiques ou des certifications aux oncologues éduquant leurs patients à l'usage des chimiothérapies orales (versus un tiers aux Etats-Unis) Observance et sécurité d'emploi -Les prescripteurs français en 2012 utilisaient les mêmes méthodes de surveillance de l'observance que leurs collègues américains : 65% déclaraient avoir un carnet dédié, 53% se basaient sur les dires des patients, et 13% sur le comptage des comprimés et, dans les 2 pays, un prescripteur sur 4 ne surveillait pas formellement l'observance au traitement. -80% des répondeurs déclaraient se sentir concernés par la sécurité de ces agents. -39% des répondeurs ont rapporté qu'ils se rappelaient d'au moins un effet indésirable sévère lié au traitement dans l'année précédant l'étude (contre 24% aux Etats-Unis). Différences inter-institutionnelles -l'hétérogénéité dans les pratiques de prescription des chimiothérapies orales n'est pas corrélée au type d'établissement de soins ou aux oncologues. -les CAC développaient plus de nouveaux moyens éducationnels (51%) comparativement aux hôpitaux publics (27%) ou au secteur privé (16%).
Conclusion(s)	Le programme de soins à domicile a eu un impact positif sur les patients cancéreux sous chimiothérapie orale sur :la qualité de vie, l'observance, la satisfaction globale et l'optimisation des ressources du système de soins.	En 2012, en France, à l'image de l'étude américaine de Weingart en 2007, il existe une grande hétérogénéité dans les pratiques de prescription et de surveillance de la chimiothérapie orale.

Titre	Article 3 *An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents : an exploratory study* (114).	Article 4 *Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care* (123).
Auteurs/Date et Revue de publication/Pays où l'étude a été réalisée/Base de données de recrutement	Etude américaine publiée en février 2013 dans *Cancer Nursing* par Spoelstra S.L. et al. Etude issue de COCHRANE (étape 1).	Etude allemande publiée en juillet 2011 dans la revue *Supportive Care in Cancer* par Simons S. et al. Etude issue de RESEARCH GATE (étape 2).
Molécules de chimiothérapie étudiée +/- définition	Toutes les molécules de chimiothérapies anti-cancéreuses orales non-hormonales étaient éligibles. Pas de définition donnée par les auteurs.	La capécitabine. Un cycle (21 jours) = 2 prises orales/jour 14 jours + fenêtre thérapeutique 7 jours.

Type méthodologique de l'étude	Etude exploratoire interventionnelle randomisée en soins courants et en ITT avec 3 groupes intervention : -groupe 1 : système AVR seul (n=40) -groupe 2 : système AVR + intervention infirmière entraînée pour gérer des symptômes non résolus et améliorer l'observance (n=40) -groupe 3 : système AVR + intervention infirmière entraînée pour améliorer l'observance seulement (n=39).	Etude prospective observationnelle de cohorte menée en soins courants, avec 2 bras : 1 groupe contrôle (soins pharmaceutiques standards) versus 1 groupe intervention bénéficiant d'un programme pharmaceutique intensifié.
Echelles d'évaluation et niveau de preuve scientifique/grade de l'HAS	-Echelle STROBE : 22/27 -Niveau de preuve 2 - Grade B.	-Echelle STROBE : 20/22 -Echelle NCO : S****C**R** soit 8*/9 -Niveau 2 - Grade B.
Hypothèse(s) et postulat(s)/Objectif(s) de l'étude	Hypothèse et postulat : -Postulats fondés sur une étude princeps publiée par les mêmes auteurs en 2009 (118). -Une sévérité des symptômes basse mènerait à une amélioration de l'observance. Des interventions fondées sur la gestion des symptômes et qui promeuvent l'observance entraîneraient des meilleurs scores d'observance. Objectif(s) de l'étude Cette étude examine les différences d'observance et des symptômes et évalue l'impact d'une intervention pour gérer les symptômes et l'observance aux agents anti-cancéreux oraux sur les scores d'observance de 3 groupes intervention distincts.	Hypothèse et postulat : L'observance des patients sous chimiothérapie orale dans le cadre des cancers du sein et des cancers colo-rectaux est bonne mais peut être améliorée. Une meilleure implication des pharmaciens améliorerait-elle l'observance des patients cancéreux sous chimiothérapie orale ? Objectif principal : Evaluer l'observance thérapeutique à la capécitabine des patients atteints de cancers du sein ou colo-rectaux Objectif secondaire : Evaluer l'impact d'une intervention éducative de soins pharmaceutiques sur l'observance de cette même typologie de patients.
Période de recrutement/durée de l'étude	Période de recrutement 1 an et 4 mois (entre septembre 2008 et janvier 2010). Période de suivi : 8 semaines au total.	Période de recrutement -groupe contrôle : de mai à octobre 2006 (le dernier patient sorti d'étude était en janvier 2007). -groupe intervention : de décembre 2006 à juillet 2007 (le dernier patient est sorti de l'étude en octobre 2007). Période de suivi 6 cycles complets de capécitabine (126 jours), ou plus courte durée en cas d'arrêt précoce de l'étude.
Caractéristiques de la population à l'étude avec extraction des critères d'éligibilité	119 patients adultes sous chimiothérapie orale non-hormonale pour 3 typologie de cancers solides (sein, côlon et poumons) possédant un téléphone à clavier et issus de 4 centres américains spécialisés en oncologie.	48 patients ambulatoires (à domicile) adultes, sans démence, naïfs de toute chimiothérapie orale et débutant une chimiothérapie par capécitabine pour la première fois (en monothérapie ou combinée à d'autres anti-cancéreux) souffrant d'un cancer du sein ou colo-rectal ont été inclus ; ils étaient issus de 6 centres de soins américains spécialisés en oncologie.
Méthode de mesures et critère principal d'évaluation +/- critères secondaires le cas échéant	Evaluation de l'observance : dossiers médicaux des patients au début et à la fin de l'étude, des registres des pharmaciens après l'interview final à 10 semaines et de l'auto-report des patients à l'inclusion, à chacun des 8 appels AVR hebdomadaires et 10 semaines après le début de l'étude. Evaluation de la sévérité des symptômes : inventaire de 15 symptômes pertinents et évaluation de la sévérité (échelle de 0 à 15) Impact de l'intervention AVR sur la relation entre observance et sévérité des symptômes.	Critère d'évaluation principal : l'observance journalière Observance journalière = nombre d'ouvertures correctes (en jours) du container MEMS°/nombre de jours monitorés chez un patient donné. Cibles d'observance journalière retenue : -pour le groupe contrôle : 79,1% -pour le groupe intervention : 95% Critères d'évaluation secondaire : -le RR de prise du traitement à intervalle régulier -la persistance thérapeutique -l'observance globale = nombre d'ouvertures effectives/ nombre d'ouvertures attendues

		-le RR de l'intervalle de prise de non-observance -la régularité des intervalles de prise dans le groupe intervention.
Principaux résultats sur le critère principal +/- le(s) critère(s) secondaire(s)	Evaluation de l'observance : -Score global de non-observance de 42%, sans différence significative entre les 3 groupes. -Les oublis de doses augmentaient avec la complexité du schéma de chimiothérapie : les patients ayant un régime continu ont une observance meilleure (88%) que ceux ayant un schéma de cure discontinu (35% et 37%). Evaluation de la sévérité des symptômes : -La sévérité des symptômes diminuait au cours du temps dans les 3 groupes. -L'intervention AVR seule était aussi efficace que l'AVR associée à l'intervention infirmière pour promouvoir l'observance et gérer les symptômes liés aux effets secondaires. Relation entre observance et sévérité des symptômes : -Des scores d'observance plus élevés étaient relatés avec les niveaux les plus bas de sévérité des symptômes.	Dans le groupe contrôle, la médiane d'observance journalière était de 93,8% versus 98,5% dans le groupe intervention (p=0,029, test U de Mann-Whithney). L'intervention de soins pharmaceutiques intensifiés a diminué la variabilité de tous les paramètres d'observance (globale et journalière) de façon significative. A la fin de la période observationnelle de 126 jours, la probabilité d'être toujours traité par capécitabine était de 48% dans le groupe contrôle versus 83% dans le groupe intervention (p=0,019, test log-rank). Le « nombre nécessaire à traiter » de patients de 6 autorise l'interprétation selon laquelle le programme de soins pharmaceutiques intensifiés pour des patients recevant 2 prises quotidiennes de capécitabine éviterait une situation de non-observance (selon la définition basée sur l'intervalle de prise) tous les 3 jours.
Conclusion(s)	L'intervention AVR seule était aussi efficace que l'AVR associée à l'intervention infirmière pour promouvoir l'observance et gérer les symptômes liés aux effets secondaires des agents oraux des patients cancéreux.	Cette étude démontre l'impact positif d'un programme de soins pharmaceutiques intensifiés : -pour améliorer l'observance aux molécules de chimiothérapies orales en cancérologie -sur le maintien des patients sous leur régime chimiothérapique à base de capécitabine -sur une meilleure homogénéité des intervalles de prise médicamenteuse.

Titre	*Article 5* *A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes* (128).	Article 6 *Patient preference for oral or intravenous chemotherapy : a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer* (133).
Auteurs/Date et Revue de publication/Pays où l'étude a été réalisée/Base de données de recrutement	Etude canadienne publiée en juillet 2007 dans la revue European Journal of Cancer Care, par Macintosh P.W. et al. Publication issue de MEDLINE (étape 2).	Etude danoise publiée en novembre 2006 dans le revue *European Journal of Cancer* par Pfeiffer P. et al. Publication issue de MEDLINE (étape 2).
Molécules de chimiothérapie étudiée +/- définition	La capécitabine.	La capécitabine.
Type méthodologique de l'étude	Etude prospective interventionnelle et randomisée en cross-over avec 2 bras à l'étude : un groupe de patients prenant la capécitabine dans un emballage conventionnel (bouteilles) pendant le cycle 1, puis la prenant avec l'aide d'un pilulier journalier le cycle 2 (et vice-versa).	Essai contrôlé randomisé en cross-over dans le cadre d'une analyse en ITT, avec 2 bras à l'étude, chacun des patients recevant 3 cycles de régime IV[22] 5-FU/LV nordique sur 6 semaines puis 2 cycles de capécitabine orale sur 6 semaines également (ou inversement).
Echelles d'évaluation et niveau de preuve scientifique/grade de l'HAS	-Echelle CONSORT : 15/25 -Niveau 2 – Grade B.	-Echelle CONSORT : 19/25 -Niveau 2 – Grade A.
Hypothèse(s) et postulat(s)/Objectif(s) de l'étude	Le recours à un appareil d'assistance rudimentaire (piluliers) comparativement aux bouteilles conventionnelles à comprimés, augmenterait le taux d'observance des patients sous chimiothérapie orale.	Hypothèse et postulat : Postulats fondés sur le design de l'étude de Borner et al. de 2002 (139). Les auteurs de l'étude ont supposé que, du fait de la commodité d'utilisation de la thérapie orale, les

[22] Intra-veineux(se).

	Objectif principal : évaluer si le pilulier pouvait améliorer observance des patients sous chimiothérapie orale. Objectif secondaire : évaluer la satisfaction et préférence des patients à la méthode d'emballage la plus facile d'utilisation.	patients cancéreux sont susceptibles de préférer la voie orale à la voie IV. Objectif de l'étude Evaluer la préférence des patients entre le régime IV et la chimiothérapie orale par capécitabine.
Période de recrutement/durée de l'étude	Période de recrutement D'avril à juin 2005 Période de suivi 2 cycles de capécitabine (cycle 1 et 2).	Période de recrutement Recrutement sur une année de décembre 2002 à décembre 2003. Période de suivi Suivi sur 24 semaines (6 mois) à moins de la survenue de signes de progression du cancer, de signes de toxicité sévère ou d'un souhait exprimé du patient d'arrêter le traitement.
Caractéristiques de la population à l'étude avec extraction des critères d'éligibilité	25 patients éligibles ayant un cancer solide avec 2 cycles consécutifs de capécitabine programmés Patients issus de 3 sites de l'Hôpital Princess Margaret de Toronto (Ontorio, Canada)	49 patients adultes issus de 5 services hospitaliers danois atteints d'un cancer colo-rectal, sans antécédent de cure de chimiothérapie, avec une espérance de vie > 3 mois
Méthode de mesures et critère principal d'évaluation +/- critères secondaires le cas échéant	Critère d'évaluation principal : la différence d'observance selon les 2 méthodes de packaging, mesurée de façon indirecte par comptage des comprimés. Critère d'évaluation secondaire : la préférence des patients vis-à-vis de la méthode de packaging via un questionnaire.	Evaluation de la préférence des patients entre la chimiothérapie orale par capécitabine et le régime IV 5-FU/LV via un questionnaire rempli avant la première cure de chimiothérapie, à la fin des 12 semaines de traitement puis à 6 mois.
Principaux résultats sur le critère principal +/- le(s) critère(s) secondaire(s)	L'observance thérapeutique -cycle 1 : 93% des patients étaient observants. -cycle 2, 78% des patients étaient observant mais 100% des patients avaient un score d'observance > 90%. Pas de différence statistiquement significative sur les scores d'observance entre les patients utilisant le pilulier (17/21=81% étaient observant) et ceux utilisant les bouteilles conventionnelles (18/21=86% d'observants). Quand on distingue ce taux d'observance selon la méthode de packaging ou le cycle, ils restent similaires : -pour le cycle 1 : 12/14=86% des patients utilisant le pilulier étaient observant versus 9/10=90% pour ceux utilisant les bouteilles conventionnelles -pour le cycle 2 : 5/7=71% des patients utilisant le pilulier étaient observant versus 9/11=82% de ceux employant les bouteilles conventionnelles. Les préférences thérapeutiques La majorité des patients étaient satisfaits avec le pilulier (61% versus 11%, p=0,027) et préféraient ce packaging (61% versus 17%, p=0,061). Etre une femme était le seul facteur prédictif statistiquement significatif de la préférence de la méthode d'emballage (p=0,048), en faveur du pilulier.	Après 12 semaines de traitement, 30 patients (61%) préféraient le régime nordique 5-FU/LV et ont choisi de poursuivre leur traitement sous ce régime IV pour 3 mois supplémentaires tandis que 19 patients (39%) préféraient la capécitabine et ont poursuivi avec ce schéma oral pour 3 mois de plus (p=0,11). Les raisons principales expliquant la préférence des patients pour la voie IV étaient la moindre fréquence des diarrhées et des nausées, ainsi qu'une moindre asthénie. La séquence thérapeutique a influencé la préférence des patients. Dans le bras B (patients commençant par la capécitabine), 46% préféraient continuer avec la thérapie orale tandis que dans le bras A (patients commençant par le régime nordique 5-FU/LV), cela était le cas pour seulement 30% des patients.
Conclusion(s)	Bien qu'aucune différence statistiquement significative dans l'observance des patients utilisant le pilulier n'ait était objectivée, la majorité des patients préféraient et étaient plus satisfaits avec cette méthode d'emballage.	Les patients préféraient le régime de moindre toxicité et la voie et le lieu d'administration du régime, à domicile ou à l'hôpital), importe moins.

Titre	Article 7 *A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer* (142).
Auteurs/Date et Revue de publication/Pays où l'étude a été réalisée/Base de données de recrutement	Etude anglaise de février 2006 publiée par Twelves C. et al. dans Annals of Oncology Issu de COCHRANE (étape 1).
Molécules de chimiothérapie étudiée +/- définition	La capécitabine.
Type méthodologique de l'étude	Etude interventionnelle et comparative en cross-over, incluant des patients atteints d'un CCR randomisés pour recevoir la capécitabine suivi par un des 3 régimes IV 5-FU/LV (ou inversement) : Mayo clinic, de Gramont pour les patients en hospitalisation complète hospitalisés (OPdG) ou en hospitalisation de jour (IPdG).
Echelles d'évaluation et niveau de preuve scientifique/grade de l'HAS	-Echelle CONSORT : 19/25 -Niveau 1 – Grade A.
Hypothèse(s) et postulat(s)/Objectif(s) de l'étude	<u>Hypothèse et postulat :</u> Les patients atteints d'un CCR au stade métastatique préfèreraient une chimiothérapie orale (la capécitabine) à un régime IV à efficacité équivalente. <u>Objectif(s) de l'étude :</u> Objectif principal : Déterminer la préférence des patients pour la capécitabine ou un régime IV 5-FU/LV (soit le régime IV en bolus Mayo clinic, soit le régime IV continu de Gramont) chez les patients atteints de CCR au stade métastatique (objectif principal). Objectifs secondaires : Evaluer la toxicité, la qualité de vie QOL et la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement.
Période de recrutement/durée de l'étude	Pas de données sur la période de recrutement Les patients étaient suivis durant l'équivalent de 2 cures de chimiothérapie, dont au moins une durait 21 jours (capécitabine). La durée de la deuxième cure, forcément un régime 5-FU/LV IV, était fonction du type de régime IV auquel les patients étaient alloués aléatoirement : -28 jours pour le régime Mayo clinic -14 jours pour le régime IPdG -48 heures pour le régime OPdG.
Caractéristiques de la population à l'étude avec extraction des critères d'éligibilité	94 patients inclus atteints d'un CCR au stade métastatique issus de 13 centres au Royaume-Uni.
Méthode de mesures et critère principal d'évaluation +/- critères secondaires le cas échéant	Critère d'évaluation principal : la préférence des patients entre la capécitabine et le régime 5-FU/LV IV (questionnaire). Critères d'évaluation secondaires : la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement, son impact sur leur qualité de vie et sa sécurité d'emploi (via 3 questionnaires distincts).
Principaux résultats sur le critère principal +/- le(s) critère(s) secondaire(s)	<u>Critère d'évaluation principal :</u> -Au début de l'étude, 95% préféraient le traitement oral versus 5% le traitement IV ; la majorité d'entre eux (64%) maintenait leur préférence pour la chimiothérapie orale après avoir reçu les 2 modes de chimiothérapie, principalement pour la commodité d'administration per os à domicile. -Le type de régime IV administré influençait de façon considérable cette préférence : 50%, 63% et 86% des patients préféraient la capécitabine respectivement au régime OPdG, IPdG et Mayo clinic. - L'ordre dans lequel le traitement oral/IV était administré ne semblait pas influencer la préférence thérapeutique. <u>Critères d'évaluation secondaires :</u> -la satisfaction avec la capécitabine était supérieure comparativement au régime Mayo clinic et inférieure par rapport au régime OPdG ($p<0,05$) - la moyenne des scores de QoL apparaît augmentée avec le régime OPdG comparé à la thérapie orale ($p<0,05$). -pas de différence statistiquement significative entre les séquences de traitement en termes de toxicité.
Conclusion(s)	Cette étude confirmait que la majorité des patients avec un CCRM préféraient le traitement oral à la voie IV. La capécitabine constitue clairement un traitement oral efficace et bien toléré alternatif au 5-FU/LV par voie IV.

3.3.2. Evaluation du risque de biais

L'outil « *Risk of bias tool* » mis à la disposition de tous en ligne par la Collaboration Cochrane [23] a été notre source d'inspiration pour concevoir le tableau 20 en y intégrant 7 critères d'intérêt évaluant les risques de biais ou d'erreurs pour chacune de nos 7 études retenues. La réalisation de ce tableau, complété d'un jeu de 3 couleurs selon le niveau de risque de biais, constitue une aide visuelle rapide pour nos lecteurs afin d'évaluer ces biais.

Tableau 20 : Evaluation des risques de biais dans chacune des 7 études incluses de notre revue systématique (Interprétation libre).

	Aveugle ?	Allocation aléatoire ?	Groupe contrôle ?	Biais d'attrition ?	Biais liés à la subjectivité de l'enquêté ?	Biais de confusion ?	Autres biais potentiels ?
Etude 1 de Bordonaro et al.	-	-	-	+	-	+	?
Etude 2 de Bourmaud et al.	+	+	+	+	-	+	+
Etude 3 de Spoelstra et al.	?	+	+	+	-	+	?
Etude 4 de Simons et al.	-	-	+	+	-	+	+
Etude 5 de Macintosh et al.	?	+	+	+	-	+	-
Etude 6 de Pfeiffer et al.	-	+	+	+	-	+	?
Etude 7 de Twelves et al.	-	+	+	+	-	+	+

Pour chaque étude et chaque type de biais : la pastille rouge indiquait un risque de biais élevé -, la pastille verte un risque minime + et la jaune un risque incertain ?.

Un regard rapide sur ce tableau synthétique révèle que nos 7 études retenues dans notre revue systématique, qu'elles soient observationnelles ou interventionnelles, sont toutes fondées sur le recueil de données (patients ou prescripteurs) à partir de questionnaire, ce qui est soumis à la subjectivité de l'enquêté avec des risques de biais de mémorisation notamment. Par ailleurs, s'agissant de 7 études en ITT, tous les patients inclus ont été analysés, y compris les perdus de vus, ce qui a permis de réduire le risque de biais d'attrition. L'étude de Bordonaro et al. (étude 1) est celle présentant le maximum de risque de biais, étant donné que les investigateurs n'ont pas réalisé d'aveugle, ni de randomisation et qu'ils se sont fondés sur l'observation d'un effet (l'impact d'un

23 http://handbook.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_a_the_cochrane_collaborations_tool_for_assessing.htm, consulté le 16/06/2016.

programme de soins à domicile). *A contrario*, l'étude de Twelves et al. (étude 7) constitue l'étude de notre revue systématique la mieux conduite sur le plan méthodologique ce qui se reflète par une minimisation du risque de biais. La conception de son design empêchait l'insu aussi bien des patients que des médecins, il s'agissait donc d'un essai en ouvert avec un risque de biais lié à l'absence d'insu connu *a priori* des auteurs.

4. DISCUSSION

Notre revue de la littérature est composée de 7 études, avec 3 thématiques principales autour de la chimiothérapie anti-cancéreuse orale qui s'en dégagent :

-l'observance des patients et leur éducation thérapeutique par les acteurs de santé de première ligne pour l'améliorer (thématique 1)

-la préférence des patients entre régime oral et régime intra-veineux (thématique 2)

-les pratiques de prescription et de suivi des patients par les prescripteurs de chimiothérapie orale (thématique 3).

Quatre études répondent à la thématique 1 de façon prédominante :

-Etude 1 (108) : Bordonaro S, Tralongo P, Romano F, Lanteri E, Indorato R, Butera A, et al. *Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy*. Patient Prefer Adherence. Juin 2014 ;917.

-Etude 3 (114) : Spoelstra SL, Given BA, Given CW, Grant M, Sikorskii A, You M, et al. *An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study*. Cancer Nurs. Févr 2013 ;36(1) :18 28.

-Etude 4 (123) : Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. *Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care*. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. Juill 2011 ;19(7) :1009

-Etude 5 (128) : Macintosh P w., Pond G r., Pond B j., Leung V, Siu L. *A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes*. Eur J Cancer Care. 1 juill 2007 ;16(4) :380 6.

Deux études dégagent de façon prédominante la thématique 2 :

-Etude 6 (133) : Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, et al. *Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer.* Eur J Cancer Oxf Engl 1990. Nov 2006 ;42(16) :2738 43.

-Etude 7 (142) : Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. *A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer.* Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. Févr 2006 ;17(2) :239 45.

Une seule étude reprend la thématique 3 :

-Etude 2 (148) : Bourmaud A, Pacaut C, Melis A, Tinquaut F, Magné N, Merrouche Y, et al. *Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey.* Ann Oncol. Janv. 2014 ;25(2) :500 4.

Ainsi, nous diviserons notre discussion en 3 parties. La partie initiale sera articulée autour des 3 principales thématiques dégagées précédemment afin de répondre à notre objectif de départ qui était de réaliser un état des lieux de la chimiothérapie orale à domicile fondée sur la médecine factuelle ou *Evidence-Based-Medecine*. Nous poursuivrons notre travail par une mise en perspectives de l'impact de ces résultats sur la pratique de routine du médecin généraliste en tant qu'acteur de santé de première ligne dans le parcours de soins des patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale en ville (avec ou sans HAD), à côté de son confrère pharmacien officinal. Pour finir, nous achèverons notre recherche par une analyse méthodologique comparative et critique de notre revue systématique de la littérature, en en dégageant forces et faiblesses.

4.1. Partie 1: Analyse comparative des 7 études de notre revue systématique de la littérature

4.1.1. Thématique 1 : Observance aux agents oraux et éducation thérapeutique des patients

4.1.1.1. Contexte: la problématique de l'observance thérapeutique aux agents anti-cancéreux oraux

L'observance se définit comme la concordance entre les recommandations du médecin et les comportements des malades en termes de période, de dosage et de fréquence (151). L'adhésion thérapeutique désigne le degré d'acceptation et d'accord qui définit la position d'un sujet vis-à-vis de l'exécution d'une thérapeutique. Elle se distingue de la persistance qui est la période écoulée entre le début du traitement et son interruption temporaire ou définitive (152).

Plusieurs difficultés relatives à l'observance peuvent apparaître dans le cas d'une administration de chimiothérapie par voie orale. Elles concernent :
-le respect du bon usage par les patients de ces traitements, compte tenu de leur toxicité ; cette toxicité pouvant être accentuée par un mésusage du médicament (non-respect du plan de prise, interactions médicamenteuses, etc.) (études 3, 4).
-la question de l'auto-surveillance et de l'autonomie du patient concernant les effets indésirables qui pourraient survenir, et donc de son éducation thérapeutique par l'équipe soignante (études 1 et 3)
-les enjeux de la bonne observance et de la persistance qui ont des conséquences, aussi bien du point de vue de l'efficacité thérapeutique que des coûts des traitements (études 1, 3, 4, 5).
Par ailleurs, l'observance va au-delà de la bonne prise du traitement, il faut également, dans certains cas, que le patient respecte les horaires ou intervalles entre 2 prises, le moment de la prise (à distance ou non des repas), ainsi que les doses prescrites (risque de sur-dosage ou de sous-dosage) (études 3 et 4) et la conduite à tenir en cas d'oubli ou d'effets indésirables (étude 3), ce qui est en accord avec la littérature (152) (153). Enfin, il a été bien documenté que l'observance aux agents oraux devenait problématique lorsque la non-observance réduisait significativement le taux sanguin de la molécule atteignant un seuil d'inefficacité thérapeutique (129) (154) (111).

L'observance thérapeutique est une problématique complexe et multifactorielle pouvant avoir une influence considérable dans les résultats thérapeutiques de nombreuses pathologies (155).Dans le cas particulier de la chimiothérapie anti-cancéreuse orale, l'adhérence au traitement peut avoir un impact significatif sur l'efficacité de la chimiothérapie dont elle constitue le premier facteur prédictif (129). L'observance aux agents oraux est donc une composante essentielle de l'efficacité thérapeutique (156) (151).

Pourtant, les conséquences de la non-observance thérapeutique aux chimiothérapies orales sont bien répertoriées dans la littérature. Tipton et al. (30) a listé les conséquences d'une faible observance aux agents oraux comme suit :

-faible taux de survie

-inefficacité du traitement avec échec thérapeutique

-favorise les adaptations injustifiées du traitement

-un recours augmenté aux ressources du système de santé et des coûts de santé majorés : augmentation du nombre de visites à l'hôpital et d'hospitalisations, durée de séjour hospitalier allongé

-dans le cadre des essais cliniques : elle peut être source de mauvais résultats, des taux de réponses incohérents et conduire à des recommandations erronées sur des dosages notamment

- augmentation des effets indésirables et de la toxicité

-une faible communication entre le patient et les soignants

-une moindre satisfaction des patients.

4.1.1.2. La paucité des publications sur l'observance aux agents anti-cancéreux oraux

Bien que les méthodes de mesure de l'observance soient diverses et variées, il existe très peu d'études d'observance chez les patients cancéreux, encore moins sous chimiothérapie orale et elles concernent souvent l'hormonothérapie per os (111) (124) (157) (125) (158).Cette paucité de publication des études d'observance sur les agents anti-cancéreux oraux est possiblement en grande partie liée au faut que la majorité des traitements anti-cancéreux sont encore délivrés en milieu hospitalier par voie intra-veineuse.

4.1.1.3. Variabilité des méthodes de mesure de l'observance

Les méthodes de mesure de l'observance thérapeutique sont multiples et variées. Il en existe de 2 types : les méthodes directes et les méthodes indirectes.

- *Méthodes de mesure directes de l'observance*

Les méthodes directes sont de mise en œuvre plus délicate que rapport aux méthodes indirectes, car elles sont dépendantes de la pharmacocinétique de la formulation anti-cancéreuse orale étudiée, et donc sont soumises à la grande variabilité inter et intra-individuelle de leur biodisponibilité (Tableau 21). Elle comprennent (2) :

-l'observation directe du patient

-les dosages plasmatiques de la substance active ou de ses métabolites (valeur résiduelle, valeur au pic ou valeurs aléatoires)

-la mesure des marqueurs biologiques sanguins.

Tableau 21 : Avantages et Inconvénients des méthodes de mesure directes de l'observance (inspiré du travail de thèse du Dr DESESQUELLES (2) et de Farmer (159)).

Méthodes directes	Avantages	Inconvénients
Observation directe du patient	-grande précision -vérification de l'utilisation.	-impraticable en ambulatoire -les patients peuvent cacher des comprimés dans leur bouche puis les jeter.
Dosage de la substance active ou de ses métabolites	-objectivité -vérification de l'utilisation récente.	-variation de la cinétique intra- et inter-patients -effet blouse blanche pouvant donner une fausse impression d'adhésion -coûteuse.
Mesure d'un marqueur biologique	-objectivité -vérification de l'utilisation récente.	-variation de la cinétique intra- et inter-patients -dosages quantitatifs coûteux -nécessite le recueil de liquides organiques - ne reflètent pas le comportement du patient.

- *Méthodes de mesure indirectes de l'observance*

Les méthodes indirectes de mesures de l'observance (Tableau 22) regroupent (2) :

-le recours à un questionnaire

-l'interrogatoire et l'évaluation clinique du patient

-l'entretien

-le carnet d'auto-évaluation du patient

-le comptage des unités thérapeutiques restantes lors des consultations de suivi

-le contrôle du délai entre 2 renouvellement d'ordonnance

-Les systèmes électroniques.

Tableau 22 : Avantages et Inconvénients des méthodes de mesure indirectes de l'observance (inspiré du travail de thèse du Dr DESESQUELLES (2) et de Farmer (159)).

Méthodes indirectes	Avantages	Inconvénients
Questionnaire patients	-simple -peut donner des informations concernant le comportement du patient -non coûteux.	-risque d'erreur croissant avec l'espacement des visites -biais de déclaration.
Entretien	-facile à utiliser -peu coûteux.	-influencé par la façon de mener l'entretien par l'interviewer.
Carnet d'auto-évaluation patient	-seules données dont la source est le patient apportant des informations sur le rythme des prises -aide au rappel.	-falsification aisée par le patient -risque de surestimation -le patient doit penser à remplir et ramener son carnet en consultation.
Evaluation de la réponse clinique du patient	-simplicité -facilité de mise en œuvre.	-des facteurs autres que l'adhésion peuvent affecter la réponse.
Comptage des unités thérapeutiques lors des consultations de suivi	-objectivité -mesure quantifiable -facile à mettre en œuvre -peu coûteux.	-données facilement falsifiables par le patient -pas de données sur le rythme des prises -oubli des médicaments lors du comptage.
Contrôle du délai entre 2 renouvellement d'ordonnance	-mesuré par l'Indicateur *Medication Possession Ratio* (MPR)[24] -simplicité - facile à mettre en œuvre -peu coûteux.	-ne reflète pas le comportement réel du patient (achat sans consommation du traitement).
Mesures des marqueurs physiologiques	-facilité de mise en œuvre.	-marqueurs absents pour d'autres raisons que la non-observance (absorption médiocre, absence de réponse thérapeutique, …).
Pilulier électronique	-précision -résultats quantifiables -données précises sur le rythme des prises.	-coûteuse -nécessite des visites de contrôle et un enregistrement des données à partir des flacons -intrusif.

Trois études d'observance fondent leur mesure de l'adhésion thérapeutique sur les dires et l'auto-report des patients (étude 1, 3 et 5) à l'aide de 3 outils différents : un questionnaire dans l'étude 1, des interviews téléphoniques hebdomadaires réalisés par un système de réponse vocale automatisée (AVR) dans l'étude 2 et un calendrier de prise médicamenteuse dans l'étude 5.

Le recours à un questionnaire (étude 1) est la méthode de mesure la plus fréquemment employée (avec le comptage des unités thérapeutiques) et peu coûteuse, elle consiste en une série de questions méthodiquement posées, adressées directement à l'individu ou à une tierce personne

[24] Le « *Medication Possession Ratio* » (MPR) se calcule comme étant le nombre de tablettes prescrites sur une période donnée (le plus souvent 1 an) divisée par le nombre de tablettes (ou de DDD) théoriques en cas d'observance maximale. Un patient correctement observant se définit généralement comme ayant un MPR supérieur ou égal à 80 % (152).

servant d'intermédiaire. Ces questions doivent êtres simples et s'intéressaient à une période relativement courte. Les informations recueillies sont précises, détaillées.

L'entretien (étude 3) repose sur des informations délivrées par le patient. L'inconvénient est qu'il nécessite la mobilisation de personnel pour rencontrer les patients et est dépendant de la façon dont l'interviewer conduit l'entretien et formule ses questions. Enfin, du fait du face à face, le patient peut avoir tendance à surestimer observance suivant le modèle du « bon patient » observant.

Le carnet d'auto-évaluation du patient (étude 5) est une méthode peu coûteuse, il s'agit d'un journal à remplir par le patient enquêté sur une période préalablement définie. Il contourne ainsi le problème de biais de mémorisation. Il suppose une forte motivation du patient qui est seul à maîtriser les données (2).

Ces 3 techniques de mesure de l'observance effective des patients fondées sur ses dires sont des méthodes dites indirectes, et sont par essence sujettes à des biais de déclaration. Il n'en reste pas moins que l'interrogatoire des patients à l'intérêt de délivrer des informations intéressantes concernant le comportement des patients vis-à-vis de leur adhésion thérapeutique, et notamment sur les raisons de non-respect des protocoles thérapeutiques par les patients (160).

4.1.1.4. La problématique du choix de la méthode de mesure de l'observance thérapeutique en l'absence de gold standard

La problématique du choix de la méthode de mesure de l'observance est récurrente dans la littérature (30). Un éditorial paru en 1979 (161) concluait qu'il n'y avait pas de gold standard dans ce domaine. Dans le même sens, la mini-revue de la littérature d'Escalada et al. (162) souligne l'existence d'une disparité dans les différentes méthodes de mesure de l'observance thérapeutique chez les patients adultes atteints de cancer sous chimiothérapie orale, avec l'absence de gold-standard à ce sujet. Aussi, il est compliqué de déterminer leur niveau d'adhérence avec précision bien que les résultats de cette revue tendent à montrer un haut niveau de compliance, quelque soient les outils de mesure de l'adhérence utilisés par les auteurs.

Néanmoins, la combinaison d'au moins 2 méthodes de mesure semble recommandée, dont l'une devrait être systématiquement fondée sur les dires du patient (2). C'est le choix fait par les auteurs de 2 de nos études d'observance qui ont eu recours à une combinaison de 2 méthodes de mesure de l'observance, afin de pallier mutuellement à leurs écueils et limites techniques. Les auteurs de l'étude 3 ont fait le choix de combiner l'auto-report des patients à l'analyse des dossiers médicaux et des registres de pharmacies ; dans l'étude 5, le choix des auteurs s'est porté sur le comptage des comprimés. Le recours à une seule méthode de mesure de l'observance dans les publications 1 et 4 en constitue une limite méthodologique, plus particulièrement pour l'étude 1 dont les auteurs fondent les résultats d'observance sur les seuls dires des patients. En effet, ces derniers ont tendance à surestimer leur observance thérapeutique comme le confirme l'étude de Waterhouse et al. (125) qui a utilisé 3 méthodes de mesure de l'observance (le pilulier électronique, l'auto-report et le comptage des unités thérapeutiques) chez 24 patients atteintes d'un cancer du sein pour évaluer leur adhésion à l'hormonothérapie (tamoxifène). Cette étude a révélé que l'auto-report des patientes ou le comptage des unités thérapeutiques surestiment de façon statistiquement significative le niveau d'observance comparativement aux données recueillies par un pilulier électronique. Ainsi, les taux d'observance étaient de 98,6% lorsqu'il s'agissait du report effectué par les patientes, 92,1% en utilisant le comptage des unités thérapeutiques et de 85,4% soit le score le plus bas avec les données du pilulier électronique.

Les 2 autres méthodes de mesure de l'observance ayant été utilisées dans l'une de nos 4 études d'observance retenues étaient la mesure indirecte par système électronique MEMS° (étude 4) et le comptage des comprimés (étude 5). Si ce système est capable d'enregistrer la date et l'heure de l'ouverture des flacons, la méthode de mesure électronique MEMS° choisie dans l'étude 4 ne renseigne en rien sur la prise effective du traitement ou encore de la bonne dose étant donné que les

patients peuvent ouvrir les flacons sans prendre de médicaments ou en quantité inappropriée. Certains appareils possèdent même un affichage de l'heure de la dernière prise, et sont dotés d'un système d'alarme auditive informant le patient de la prochaine prise de traitement, et constituant par là même un système incitatif. Bien qu'elle fournisse des détails exacts sur le comportement du patient eu égard de son traitement, elle reste une méthode très coûteuse et difficile à utiliser en pratique courante au chevet du patient. Elle peut enfin entraîner une modification de comportement du patient pendant la période d'emploi de cet artifice, donnant une image erronée de son observance (2). Toutefois, afin d'éviter les sources potentielles de biais liées à cette technique de mesure de l'observance, les patients avaient pour consigne de recharger la fiole en capécitabine plusieurs fois au cours de l'étude, selon la posologie prescrite variant en fonction de chaque patient (posologie variant de 2 à 4 comprimés par jour) ; ils étaient donc informés de la nécessité de faire coïncider le remplissage de la bouteille avec une de leur prise médicamenteuse, pour éviter des ouvertures supplémentaires pouvant biaiser l'analyse finale

L'article 5 était la seule étude incluse dans notre revue ayant utilisé le comptage des comprimés pour mesurer l'observance des patients. Il s'agit de la méthode de mesure la plus communément utilisée, particulièrement dans les essais cliniques, mais n'en reste pas moins sans limites. En effet, certains patients peuvent délibérément dissimuler une faible observance en se débarrassant de comprimés pour donner l'illusion d'une meilleure compliance lors du comptage (163). En outre, si les bouteilles ne sont pas retournées, l'observance ne peut alors pas être évaluée du tout. Aussi, bien que le comptage des comprimés puisse vérifier si le patient a pris le nombre correct de comprimés pour une période de temps donné, il ne peut pas s'assurer qu'ils les aient pris à l'horaire prévue. Malgré ces écueils, le comptage des comprimés est souvent utilisé comme méthode de mesure de la compliance thérapeutique car peu coûteux et nécessitant peu de moyens pour sa mise en application (164).

Le choix des auteurs de recourir à ces 2 méthodes indirectes de contrôle de l'observance est en accord avec la littérature où les études sont généralement basées sur le comptage des comprimés (ou des flacons) consommés entre deux prescriptions, mais également sur le monitorage électronique évaluant la prise des traitements (165) (166).

4.1.1.5. Problématique des seuils retenus pour définir l'observance et la non-observance

Une autre problématique soulevée par les études d'observance est la limite en-deçà duquel on considère un patient comme non-observant. Dans la littérature, la majorité des auteurs considère comme parfaitement observant les patients qui prennent plus de 80% de leur traitement sur toute sa durée (166) (152). Mais elle est très hétérogène à ce sujet (167) (2) à l'image de nos 4 études d'observance retenues. Si les auteurs des études 2 et 4 ont utilisé ce seuil empirique de 80%, ce seuil pouvait être multiple selon la variable d'intérêt étudiée ou le bras de patients (étude 4), supérieur (fixé à 100% dans l'étude 5) voir implicite (étude 1). Ainsi, en fonction du seuil retenu par les auteurs, mais aussi de la molécule de chimiothérapie orale étudiée et du profil de patients inclus, les scores d'observance et de non-observance peuvent varier considérablement d'une étude à l'autre, ce qui a consisté en soit une limite pour comparer ces études d'observance, bien qu'elles aient toutes le mérite d'être représentatives du comportement des patients.

4.1.1.6. Variabilité des scores d'observance selon les études

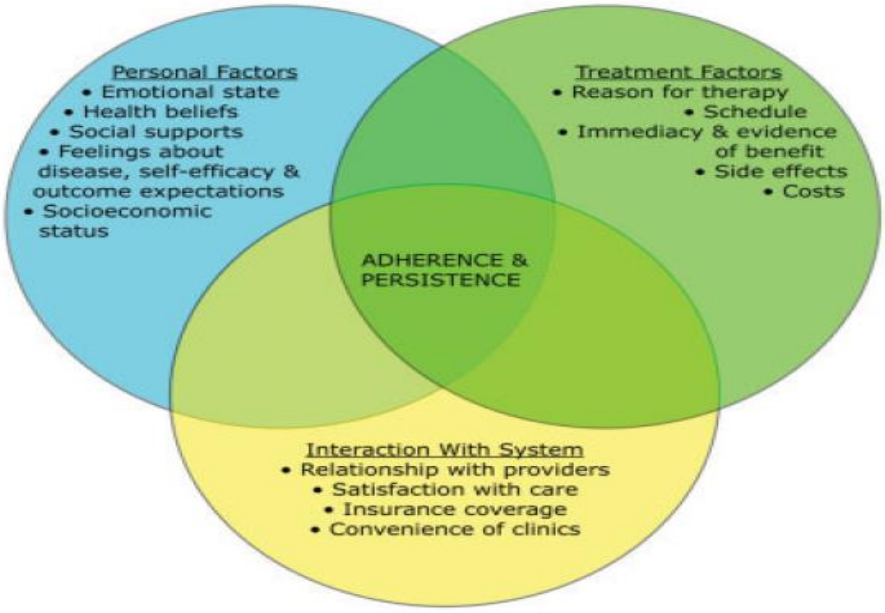
Les scores d'observance variaient de 58% à 100% selon la méthode de mesure de l'observance et les définitions de l'observance et de la non-observance retenues par les auteurs. Ceci est en accord avec les données de la littérature qui retrouve que les taux d'adhésion sont variables de 17% à 100% (168) (169) (30).

Les études montraient que les patients se disent observant mais surestiment généralement cette observance qui s'avère plus faible en pratique réelle. Dans l'étude 4 de notre revue systématique de la littérature, les systèmes de contrôle électroniques d'observance type MEMS° montraient généralement que les patients prenaient effectivement les traitements, mais faisaient parfois des erreurs de dosage ou modulaient les horaires de prise. Ils ne suivaient pas forcément les recommandations en cas d'oubli. L'utilisation des techniques dites MEMS° aurait pour effet d'améliorer l'observance, ce qui conforte les données de la littérature (169).

4.1.1.7. Facteurs influençant l'observance

Les facteurs d'influence de l'observance des patients cancéreux sous chimiothérapie orale sont résumés en 3 domaines selon le modèle d'adhésion et de persistance thérapeutique de Ruddy et al. (Figure 18) (169) :
-un domaine lié aux caractéristiques du traitement en lui-même : une prise complexe, une efficacité peu évidente, la survenue d'effets indésirables gênants, sont autant de facteurs de risques de non-adhérence
-un domaine lié au patient : la perception de sa maladie, son « activation », son environnement social et socio-économique, ses caractéristiques propres
-un domaine lié à son interaction avec le système de santé : la communication avec les professionnels de santé, la qualité de la prise en charge, la confiance, qui impactent l'adhérence du patient.
Mais ces 3 domaines s'interpénètrent et chaque facteur peut aussi influer sur un autre domaine : c'est la complexité de ces interactions qui a été schématisée par les inter-connexions de patatoïdes de la figure 18.

Figure 18 : Modèle d'adhésion et de persistance à la chimiothérapie anti-cancéreuse orale selon Ruddy (D'après Ruddy et al. 2009) (169).



A partir de ce modèle, nous avons dégagé de façon orientée, les facteurs qui pouvaient prédire spécifiquement l'adhérence aux traitements anti-cancéreux oraux retrouvés dans nos publications incluses dans notre travail de recherche.

- *Facteurs d'influence de l'observance liés au traitement lui-même*

- La complexité du traitement

Dans l'étude 3, les oublis de doses augmentaient avec la complexité du schéma de chimiothérapie, étant donné que les patients ayant un régime continu avaient une observance meilleure que ceux ayant un schéma de cure discontinu, les taux de non-observance se majorant avec la complexité du plan de traitement. Ces résultats sont aussi en cohérence avec les données de la littérature concernant l'observance thérapeutique en général, et entre autres avec les agents oraux, puisque les patients ayant moins de sources de confusion dans leur schéma posologique sont plus susceptibles d'y adhérer (170). D'autres études ont rapporté que l'observance était améliorée chez les patients avec un régime thérapeutique moins complexe (130) (129) (156).

- La sévérité des symptômes liés aux effets secondaires de la chimiothérapie orale et/ou à la maladie

Dans l'étude 3, des scores d'observance plus élevés étaient relatés avec les niveaux les plus bas de sévérité des symptômes ; ce qui souligne l'intérêt des programmes d'intervention à domicile éduquant les patients à reconnaître et gérer les situations de la iatrogénie liées aux agents oraux sur leur adhésion thérapeutique à long terme.

- La durée de la thérapie orale

L'observance est susceptible de diminuer au cours du temps, lorsque les traitements se déroulent sur une longue période, on parle alors de non persistance au traitement. Notre étude 5 retrouve ce facteur d'influence temporel sur l'observance des patients, et cela pour les 2 méthodes d'emballage utilisées. Ainsi, lors du cycle 1, 86% des patients utilisant le pilulier étaient observant contre 90% de ceux utilisant les bouteilles conventionnelles ; lors du cycle 2, seulement 71% des patients utilisant le pilulier l'étaient versus 82% de ceux ayant eu recours aux bouteilles conventionnelles. Cela est en accord avec les données de la littérature. Partridge et al. (171) ont démontré que chez les patients sous traitement adjuvant par tamoxifène pendant 5 ans dans le cadre du cancer du sein, le taux d'observance varie de 87% la première année à environ 50% la quatrième année de traitement. Les auteurs suggèrent que cela serait lié au fait que les patients seraient réticents à accepter des effets indésirables non sévères, ou l'absence de perception de bénéfices thérapeutiques à long terme. Plusieurs études soulignent la multiplicité des facteurs contribuant à la non-observance thérapeutique (130) (111) incluant la sévérité de la maladie, le réseau de soutien (entourage) ou la durée de la thérapie.

- La méthode d'emballage de la thérapie orale

La publication 5 de notre revue illustre ce point. En effet, bien que la significativité statistique n'ait pas été atteinte, la plupart des patients (61%) préféraient le pilulier au système d'emballage en bouteilles, et certains des patients ont affirmé cette préférence avant même d'avoir commencé l'étude. Un intérêt majeur de délivrer le traitement des patients sous forme de pilulier est lié à son rôle de rappel visuel simple des doses prises et celles oubliées. En effet, plusieurs patients ont mentionné cette caractéristique comme étant la plus appréciable de cet outil. Basé sur ce retour d'impression verbale ainsi que sur les données de la littérature, qui suggèrent que des outils d'aide rudimentaire simple à l'observance thérapeutique peuvent améliorer l'adhésion au traitement des patients (129), les auteurs s'attendaient, et à juste titre, à une meilleure observance thérapeutique des patients ayant eu recours au pilulier comparativement à ceux ayant utilisé les bouteilles. Cette différence n'ayant pas été objectivée dans cette étude, l'interprétation de ce résultat doit être prudente.

- *Facteurs d'influence de l'observance liés à la pathologie cancéreuse*

- La gravité de la pathologie chronique

Dans notre revue de la littérature, bien que l'observance aux agents oraux ne soit pas optimale d'une étude à l'autre, le score le plus bas retrouvé était proche de 60% (étude 2). La gravité de la pathologie cancéreuse impacte ce score, ce qui concorde avec les données de la littérature. Une enquête d'observance sous forme de questionnaire a été menée dans un CLCC, le Centre Georges-François Leclerc à Dijon, auprès de 26 patients traités soit par XELODA° pour cancer du sein, soit par TARCEVA° pour cancer du poumon non à petites cellules, illustre cette assertion (travail de thèse du Dr DESESQUELLES publié en 2011) (2). Le recrutement des patientes s'est fait sur 1 mois et demi en 2010. Pour les 2 types de cancers confondus, le taux d'observance totale était de 73,1% et 23, 1% des patients étaient quasi-observant (un seul oubli) ; soit uniquement 3,8% de patients non-observant. Ce résultat trouve son explication dans le fait que le cancer est perçu comme une pathologie grave par les patients, les incitant à être observant. Ce score d'observance était plus faible pour les patients traités par XELODA° (69,2%) que ceux sous TARCEVA° (76,9%). Une des raisons de cette différence est liée au fait que les patients atteints de cancer du poumon sont conscients que leur espérance de vie est limitée, le traitement par TARCEVA° n'excédant pas quelques mois la plupart du temps, ce qui l'incite plus à suivre son traitement ; cette hypothèse est soutenue par le fait que sous XELODA°, les patientes situaient leur qualité de vie en moyenne autour de 6,5 (échelle allant de 0 à 10) contre 4,8 sous TARCEVA°.

- *Facteurs d'influence de l'observance liés à l'interaction des patients avec le système de santé : l'impact positif des programmes d'intervention à domicile*

Les 4 études incluses évoquent la problématique liée à l'observance des agents oraux. En effet, l'efficacité de la chimiothérapie orale est fonction de l'administration per os de la molécule, et par là même de l'adhésion du patient au traitement puisqu'elle est sous l'entière responsabilité des patients. Un des leviers des oncologues prescripteurs pour agir sur l'observance de leurs patients est l'éducation thérapeutique passant par eux ou d'autres professionnels de santé, souvent plus disponibles (infirmières, pharmaciens officinaux, médecins généralistes). La chimiothérapie au domicile amène donc à se poser la question de la coordination des soins autour du malade. La concordance entre l'adhésion thérapeutique et l'observance est un processus complexe qui doit se faire à travers une étroite collaboration entre le patient et l'équipe soignante. Le changement du mode d'administration (de la fois intra-veineuse à la voie orale) modifie ces relations et nécessite une adaptation spécifique de la prise en charge du patient.

Le rôle du pharmacien devient central dans ce schéma d'administration par sa mission de « conseiller pharmaceutique ». Ainsi, l'étude de Simons et al. (étude 4) suggère le rôle d'acteur de première ligne des pharmaciens avec une intervention de soins à domicile. Celui du médecin généraliste l'est aussi par sa position d'acteur de santé de proximité et de première ligne en ville. Pour autant, aucune étude relative à son rôle dans le parcours des patients cancéreux sous chimiothérapie orale n'a été retenue dans notre revue systématique.

Parmi les 4 études d'observance retenues, 3 ont évalué l'impact d'une intervention visant à promouvoir l'observance (études 1, 3 et 4) et/ ou la gestion des effets secondaires liés aux agents oraux par les patients cancéreux (étude 3). Elles ont toutes mis en évidence un bénéfice positif cliniquement et/ou statistiquement significatif sur différents aspects de la prise en charge des patients cancéreux sous chimiothérapie orale.

- L'impact positif des interventions sur l'observance et ses corollaires était constant mais variable

L'observance thérapeutique, basée sur les dires des patients interrogés, était d'un score exceptionnel de 100% dans l'étude 1. Par ailleurs, près de 97% des patients considéraient utiles le monitoring à domicile de l'observance, de l'état de santé et des potentiels effets iatrogènes par des oncologues et/ou des infirmiers. Une telle vision des patients, associée à un accès aux soins d'oncologie facilité par le programme à l'étude, peuvent expliquer l'observance optimale obtenue dans cette étude. Cela d'autant plus que l'adhésion à des traitements de longue durée est intimement dépendante de la perception par les patients des risques, des bénéfices et des coûts de l'intervention (172).

L'intervention de soins pharmaceutiques intensifiés évaluée dans l'étude 4 a conduit à une amélioration de l'observance, globale et journalière, bien que la différence ne fût statistiquement significative que pour le critère d'évaluation principale de l'étude (observance journalière). Par ailleurs, cet article met en évidence un effet significatif de l'intervention sur plusieurs paramètres impliqués dans l'adhésion des patients à leur traitement oral. Tout d'abord, l'intervention éducative a eu un effet bénéfique sur la persistance au traitement par capécitabine puisque la probabilité d'être toujours traité par capécitabine à la fin de l'observation était de 48% dans le groupe contrôle versus 83% dans le groupe intervention (p=0,019, test log-rank), ainsi que sur une meilleure homogénéité des intervalles de prise médicamenteuse. Ainsi, la probabilité de ne pas respecter les intervalles de prise du traitement (intervalle de prise <10h ou >14h) était 2 fois moins élevée pour le groupe intervention comparativement au groupe contrôle (Intervalle de confiance à 95% 0,46-0,56, p<0,05 test de Chi-2). Les auteurs sont néanmoins conscients de ne pas savoir dans quelle mesure la variabilité de l'intervalle de prise est acceptable sans avoir de retentissement sur l'efficacité et la toxicité du traitement. Toutefois, ces résultats sont encourageant quant à l'intérêt du programme de soins pharmaceutiques intensifié. Pour finir, il a été démontré que le programme de soins pharmaceutiques intensifiés pour des patients recevant 2 prises quotidiennes de capécitabine éviterait une situation de dis-adhérence (selon la définition basée sur l'intervalle de prise) tous les 3 jours.
Dans l'étude 3, l'intervention AVR était aussi efficace que l'AVR associée à l'intervention infirmière pour promouvoir l'observance et la gestion de symptômes liés aux effets secondaires des agents oraux, avec un score global de non-observance de 42%, dans les 3 groupes intervention à l'étude.

- L''impact bénéfique du programme interventionnel sur la qualité de vie

L''impact du programme interventionnel sur la qualité de vie était significatif dans la seule étude l'évaluant (étude 1), en particulier sur l'anorexie. Les auteurs mettent cette amélioration de la qualité de vie des patients en corrélation avec un accès aux soins facilité et une meilleure communication entre soignants et soignés, autorisant une détection et une gestion plus précoce des symptômes.

- L'impact positif sur la satisfaction globale

Pour les auteurs, la grande satisfaction des patients du programme « *Active Home care* » de l'étude 1 peut être légitimement attribuée au mode de délivrance au domicile du patient de sa chimiothérapie orale, diminuant les trajets hôpital-domicile, les attentes à l'hôpital, et autorisant un gain de temps précieux passé auprès de leur entourage familial avec de moins fréquentes interruptions dans leurs activités de la vie quotidienne. En outre, dans cet article, la satisfaction globale du programme de la part des aidants était même supérieure à celle des patients (moyenne à 4.5/5 versus 4.0/5 respectivement). La qualité de vie de l'aidant est significativement altérée par le diagnostic de cancer d'un être aimé (173). Ce programme de soins à domicile fournit un environnement optimal pour le patient et ses aidants en réduisant la pénibilité et le temps perdu dans les trajets hôpital-domicile, et en permettant à tous de maintenir un semblant de train de vie normal durant la chimiothérapie, ce qui impacte positivement sur leur qualité de vie respective. Avec ou sans programmes éducatifs interventionnels, la littérature rapporte une grande satisfaction des patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale vis-à-vis du traitement et de son suivi en soulignant son efficacité, sa facilité d'utilisation, son administration non douloureuse ou encore la diminution des venues à l'hôpital. Deux études qualitatives, l'une française, l'autre américaine, relatives aux représentations et expériences des prescripteurs et des patients traités par thérapies orales complètent ces données (174) (52).

- L'impact socio-économique bénéfique de l'intervention à domicile

L'impact socio-économique du programme de soins actifs à domicile évalué dans l'étude 1 était bénéfique en termes de réduction de coûts de santé indirects par la diminution notable du recours aux médecins de soins primaires (86,2% au début contre 65,5% après 6 mois). Ces résultats sont en accord avec des données de la littérature révélant que les patients bénéficiant de soins à domicile se rendaient moins chez leur médecin de famille, étaient moins fréquemment en contact avec d'autres services de santé, notamment dans le cadre d'hospitalisations (175). En outre, les modèles de soins à

domicile sont associés à des dépenses de santé diminuées par rapport aux soins hospitaliers traditionnels (176). Par ailleurs, plus de 80% des patients du programme déclarent qu'ils auraient eu besoin d'être accompagnés aux consultations hospitalières par un membre de l'entourage familial ou amical en l'absence du programme « *Active Home Care* ». Pour Bordonaro et son équipe, réduire le nombre de trajet hôpital-domicile réduirait ainsi des coûts directs et indirects pour les aidants, qui prennent souvent à leur charge le coût du transport et qui doivent poser des congés professionnels pour s'absenter de leur lieu de travail. L'expérience rapportée dans cette étude va dans le sens des résultats d'une précédente étude pilote conduite par ces mêmes investigateurs en 2012 (177), qui a démontré qu'un système de soins actifs à domicile pouvait réduire de plus de 98% l'accès des patients aux centres de cancérologie, promouvoir une meilleure qualité de vie, et faciliter l'accès aux soins spécifiques du cancer pour ceux nécessitant d'être accompagnés par les aidants.

Pour conclure, globalement, les résultats des 3 études suggèrent l'effet bénéfique de l'éducation thérapeutique des patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale sur leur observance ce qui est en accord avec les données de la littérature.

D'autres facteurs non illustrés par nos 4 études d'observance sélectionnées peuvent influencer voir prédire les phénomènes de dis-adhérence des patients sous chimiothérapie orale comme l'ont souligné Osterberg et Blashchke dans leur revue systématique de la littérature (178) :
-les effets secondaires médicamenteux
-le caractère asymptomatique de la maladie en cours de traitement
-la mauvaise relation médecin/patient
-l'altération cognitive et les problèmes psychiques, en particulier la dépression
-le manque de prise de conscience de sa maladie par le patient
-le doute du patient quant à l'utilité du traitement
-les obstacles à l'approvisionnement en médicaments ou aux traitements médicamenteux
-les consultations manquées
-le coût du traitement.

4.1.1.8. Moyens d'action des professionnels de santé pour promouvoir l'observance aux chimiothérapies orales: la place centrale de l'éducation thérapeutique des patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile

Le manque d'observance dans la prise des traitements de chimiothérapie par voie orale pourrait être la conséquence d'une adaptation insuffisante de l'équipe médicale à cette nouvelle modalité de prise en charge (174). Les prises en charge du patient doivent en effet se redistribuer entre plusieurs professionnels (dont le médecin généraliste est au premier plan) qui exercent à l'extérieur de l'hôpital, ce qui conduit à une dilution potentielle des responsabilités (179). En effet, le rôle du professionnel de santé, qui était prépondérant dans la dispensation de ces molécules par voie intra-veineuse, est profondément modifié par l'usage de la voie orale. Lors d'une perfusion de chimiothérapie, l'infirmière suit un protocole standardisé de surveillance rapprochée de la survenue d'une toxicité. Ceci n'est pas possible pour la forme orale, alors que le risque de toxicité des formes orales et intra-veineuses reste proche. Et le patient ne peut avoir de façon innée les connaissances médicales suffisantes pour savoir identifier voire prévenir la survenue d'un effet indésirable grave à domicile. C'est ainsi que dans l'étude de Bordonaro et al. (étude 1), malgré une information considérée à l'unanimité par les patients du programme comme ayant été exhaustive et complète (modalités de la chimiothérapie orale, effets secondaires liés à leur traitement), 80,6% des patients interrogés pensaient que la chimiothérapie orale serait associée à de moindres effets secondaires par rapport à une thérapie IV, alors que les données de la littérature s'accordent néanmoins sur la similitude des effets secondaires entre une molécule anti-cancéreuse orale et son équivalent administrable par voie IV (180). Aussi, l'éducation des patients à l'identification de potentiels effets secondaires pouvant justifier des adaptations de dose s'avère capitale.

Dans le même sens, la surveillance quotidienne de la prise étant impossible, la seule action que le professionnel de santé peut développer est l'amélioration de la capacité de gestion du traitement par le patient lui-même, en lui assurant une information suffisante, compréhensible et adéquate, afin de lui transférer ses compétences. Or, cette nécessité peut être vue comme un écueil supplémentaire à la prescription des chimiothérapies orales puisque cette éducation des patients est directement liée à la disponibilité et à la capacité de l'oncologue à transmettre ce savoir-faire. Or l'oncologue ne dispose souvent que d'un temps de communication limité au cours des consultations avec le patient. C'est notamment à ce niveau que la médecine générale pourrait pleinement intervenir.

Le troisième Plan cancer est en faveur d'un développement de l'ETP (action 2.6, 3 .3 et 7.14) (65). Une des priorités de l'INCa dans le développement de l'ETP, concerne les patients traités par voie orale. En effet, ces thérapeutiques représentent actuellement plus de la moitié des nouvelles AMM pour le traitement du cancer (181). Ces différentes données mettent en évidence les besoins des patients traités par thérapies orales notamment en termes d'information et de compétences pour la gestion des effets secondaires. Il en ressort que la collaboration entre les soignants et le patient est primordiale. Proposer une prise en charge en ETP pour ces patients semble donc justifiée afin de leur permettre de compléter l'information en fonction de leurs besoins, de leur permettre d'acquérir des compétences pour gérer la prise du traitement, les effets secondaires et les autres difficultés liées à la maladie cancéreuse. Quelques programmes éducationnels de suivi des patients sous chimiothérapie orale ont été mise en place (Etats Unis, Grande Bretagne, France) à l'initiative des établissements prescripteurs mais ils restent peu développés en France. En effet, en janvier 2015, les données disponibles sur les sites internet des Agences Régionales de Santé (ARS) ont permis un recensement des programmes d'ETP autorisés : parmi les 3479 programmes autorisés en France métropolitaine, on peut considérer que seulement 5 % des programmes d'ETP en France s'adressent à des patients atteints de cancer, ce qui reste peu au vu de la prévalence de la pathologie (181).

- *Programmes visant à améliorer la gestion des traitements par voie orale*

1. Programmes de management clinique à distance

Il s'agit de programmes au cours desquels un ou plusieurs professionnels de santé assure(nt) l'ETP sous chimiothérapie orale à domicile, leur délivre des conseils sur leur traitement et/ou la gestion de symptômes liés à des effets secondaires susceptibles de survenir au domicile et s'occupe du management clinique des patients par téléphone, à intervalles réguliers, prédéterminé.
C'est le cas de l'intervention de l'étude 1 de notre revue systématique de la littérature où le projet « *Active Home Care* » a consisté en des visites à domicile hebdomadaires programmées avec une infirmière entraînée ainsi que des visites bi-hebdomadaires de l'oncologue référent. Les patients pouvaient joindre un professionnel de santé 24h/24, 7j /7. D'autres programmes d'accompagnement des patients à domicile sont retrouvés dans la littérature et témoignent de leur bénéfice chez cette population de patients, comme c'est le cas par exemple du programme *Walgreens Oral Chemotherapy Cycle Management Program* développé aux États-Unis en 2012 pour des patients ayant des cancers du foie, du rein, du pancréas, des GIST[25] ou des tumeurs du poumon non à petites cellule traités par sorafénib, sunitinib ou erlotinib (182).

2. Programmes de suivi infirmier à domicile

L'étude 3 de notre revue systématique de la littérature fonde son design sur des interventions téléphoniques d'infirmières auprès des patients sous agents anti-cancéreux oraux à domicile lorsqu'un système de réponse vocale automatisé (l'AVR) leur signalait de façon hebdomadaire un auto-report de non-observance (observance inférieure à 100% les 7 jours précédents l'appel AVR) et/ou au moins un symptôme sévère (sur une liste de 15 symptômes prévalent associés à la chimiothérapie) d'un score supérieur ou égale à 4 (sur une échelle de 0 à 10) 3 semaines

[25] Gastro Intestinale Stromal Tumor.

consécutives. Ces infirmière(s) apportaient alors une assistance et des stratégies adaptées à chaque patient relatifs à l'amélioration de leur observance et/ou à la gestion de leurs symptômes. Les patients étaient contactés jusqu'à ce que leur observance soit de 100% et/ou que la sévérité du ou des symptômes ayant déclenché l'intervention soit strictement inférieure à 4. Cette étude démontre donc que le système AVR est une approche intégrée, flexible, à bas coût pour soutenir l'auto-gestion des symptômes par les patients ainsi que le monitoring de l'observance. Globalement, les évaluations des patients indiquent que les systèmes automatisés ont une grande utilité et acceptabilité et sont plus précis que des entrevues en personne pour obtenir des informations sensibles (122). Pour les infirmier(e)s n'ayant pas accès à un système AVR pour accompagner le soin de leurs patients, ils ou elles peuvent se concentrer sur plusieurs points lors de l'éducation thérapeutique de leurs patients cancéreux sous chimiothérapie orale. Tout d'abord, les infirmier(s) doivent éduquer les patients à leur régime thérapeutique, notamment en ce qui concerne la date de début et de fin de chaque cycle ainsi que les périodes de fenêtre thérapeutique. Deuxièmement, les infirmier(e)s doivent aider les patients à comprendre et dépister les effets indésirables communs, leurs symptômes, et comment gérer ces symptômes en cas de survenue, ainsi que leur donner des outils pour adhérer leur chimiothérapie orale. Troisièmement, ils ou elles doivent former les patients à communiquer avec leur clinicien (oncologue mais aussi médecin généraliste) au sujet de la sévérité des symptômes et de l'observance avant même d'avoir débuter leur cure. En corrélat, les infirmier(e)s se doivent donc d'apprendre aux patients à reconnaître le niveau et la fréquence de sévérité des symptômes qui doivent les conduire à en parler avec leur médecin référent. Pour finir, les infirmier(e)s doivent aider les patients à être observant pour assurer l'efficacité de leur chimiothérapie orale.

Une étude britannique réalisée par l'équipe de Molassiotis A. et publiée en 2009 concorde avec notre étude 3 en soulignant l'impact positif de la prise en charge au domicile par des infirmières pour les patients sous chimiothérapie (183). Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé sur 164 patients adultes ayant un cancer colorectal (n=54) ou du sein (n=110) sous capécitabine. Les patients ont été répartis dans 2 bras, un groupe contrôle bénéficiant d'une prise en charge standard et un groupe intervention bénéficiant du programme. Il s'agissait d'un programme de soins à domicile par une infirmière sur 18 semaines (6 cycles de chimiothérapie) comprenant la visite d'une infirmière qualifiée dans la prise en charge du cancer, au domicile du patient avec évaluation des symptômes sur la base des protocoles définis, une visite systématique en cas d'effet indésirable de grade 3 ou de difficulté rencontrée par le patient dans la prise de son traitement. Les patients avaient accès, par téléphone 24 h/24, à une infirmière.
L'anxiété des patients était légèrement plus faible pour les patients bénéficiant du programme, mais il n'y avait pas de différence concernant la dépression. Cette étude n'a montré aucune différence de toxicité ou d'observance entre les 2 groupes étudiés. Les résultats significatifs en faveur du programme étaient une diminution significative des effets indésirables chez les patients suivis à domicile (mucosite buccale, diarrhées, constipation, nausées, douleurs, fatigue, insomnie) ($p<0,05$), cette amélioration étant plus significative durant les 2 premiers cycles. Les appels vers la ligne téléphonique d'urgence hospitalière étaient également moins fréquents dans le cadre du programme ($p=0,0005$). Le recours à des hospitalisations non programmées (57 *versus* 167 jours, $p=0,02$) était plus faible dans le groupe pris en charge à domicile, de même que l'utilisation des autres services de santé ($p=0,008$).

2. Consultation infirmière de suivi des patients traités par anticancéreux oraux à domicile en France

En application de l'article L. 4011-2 du Code de santé publique, un protocole de coopération portant sur la mise en place d'une « *consultation infirmière de suivi des patients traités par anticancéreux oraux à domicile* » a été validé par la HAS[26] et autorisé par arrêté de l'ARS Île-de- France le 28 décembre 2012. Il concerne l'hôpital Saint-Antoine de l'Assistance Publiques des Hôpitaux de Paris (AP-HP) et se situe au sein du pôle spécifique (pôle anti-cancéreux oraux) créé en 2010 au sein de l'hôpital de jour d'oncologie médicale. Une consultation infirmière de suivi des patients traités par

26 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/avis_college_pc008_s2.pdf, consulté le 15/05/2016.

anti-cancéreux oraux à domicile a été mise en place, ainsi qu'un numéro de téléphone unique pour le malade, ses proches et, si besoin tous les intervenants extérieurs (médecin généraliste, pharmacien, infirmière...)[27]. Leur interlocuteur téléphonique a été formé pour être en capacité de fournir une réponse immédiate. Les patients concernés sont ceux âgés de plus de 18 ans à qui un oncologue de l'établissement a prescrit une chimiothérapie orale, et qui ont donné leur consentement. Lors de la consultation, les infirmières (préalablement formées de manière théorique et pratique et disposant d'une expérience de plus de 3 ans en oncologie) peuvent (67) :
-réaliser une évaluation clinique
-prescrire et interpréter des examens biologiques particuliers
-prescrire des médicaments de support (sur une liste restrictive : anti-nauséeux, anti-diarrhéiques, topiques cutanés, protecteurs de mucite) pour mieux gérer les effets indésirables des traitements
-prescrire certains examens radiologiques prédéfinis
-renouveler la chimiothérapie orale selon des protocoles spécifiques.
Les infirmières doivent également être capables :
-de déceler un événement indésirable potentiellement grave et de distinguer ceux qui relèvent de la pathologie cancéreuse des autres
-de solliciter l'aide du médecin
-d'orienter les patients vers le médecin.

3. Programmes d'entretiens pharmaceutiques en officine

Les différents Plans cancer et la loi HPST impliquent fortement le pharmacien d'officine dans la prévention des cancers et la prise en charge des patients cancéreux. Outre le dépistage et la prévention, ces derniers prônent aussi la coordination des soins autour du patient. Le pharmacien de ville instaure une relation de confiance avec ses patients faisant de la pharmacie d'officine un lieu d'écoute, d'accompagnement, de soutien et de conseil. De fait, l'officine étant un lieu d'écoute et d'orientation, le pharmacien tient un rôle important quant à l'information du patient de tous les services mis à sa disposition. Dans cette démarche de coordination, il est entouré du médecin traitant (souvent référent en ville), des infirmiers et des acteurs des réseaux de santé. Le pharmacien d'officine, par sa place d'acteur de proximité, a également un rôle fondamental dans l'ETP sous chimiothérapie orale au-delà de sa fonction de dispensateur de médicaments. Bien qu'il semblerait que l'observance aux molécules anti-cancéreuses soit supérieure comparativement à celle observée dans d'autres pathologies, la littérature souligne l'intérêt d'une intervention spécifique par les pharmaciens pour améliorer l'observance d'un certain type de patients (127). C'est dans ce sens que l'étude 4 de notre revue, basée sur des entretiens pharmaceutiques à l'inclusion et au cours de l'étude axés sur une double éducation des patients (orale et écrite) à leur chimiothérapie orale par capécitabine, a mis en exergue l'impact positif des pharmaciens dans le parcours de soins des patients sous agents oraux à domicile.

4. Programmes d'ETP dédiés aux patients cancéreux ambulatoires sous chimiothérapie orale (hors HAD)

A titre d'exemple, nous évoquerons le travail de thèse du Dr FARNETI (181) qui a consisté en le développement d'un programme d'ETP à l'hôpital de jour du CHU de Grenoble en 2012 auprès de 2 groupes successifs de 5 patients ambulatoires (soit 10 patients au total) atteints de cancers du rein métastatique sous chimiothérapie orale (inhibiteur des tyrosines kinase). Ce programme comprenait un bilan éducatif personnalisé réalisé par un professionnel de santé formé, 2 (ou 3) séances collectives et une séance d'évaluation. En 2015, une évaluation qualitative (entretiens semi-directifs) du programme auprès des 10 patients et des 7 membres de l'équipe pluri-professionnelle ayant contribué à sa mise en place (médecins, pharmaciens, infirmiers, psychologues) a révélé que la rencontre et le partage d'expérience avec d'autres patients ont souvent été le point fort du programme mis en avant par les patients : « *C'est un bon moment de rencontrer d'autres gens qui ont*

27 http://saintantoine.aphp.fr/une-consultation-infirmiere-de-suivi-des-patients-traites-par-anticancereux-oraux-a-domicile/. consulté le 15/04/2016.

le même problème que nous/ On peut se donner la main / ça m'a fait du bien / ça m'a réconforté / je ne suis pas seul/ c'était intéressant de voir qu'on ne perçoit pas la maladie de la même façon / de voir les gens avec cette maladie qui ont gardé un bon moral, ça m'a aidé». Un tiers des patients a déclaré avoir modifié des comportements suite à sa participation au programme, et ce avec un impact positif sur sa qualité de vie. Le bénéfice des séances collectives était unanimement approuvé par les patients et les soignants, ces derniers ayant tous adopté une posture éducative (écoute active, reformulation, utilisation de questions ouvertes).
Le centre François Baclesse (CFB) a également développé un programme d'ETP sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale, intitulé « *Traitement anti-cancéreux par voie orale* ». Il a été autorisé en mars 2010 par l'ARS de Basse-Normandie (168).

5. Programmes d'ETP en HAD : exemple de la clinique Pasteur à Toulouse

Aucun programme associant directement l'HAD à un programme de suivi des chimiothérapies au domicile n'a été retrouvé publié dans la littérature ni retenu dans notre revue systématique. Une seule expérience d'éducation thérapeutique pour la chimiothérapie anti-cancéreuse orale en HAD a pu être identifiée par la HAS. Dans le cadre du Plan cancer 2014-2019, la clinique Pasteur de Toulouse a déposé en juillet 2014 auprès de son ARS de rattachement (Midi-Pyrénées) un dossier de demande d'autorisation de dispensation d'un programme d'éducation thérapeutique en service d'HAD, destiné aux patients atteints d'un cancer et traités par chimiothérapie par voie orale (152). Ce programme a pour objectif de favoriser une meilleure observance thérapeutique des patients, de leur apprendre à identifier et gérer les effets secondaires des traitements, de développer une meilleure qualité de vie ainsi que d'accompagner le patient et son entourage. Cette éducation thérapeutique devrait être dispensée par une équipe pluridisciplinaire, coordonnée par une infirmière responsable de l'éducation thérapeutique en HAD, ayant une formation validée en éducation thérapeutique en oncologie. L'équipe est composée d'un médecin coordonnateur, d'un psychologue et d'une diététicienne qui interviennent en collaboration directe avec les médecins spécialistes et/ou les médecins traitants. Ils utiliseront des méthodes pédagogiques innovantes et évaluées afin d'obtenir une meilleure observance au traitement, une prévention des complications et par là même une meilleure qualité de vie. Le programme prévoit des interventions sur 5 jours comprenant des interventions sur différents thèmes fondés sur le traitement mais également sur l'éducation thérapeutique autour de la maladie cancéreuse (nutrition, activités, autonomie).

6. Fiches conseil sur les médicaments anti-cancéreux oraux : l'exemple du réseau Onco-Normand et ONCOMIP

- Outils destinés aux médecins généralistes

Si les avancées thérapeutiques des chimiothérapies anti-cancéreuses orales sont indéniables, il n'en reste pas moins qu'elles sont associées à des effets indésirables qu'il convient de dépister précocement sous peine d'être responsable de dis-adhérence thérapeutique. Le médecin généraliste a alors une position privilégiée en tant qu'acteur de premier recours pour surveiller et gérer ces signes de toxicité. Ces effets secondaires médicamenteux sont multiples et concernent le plus souvent les lignées sanguines dont les neutropénies fébriles, l'état général (asthénie) et la sphère digestive (nausées/vomissements et mucites) (69). La gestion des nouveaux agents anti-cancéreux n'est pas abordée en détail dans le programme des études de médecine et la formation initiale et continue des médecins généralistes dans ce domaine est donc totalement dépendante d'une démarche active de leur part.

Le travail de thèse des Dr LASSOUED et BACRIE (69) a consisté en une enquête d'opinion téléphonique auprès de généralistes de la régions Midi-Pyrénées appartenant au réseau ONCOMIP visant à déterminer l'utilité de fiches détaillants les effets secondaires de chimiothérapie de la sphère gynécologique et digestive et la conduite à tenir à adopter en médecine générale. La majorité des médecins contactés avant l'envoi des fiches souhaitait les recevoir (94,12%). Lorsqu'ils la reçoivent, ils sont plus de 70% à la lire. La majorité d'entre eux (87,5%) a considéré que ces fiches répondaient à

leur questionnement. Ils n'ont pas jugé nécessaire de rechercher des informations supplémentaires pour les aider dans leur prise en charge. Ces outils sont considérés comme intéressants et pratiques avec une mise en page adaptée. Ces fiches destinées aux médecins généralistes et autres professionnels de santé sont actuellement disponibles sur le site en ligne du réseau ONCOMIP (40). Certains réseaux régionaux de cancérologie ont mis en ligne des fiches de bon usage des chimiothérapies orales destinées aux professionnels de santé. C'est le cas du Réseau Onco-Normand et de l'OMéDIT de Haute-Normandie (184) et du réseau d'oncologie ONCOMIP (185), dont l'objectif est d'améliorer la communication au niveau de l'interface ville-hôpital en formant et informant au mieux les professionnels de santé de proximité des patients cancéreux sous chimiothérapie orale. C'est en partie à partir de ces fiches médicaments que notre travail de synthèse non exhaustif des différentes spécialités anti-cancéreuses cytotoxiques et des thérapies ciblées commercialisées à ce jour s'est appuyé (Partie 3.1 « Classification des chimiothérapies anti-cancéreuses » de la première partie de notre thèse).

- Outils destinés aux pharmaciens officinaux

Les pharmaciens hospitaliers du Centre Hospitalier de Mont de Marsan ont développé un réseau « ville-hôpital » avec 37 pharmacies de ville en ciblant les patients cancéreux sous chimiothérapie orale (102).Plusieurs outils ont été élaboré et utilisés dans cette étude, dont des fiches-produits d'information sur les chimiothérapies orales mises en ligne par l'OMéDIT de Haute-Normandie. Les fiches -produits destinées au patient (186) lui étaient remise lors du premier entretien pharmaceutique par un pharmacien hospitalier; les fiches-produits destinées aux professionnels de santé (187) étaient envoyées au titulaire de l'officine habituelle du patient via la messagerie sécurisée. Les échanges formels entre hôpital et la pharmacie de ville se faisaient soit lors d'entretiens téléphoniques entre pharmaciens hospitaliers et officinaux (échanges concernant une éventuelle modification de traitement notamment), soit via une messagerie sécurisée hébergée sur le site de Télé Santé Aquitaine (TSA) une fois l'inscription du pharmacien libéral confirmée. Dans ce travail de thèse, 92,5% des pharmacies de ville inscrites à la messagerie sécurisée se disaient satisfaites par ce moyen de communication, 88% étaient satisfaits des fiches-produits de l'OMéDIT et étaient unanimes quant à la qualité de leur contenu, et estiment que cet outil permet d'instaurer un dialogue ajusté au patient et 91% étaient satisfaits de l'action du réseau en général. Les officinaux du réseau sont donc convaincus que les outils sont bons et permettent la prise de relais de l'hôpital. Les patients interrogés étaient par ailleurs satisfaits du réseau à l'unanimité.

- *Identification de clusters de profils de patients particuliers en termes d'observance*

Il a été supposé que l'observance chez les patients cancéreux devrait être élevée du fait de la gravité de la pathologie (125) (151). Néanmoins, l'existence d'effets secondaires imputables aux chimiothérapies anti-cancéreuses orales conduit le patient à des non prises de son traitement. Les soignants doivent donc redoubler de vigilance devant ces patients non-observant (151) et ce d'autant plus que la non-observance peut être source de mauvaises prises de décisions médicales et avoir de lourdes répercussions sur la maladie du patient (129).
Notre analyse de la littérature a retrouvé plusieurs facteurs prédictifs de la non-observance des patients cancéreux sous agents oraux (129) :

-la complexité du schéma thérapeutique

-les importants changements de comportements nécessaires

-un traitement inefficace ou des effets secondaires dérangeants

-une surveillance inadéquate

-une mauvaise communication avec les acteurs de soins de santé

-une insatisfaction des patients vis-à-vis des soins prodigués

-de fausses croyances sur la santé des patients en faveur de la non-observance

-une insuffisance de soutien social

-des antécédents de non-observance thérapeutique

-des antécédents de troubles psychiatriques.

Dans le cadre de notre revue systématique de la littérature, certaines études ont identifié des clusters de patients ayant un profil d'observance particulier (études 3 et 4). Néanmoins, nous sommes conscients que des études complémentaires et dédiées à l'analyse de ces populations doivent être réalisées pour préciser ce phénomène.

1. Profil particulier de patients sous-observant

Dans l'étude 3, les données recueillies des dossiers médicaux d'oncologie des patients ainsi que de leur historique de prise médicamenteuse ont permis de mettre en évidence un sous-groupe de patients dits sous-observant, c'est-à-dire prenant plus de capécitabine que la dose prescrite (13%, n=13 sur 100 patients).

Dans l'étude 4, la médiane d'observance journalière était de 93,8% et la médiane d'observance globale de 96,2% dans le groupe contrôle n'ayant pas bénéficié de l'intervention, ce qui était en accord avec l'étude de Mayer et al. publiée en 2009 (188) rapportant des résultats similaires pour 13 patients atteints de cancers du sein métastatique en utilisant la même méthode de mesure. Bien qu'il faille prendre en considération la possibilité d'un effet Hawthorne car les résultats du MEMS° peuvent être altérés par un comportement modifié des patients conscients d'être en observation et de participer à une expérience dans laquelle ils sont testés, on peut raisonnablement conclure que l'observance ne constitue pas une problématique majeure dans cette population. Néanmoins, un regard plus attentif des données révèle qu'une partie des patients présente individuellement des faibles taux d'observance :

-2 des 24 patients du groupe contrôle ont pris au moins 50% ou moins de leur dose thérapeutique prescrite, ce qui a probablement compromis l'efficacité du traitement.

-6 (25%) des patients du groupe contrôle ne prenaient pas leur traitement conformément à la prescription médicale au moins tous les 5 jours.

Ces résultats sont également conformes aux données de la littérature avec l'étude de Muss et al. qui retrouvait que seulement 76% des patients âgés avaient un taux d'observance globale à la capécitabine supérieure ou égale à 80% (189).

Ces résultats laissent supposer aux auteurs qu'il existe des sous-groupes de patients ayant une faible observance et qui devrait bénéficier de mesures spécifiques d'amélioration de leur observance ; du point de vue des personnels soignants, ceux-ci devraient s'enquérir d'identifier rapidement de tels patients pour initier au plus vite ce type de mesures adaptées. Enfin, le recours aux données fournies par des appareils de monitoring électronique en consultations de routine pourrait être un des moyens de s'assurer de la détection précoce de patients potentiellement non-observant et d'ainsi discuter rapidement avec eux des mesures d'amélioration de leur adhésion au traitement.

2. Mise en exergue d'une particularité clinique : la sur-observance

La sur-observance thérapeutique est reconnue comme étant un problème réel chez les patients cancéreux pouvant conduire à des surdosages et des effets toxiques particulièrement nocifs dans le domaine de la cancérologie (129) (162). Ainsi, dans l'étude 3 de notre revue systématique, parmi les patients non-observant (n=33), une sous-population de patients sur-observant, c'est-à-dire prenant plus de molécules orales que prescrites (20%, n=20 sur 100 patients), a pu être identifiée.

Grâce à un modèle d'équation d'estimations généralisées, il a été objectivé une différence significative en termes de moyenne de sévérité des symptômes entre le début et la fin de l'étude entre le sous-groupe de patients sur-observant comparativement au sous-groupe de patients observant (moyenne de 19,0 et 13,0 respectivement).

Notre étude 4 a également pu identifier un sous-groupe de patients non-observant particulier : les patients sur-motivés et consommant plus que la dose médicamenteuse prescrite ou patients dits sur-observant (47). Ainsi, certains patients ont témoigné d'une observance supérieure à 100% pour l'observance globale corrélée à une observance journalière diminuée, aussi bien dans le groupe contrôle (un patient) que dans le groupe intervention (5 patients). Ces patients ont pris une prise orale additionnelle durant la nuit du fait d'un oubli du moment de leur dernière prise.

3. Observance chez les sujets âgés

Il n'existe pas de relation entre l'âge et l'observance aux agents anti-cancéreux oraux (168). Néanmoins, concernant les sujets âgés, l'observance et le strict respect des recommandations médicales concernant la prise des traitements est d'autant plus nécessaire qu'il s'agit fréquemment d'une sous-population ayant des comorbidités et polymédiqués, et par là même plus sujette aux potentielles interactions médicamenteuses dangereuses liées à un mésusage de la chimiothérapie orale. L'observance chez les patients âgés peut être diminuée du fait d'un support social moindre et d'une incidence accrue des pathologies cognitives (129).

Plus de la moitié des patients (56%) de l'étude 1 était âgée de plus de 70 ans ; les auteurs suggèrent que le programme d'intervention a été efficace de façon équivalente dans le sous-groupe des patients âgés comme celui des plus jeunes. Néanmoins, des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse qui doit être interprétée avec prudence.

Par conséquent, les résultats de nos 2 études 3 et 4 de la revue systématique sont en accord avec la littérature qui suggère l'intérêt d'identifier des clusters de patients à risque de non-observance pour améliorer leur observance. Une étude publiée en septembre 2015 par Berry et al. (155) a mis en évidence l'existence d'une association statistiquement significative entre l'observance aux agents anti-cancéreux oraux et 5 facteurs : l'âge, le sexe, le statut marital, le statut professionnel à l'initiation de la thérapie orale et les signes d'anxiété. Il s'agit d'une analyse secondaire se basant sur l'auto-report des données de 70 patients cancéreux sous chimiothérapie orale issue de l'essai clinique randomisé intitulé « *Electronic Self-Report Assessment for Cancer, ESRA-CII* » conduit dans 2 CAC aux Etats-Unis (190). Les résultats de cette publication révèlent que la probabilité d'avoir une observance moyenne à basse était associée à :

-une symptomatologie anxieuse plus importante (p=0,09)

-des états dépressifs plus fréquents (p=0,05)

-un traitement oral par chimiothérapie non-hormonale versus hormonothérapie orale (p=0,03)

-au sexe féminin (p=0,02).

Inversement, la probabilité d'être fortement observant était associée :

-au fait d'être actif sur la plan professionnel (p=0,08)

-d'être marié ou en couple (p=0,004)

-d'être âgé (p=0,02).

Ces résultats intéressants pourraient ainsi permettre d'identifier des clusters de patients à risque de non-observance, et de pouvoir donc leur fournir un soutien additionnel pour promouvoir leur adhésion thérapeutique aux agents oraux.

- *Le recours aux artifices technologiques du XXI ème siècle pour améliorer l'observance thérapeutique*

De nombreux outils existent permettant aux patients d'intégrer leur prise thérapeutique à leurs activités quotidiennes, comme au moment du brossage dentaire ou lors du petit-déjeuner. Pour certains, conserver leur traitement dans un endroit visible et sûr est aidant ; pour d'autres, le fait de verbaliser à voix haute leur prise « *je vais prendre mon traitement maintenant* » peut renforcer leur comportement d'adhésion au traitement. Le site web www.guidetochemo.com fournit un accès gratuit à une version papier d'un « calendrier de chimiothérapie » (ou « chemo calendar » en anglais) et d'autres informations utiles pour les patients cancéreux sous chimiothérapie orale. Une application pour Iphone à installer existe également. Quant aux piluliers, il en existe différents modèles, des journaliers, des hebdomataires ou des mensuels ; le site en ligne www.forgettingthepill.com en propose en vente. L'entourage familial et amical pour rappeler la prise du traitement au patient peut s'avérer également utile (191). Par ailleurs, des artifices électroniques existent pour promouvoir l'observance des patients sous chimiothérapie orale (191):

- Les objets connectés et les applications de smartphone

Destinées au grand public, le développement d'applications sur smartphones de plus en plus ergonomiques permet d'améliorer le suivi et le partages des informations des patients atteints de pathologies chroniques. Ces objets connectés permettent le recueil d'indicateurs de santé biologiques, physiques ou cliniques. Ces *small data* alimentent les *Big data*, et au sens plus large du terme la datasphère médicale. Les applications mobiles santé/bien-être sont passées de 6000 en 2010 à 100000 en 2013 à l'échelle mondiale. Eles ont par ailleurs un intérêt en termes de réduction de coûts de santé puisqu'elles permettent de diminuer les déplacements et désengorger les cabinets médicaux et les hôpitaux.
En 2014, 193 applications d'aide mnésique à la prise médicamenteuse étaient référencées, dont plus de 100 étaient en accès libre et gratuit. Elles présentent des fonctionnalités additionnelles variées telles que la photographie des comprimés du patient, ou encore la possibilité d'ajouter des notes personnelles. Un exemple d'application développée aux Etats-Unis par le groupe Walgreens en 2010 s'intitule « *RxmindMe Prescription* » ; elle a la particularité de pouvoir intégrer la prescription médicamenteuse du patient et se connecter à la base de données sur les médicaments de la FDA[28].
On peut également citer le bouton intelligent Pill'up qui est un objet connecté innovant qui se fixe sur les emballages de médicaments et sert de rappel aux patients pour prendre leur traitement.

- Les alarmes visuelles et/ou auditives, qui peuvent être directement intégrées au téléphone mobile des patients
- Les rappels envoyés par les médecins aux patients via des messages textes (sms, e-mails) ou via des appels téléphoniques AVR (pour *Automated Voice Recording* en anglais).

Il s'agit de système électronique permettant d'envoyer un message vocal automatisé par téléphone, rappelant au patient la nécessité de prendre son traitement ou évaluant son observance comme cela a été employé dans l'étude de Spoelstra et al. (étude 3) de notre revue systématique.

Pour finir, un comprimé intelligent (iPill pour *« intelligent Pill »),* constitué d'une micro-puce intégrée, est en cours de développement ; il permettrait de monitorer le tractus gastro-intestinal et d'en mesurer certains paramètres (température, pH, …) afin de déterminer avec précision l'environnement le plus propice au relargage de la formulation orale.

Devant la multiplicité des outils d'aide à l'observance des agents oraux, l'artifice le plus adapté au patient devra être choisi en fonction de son mode de vie et de ses préférences. Le médecin traitant, par sa proximité et ancienneté relationnelle, semble le professionnel de santé le plus à même d'aider le patient dans son choix. Bien que leur utilité empirique semble indéniable, des essais contrôlés sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces outils.

[28] *Food and Drug Administration* en anglais.

4.1.1.9. Analyse méthodologique comparative des 4 études d'observance

Dans cette partie analytique, nous ne reviendrons pas sur les difficultés rencontrées dans les études d'observance liée à l'hétérogénéité des méthodes de mesures choisies par les auteurs ainsi que la variabilité des seuils définissant la non-observance, ce qui a constitué une faiblesse méthodologique et un écueil pour la comparabilité de nos 4 études.

a) Recherche clinique en soins courants

Trois de nos 4 études d'observance sont des études d'observation réalisées en soins courants (études 1, 3 et 4).

- Caractéristiques réglementaires d'une recherche clinique en soins courants

Le décret 2006-477 du 26 avril 2006 régit la règlementation de la recherche clinique en soins courants. Selon les articles L-1121-1-2 et R.1121-3 du Code de Santé Publique (192), les études en soins courants sont des recherches :

- « *…visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole…* » (article L1121-1 du CSP),
- « *…dont l'objectif est d'évaluer des actes, combinaisons d'actes ou stratégies médicales de prévention, de diagnostic ou de traitement qui sont de pratique courante, c'est-à-dire faisant l'objet d'un consensus professionnel, dans le respect de leurs indications* » (article R1121-3 du CSP),
- Et pour lesquelles : « *Les modalités particulières de surveillance mises en œuvre dans ces recherches ne comportent que des risques et contraintes négligeables pour la personne qui se prête à la recherche* » (article R1121-3 du Code de Santé Publique). Aucun effet indésirable lié à la recherche n'est donc bien évidemment attendu dans le cadre d'une recherche en soins courants. Néanmoins, le protocole de l'étude doit préciser les modalités de gestion des événements indésirables. Ces derniers doivent suivre le circuit habituel de déclaration prévu par la réglementation en vigueur (déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de tout effets indésirables potentiellement d'origine iatrogène).

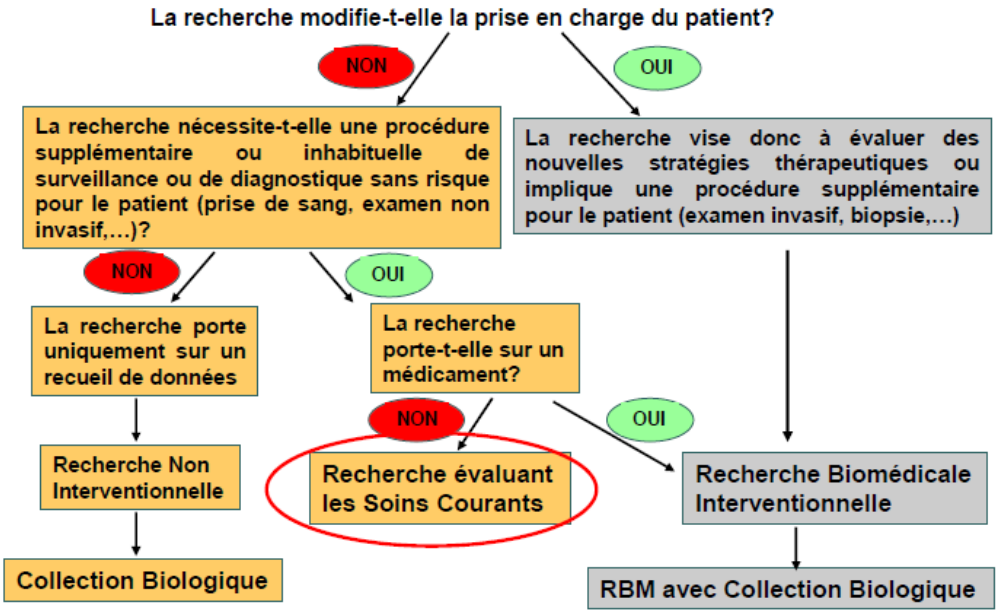
La recherche clinique évaluant les soins courants est donc une recherche toujours interventionnelle (l'intervention étant liée à la recherche et non au soin), sans risque pour le patient qui ne voit pas sa prise en charge modifiée. La ou les stratégies médicales faisant l'objet de la recherche (procédure supplémentaire ou inhabituelle de surveillance ou de diagnostique telle qu'une prise de sang, un examen non invasif, etc.) devront être utilisées de façon habituelle : il ne s'agit pas d'une stratégie innovante ni *a contrario* une stratégie désuète (Figure 19). Nos 3 études menées en soins courants répondent à ces points capitaux dans le design de ce type de recherche clinique. Elles évaluaient toutes l'impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur l'adhésion des patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile, sans en modifier la prise en charge :

-programme « *Active Home Care* » mené par des oncologues et des infirmières dans l'étude 1,

-interventions impliquant un système AVR et des infirmières dans l'étude 3,

-interventions éducationnelles intensifiées sous forme d'entretiens pharmaceutiques dans l'étude 4.

Figure 19 : Arbre décisionnel dans la conception d'un design en recherche clinique : focus sur les études en soins courants (193).

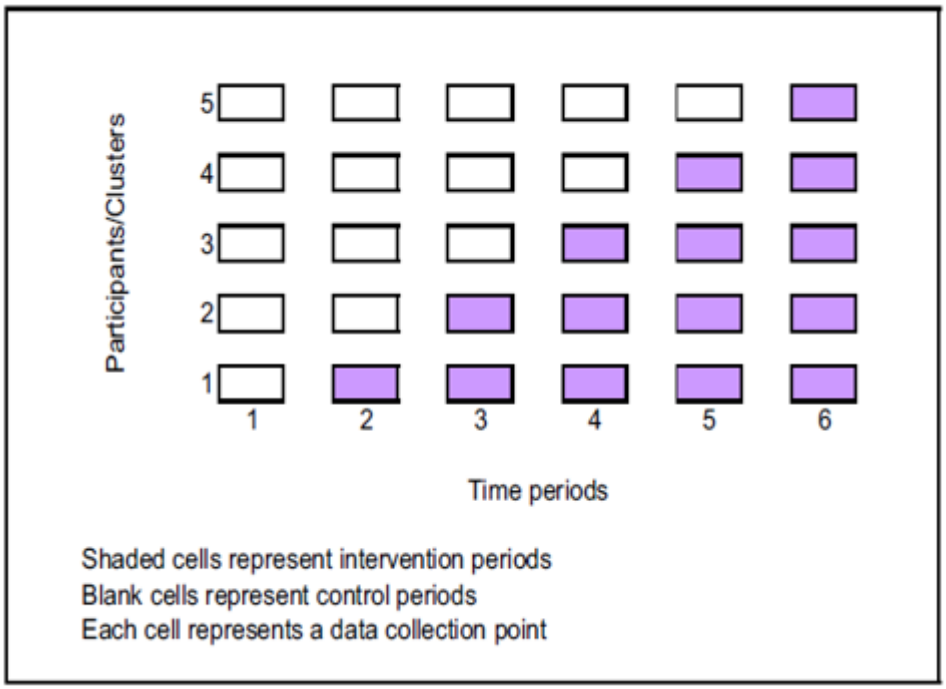


- Randomisation et soins courants

Le décret 2006-477 n'interdit pas la randomisation, ce qui de fait l'autorise, comme ce fut l'option méthodologique choisie par les auteurs de l'étude 3. Dans l'étude 4, selon les auteurs, l'aveugle était impossible justifiant l'absence de randomisation. Avec leur design, il y aurait eu un biais d'apprentissage du corps médical eu égard à l'intervention des pharmaciens (le médecin participant ayant forcément connaissance que son patient va recevoir des conseils pharmaceutiques) et d'autres part inter-patients (les patients ayant reçu l'intervention auraient pu échanger sur ce sujet avec des patients ne l'ayant pas encore reçu dans la salle d'attente de l'oncologue avant leur consultation par exemple). Mais cette explication donnée par les auteurs est très limite méthodologiquement car le biais aurait pu être évité par une technique de randomisation dite par « *stepped wedge* ». Dans un design par stepped wedge, une intervention est étalée de façon séquentielle entre les différents participants de l'étude (soit en tant qu'individus, soit en tant que groupes ou « clusters » d'individus) sur un certain nombre de période. L'ordre dans lequel les différents individus ou clusters reçoivent l'intervention est déterminé par randomisation de telle sorte qu'à la fin de l'allocation aléatoire, tous les individus ou groupes d'individus aient reçu l'intervention. Ce design intègre des données à chaque étape où un nouveau groupe (step) reçoit l'intervention, jusqu'à ce que tous les individus ou clusters aient été exposés à celle-ci. Dans le contexte d'un essai clinique avec clusters, la randomisation par stepped wedge implique la collection d'observations sur une période initiale dans laquelle aucun cluster n'est exposé à l'intervention (110).

La figure ci-dessous est un exemple de randomisation par stepped wedge avec 5 étapes (Figure 20).

Figure 20 : Illustration de la randomisation par stepped wedge : un exemple à 5 étapes/clusters (D'après Brown et Lilford, 2006) (194).



Ce design aurait donc pu être employé par les auteurs de l'étude 3 afin d'éviter les contraintes pratiques et logistiques liées aux biais d'apprentissage des oncologues et des patients auxquelles ils ont été confrontés, et ainsi remédier à l'impossibilité initiale de réaliser une étude en aveugle. En effet, éviter les écueils de ce type est une des raisons principales reconnues dans la littérature scientifique pour avoir recourir à ce design (15). La seule mesure méthodologiquement adaptée prise par les auteurs afin de limiter ce biais était le recrutement en 2 temps successifs des 2 bras à l'étude (le groupe contrôle a été recruté avant le groupe intervention dans chacun de centres participants).

- Avis du Comité d'éthique en soins courants

Les études en soins courants nécessitent l'approbation du Comité de Protection des Personnes (CPP) compétent du lieu de mise en œuvre de la recherche. Le niveau de preuve s'en trouve augmenté et cela offre à ces recherches la possibilité de publication dans des revues internationales, qui requièrent que les résultats de l'étude soient examinés par un comité d'éthique. Les 3 travaux de recherche conduits en soins courants (études 1, 3 et 4) ont tous été approuvé par le comité d'éthique local.

b) Ecueils de nos 4 études d'observance

Si 3 de nos 4 études ont mis en évidence des effets statistiquement significatifs sur l'observance des patients cancéreux aux agents oraux (étude 1, 3 et 4), les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence pour plusieurs raisons.

- L'absence de significativité statistique

Dans l'étude 5, bien que le design de l'étude soit fondé sur une intervention randomisée et croisée de plus haut niveau de preuve scientifique que les études d'observation selon les guidelines de la HAS (101), la préférence prédominante des patients pour le pilulier versus bouteilles

conventionnelles n'a pas atteint la significativité statistique du fait de la faible taille de l'échantillonnage et ne constitue donc le reflet que d'une tendance clinique nécessitant une étude de plus grande envergure afin de confirmer ce résultat.

- L'hétérogénéité de la population cible étudiée

Toutes nos études ciblent une population de patients cancéreux soit très spécifique (étude 3, 4 et 5) soit très hétérogène (étude 1) rendant dans les 2 cas de figure la généralisation des résultats à la population générale difficile.
L'étude 1 illustre parfaitement notre difficulté à assurer la transposabilité des résultats. En effet, Bordonaro et al. ont ciblé une population très hétérogène de patients puisque tout type de chimiothérapie orale a été retenu, et donc toute typologie de cancers. Par ailleurs, un des critères d'évaluation de l'étude 1 portait sur la qualité de vie des patients mesurée à baseline et à 3 mois (ou après 2 cycles de chimiothérapie) avec le questionnaire EORTC QLQ-C30 (version 3.0). Or, d'une part, la qualité de vie des patients cancéreux varie fortement selon le type de cancer ; et d'autre part, chaque cancer et molécule anti-cancéreuse orale peut être associé à des résultats cliniques et des effets secondaires bien distincts. C'est pour cela qu'il existe des échelles d'évaluation de la qualité de vie spécifique à chaque cancer, et donc plus précise et proche de la réalité clinique. Dans le cas de l'échelle EORTC-QLQ-C30, de nombreux modules l'accompagne, ces modules correspondant à une localisation cancéreuse[29]. A titre d'exemple, un des principaux questionnaires utilisés est l'EORTC QLQ-BR23 dans le cancer du sein (composé du QLQ-C30 et de 23 items relatifs à l'image corporelle, la sexualité et aux problèmes du bras). En faisant le choix d'un questionnaire dit « générique » pour mesurer la qualité de vie, les auteurs ont pu certes évaluer tous types de patients avec tout type de cancer avec peu de moyens déployés, mais cette évaluation manque de spécificité et ces résultats sont donc à interpréter avec précaution.

Dans l'étude 5, les auteurs n'ont inclus que des patients traités par capécitabine, donc ses résultats ne peuvent pas être généralisables à des patients prenant d'autres formulations orales. Néanmoins, malgré l'absence de significativité statistique de leurs résultats, les auteurs émettent l'hypothèse que les plans de traitement oraux avec un schéma de prise simple, comme une dose quotidienne en continu ou des doses délivrées dans des emballages unitaires, seraient associés à une meilleure observance et préférence de la part des patients, contrairement à ceux avec des modalités de prises plus complexes et des emballages de facilité d'emploi moindre, pour lesquels les assistances rudimentaires à la prise médicamenteuse telles que le pilulier, pourrait être d'un plus grand intérêt. Ils sont toutefois conscients de la nécessité d'une étude de plus grande ampleur pour confirmer leurs suppositions.

- L'absence de définition a priori de la chimiothérapie anti-cancéreuse orale proposée dans le protocole de l'étude

Pour les 2 études d'observance s'étant intéressée non pas à une seule formulation anti-cancéreuse orale (comme c'est le cas dans les études 4 et 5 dans lesquelles la capécitabine était la thérapie d'intérêt) mais à un large spectre de chimiothérapies orales (études 1 et 3), il est dommageable que les auteurs n'aient pas défini *a priori* dans le design de l'étude ce qu'ils entendaient par l'expression « chimiothérapie orale ». Ainsi, des molécules telles que l'alendronate par exemple (indiqué dans la prise en charge des métastases osseuses dans le domaine de la cancérologie) qui appartient à la famille des biphosphonates et n'entre pas au sens *stricto sensu* du terme à la classe des chimiothérapies orales tel que défini dans notre travail de thèse, ont été inclus dans l'analyse des résultats de l'étude 1. Ce manque de clarification initiale de la population étudiée a pu être source de biais de sélection et constitue une limite à la généralisation des résultats des études concernées.

- Les biais méthodologiques conceptuels

[29] http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/9760/SFSPM_2005_14_418.pdf?sequence=1, consulté le 19/04/2016.

Dans l'étude 4, outre la faible taille de l'échantillon (48 patients ont été analysés en ITT) n'autorisant les auteurs qu'à l'évocation d'hypothèses du fait du caractère exploratoire de leurs travaux et de l'absence de randomisation, la méthode de sélection des patients manquait de précision et de clarté de leur part. En effet, aucune précision concernant les critères d'éligibilité des patients pré-sélectionnés par les oncologues des 6 sites participants à l'étude n'a été délivrée dans le protocole. Ainsi, la sélection des patients semble avoir été laissée à la totale digression des oncologues qui ont ainsi pu, de façon subjective, sélectionner les patients les plus motivés. Des biais de sélection ont pu alors survenir. Cela aurait pu être éviter par la définition *a priori* dans le protocole de l'étude d'un registre chronologique de patients sources à sélectionner au fur et à mesure des consultations au regard des critères d'inclusion prédéfinis.

Le design de l'étude 5 précisait qu'un agenda à compléter avait été fourni pour suivre avec précision les comportements d'usage des patients vis-à-vis de leur thérapie orale. Or, cet agenda a pu leur servir d'aide mnésique additionnel dans leur prise de traitement, selon qu'ils utilisaient le pilulier ou les bouteilles de comprimés conventionnelles. En d'autres termes, les patients utilisant ce dernier qui auraient pu oublier une ou plusieurs prises ont pu se remémorer de cette ou ces dose(s) oubliée(s) en complétant leur agenda.

Enfin, les résultats de l'étude 1 doivent être interprétés avec prudence étant donné l'absence de groupe contrôle.

c) Tableau synthétique des 4 études d'observance

Le tableau 23 réalise une synthèse des 4 études d'observance des patients cancéreux sous chimiothérapie orale incluses dans notre revue systématique de la littérature.

Tableau 23 : Synthèse des 4 études d'observance de notre revue systématique de la littérature (Interprétation libre).

Auteurs, Date, Pays	Cancer et Traitement	Type d'étude	Méthodes d'évaluation de l'observance	Résultats principaux
Etude 1 Bordonaro et al., juin 2014, Italie (108)	Tous cancers confondus Toutes chimiothérapies orales confondues	3 CAC en Sicile Cohorte en soins courants Intervention : Programme éducatif « *Active Home Care* » 56 patients inclus	Auto-questionnaire sur l'acceptabilité de la thérapie orale, identifiant l'observance et la satisfaction des patients Qualité de vie : questionnaire EORTC QLQ-C30[30] Impact socio-économique : questionnaire	-100% d'observance (dires des patients) -impact positif du programme sur la qualité de vie, en particulier sur l'anorexie -satisfaction globale du programme élevée : moyenne à 4.0/5 -diminution du recours aux médecins de soins primaires : 86,2% au début contre 65,5% après 6 mois -aucun effet secondaire sévère rapporté
Etude 3 Spoelstra et al., février 2013, Etats-Unis (114)	Chimiothérapies orales non-hormonales 3 types de cancers : sein, côlon, poumons	4 centres sur le territoire américain Intervention en soins courants Randomisée 3 cohortes, 119 patients évalués	Observance : -auto-report des patients à chaque AVR hebdomadaires -analyse des données des dossiers médicaux et pharmaceutiques Sévérité des symptômes	Auto-report : 42% de patients étaient non-observant, les 3 groupes confondus Analyse des dossiers : 33% étaient non-observant versus 67% d'observant. Les oublis de prises augmentaient avec la complexité du traitement. La sévérité des symptômes diminuait au cours du temps. Des scores d'observance plus élevés étaient relatés avec les niveaux les plus bas de sévérité des symptômes. L'intervention AVR était aussi efficace que l'AVR associée à l'intervention infirmière pour promouvoir l'observance et la gestion de symptômes liés aux effets secondaires des agents oraux.
Etude 4 Simons et al., juillet 2011, Allemagne (123)	Capécitabine 2 types de cancer : sein ou colo-rectal	Cohorte avec 2 bras (groupe contrôle versus intervention) Intervention en soins courants dans un des 2 bras : programme de soins pharmaceutiques intensifiés 6 centres de cancérologie dépendants de l'Université de Bonn 48 patients ont été analysés en ITT (24 patients par groupe)	Mesure de l'observance globale et journalière via un système électronique MEMS° RR de prise du traitement à intervalle régulier RR de l'intervalle de prise définissant la non-observance La persistance au traitement La régularité des intervalles de prise du traitement	Observance globale (médiane) : 96,2% dans le groupe contrôle versus 99,0% dans le groupe intervention (p=0,0069, test U de Mann-Whithney). Observance journalière (médiane) : 93,8% dans le groupe contrôle versus 98,5% dans le groupe intervention (p=0,029, test U de Mann-Whithney). Effet statistiquement significatif de l'intervention sur : -la variabilité/hétérogénéité des paramètres d'observance -la persistance au traitement : la probabilité d'être toujours traité par capécitabine à la fin de l'observation était de 48% dans le groupe contrôle versus 83% dans le groupe interventionnel (p=0,019, test log-rank) -le RR de non-respect des intervalles de prise du traitement (intervalle de prise <10h ou >14h) qui était de 0,51 (IC[31] 95% 0,46-0,56, p<0,05 test de Chi-2)
Etude 5 Macintosh et al., juillet 2007, Canada (128)	La capécitabine	3 sites de Hôpital Princess Margaret de Toronto Prospective interventionnelle Randomisée et en cross-over avec 2 bras à l'étude : emballage type bouteilles de comprimés puis via un pilulier journalier, ou inversement 18 patients évalués	Pour les 2 méthodes de packaging, mesure de l'observance par comptage des comprimés et auto-report des patients sur un carnet Préférence de la méthode d'emballage : questionnaire	13% de non-observant lors du cycle 1 et 22% lors du cycle 2 (auto-report) Pas de différence significative en termes d'observance selon le packaging : 81% avec le pilulier versus 86% avec les bouteilles conventionnelles 61% des patients préféraient le pilulier versus 17% les bouteilles (p=0,061) Etre une femme était le seul facteur prédictif statistiquement significatif de la préférence de la méthode d'emballage (p=0,048), en faveur du pilulier.

[30] European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30, version 3.0.

[31] Intervalle de confiance.

4.1.2. Thématique 2 : Préférence des patients cancéreux entre chimiothérapie orale versus intra-veineuse

Notre analyse méthodique et systématique de la littérature a sélectionné 2 essais randomisés croisés permettant d'évaluer l'intérêt de la chimiothérapie par voie orale du point de vue des préférences des patients, de la qualité de vie, de la satisfaction et des effets indésirables (études 6 et 7).

4.1.2.1. Préférences des patients

a) Résultats pertinents de nos 2 études de préférence

Les préférences des patients ont été évaluées dans 2 études randomisées croisées. Après plusieurs cycles de traitements oraux et intra-veineux, les patients étaient amenés à se prononcer sur celui qu'ils préféraient. Ces études montraient pour différents cancers traités par chimiothérapie orale 2 points intéressants :

- La préférence *a priori* de la chimiothérapie orale est prépondérante

Les formulations orales étaient préférées *a priori* (avant traitement) par une large majorité de patients (95%) dans l'une des 2 études ayant évaluer ce critère (étude 7). Les raisons de cette préférence étaient la praticité, la prise à domicile étant moins contraignante par rapport aux activités quotidiennes ce qui concorde avec la littérature (139) (31) (195). A noter que Pfeiffer et al., dans l'étude 6 de notre revue systématique, n'ont pas mesuré la préférence pré-traitement des patients inclus.

- Une préférence a posteriori variable

La préférence pouvait se révélait (étude 6) ou se modifier *a posteriori* (après traitement) pour néanmoins se maintenir de façon prédominante chez les patients interrogés (étude 7), sans que le niveau de preuve soit suffisant concernant les raisons de ce changement : dans l'étude 6, 39% et 55% des patients répondants, respectivement à 3 mois puis 6 mois du traitement, préféraient la thérapie orale, alors qu'on passe de 95 à 64 % des patients dans l'étude 7.

En effet, dans l'étude anglaise de Twelves et al. (étude 7), il apparaissait que la force de la préférence pour la capécitabine dépende du régime IV 5-FU/LV qui était utilisé comme élément de comparaison, les auteurs notant qu'elle l'était de manière plus marquée quand l'alternative au traitement oral était l'hospitalisation conventionnelle (régime Mayo clinic ou régime de Gramont en hospitalisation complète), par rapport à l'hospitalisation de jour. 83% des patients sous régime Mayo clinic préféraient la thérapie orale versus 63% des patients ayant reçu le régime de Gramont en hospitalisation complète ; les patients ayant bénéficié du régime de Gramont en hospitalisation de jour étaient plus partagés concernant leur préférence (50% pour la thérapie orale, 50% pour la thérapie IV). Pour les auteurs, le changement de préférence vers la voie orale pouvait s'expliquer par le fait que le régime Mayo clinic requérait plus de visites à l'hôpital et était plus toxique que le régime de Gramont en hospitalisation de jour. Le changement de préférence vers la thérapie IV, justifiait par les patients par une toxicité moindre de la thérapie IV et son administration dans un cadre hospitalier, pouvait peut-être s'expliquer par le fait que les patients les plus fragiles appréciaient, dans le cas d'une hospitalisation conventionnelle, d'être placés sous la responsabilité d'une équipe médicale et de bénéficier d'un accès immédiat à cette dernière.

Dans l'étude de Pfeiffer et al. (étude 6), la majorité des patients préférait le traitement IV *a posteriori*, en raison des effets indésirables moins intenses (nausées, diarrhées, fatigue) et parce que le traitement IV interférait moins dans leurs activités quotidiennes. Par ailleurs, la séquence thérapeutique a influencé la préférence des patients : dans le bras B (patients commençant par la capécitabine), 46% préféraient continuer avec la thérapie orale tandis que dans le bras A (patients commençant par le régime nordique 5-FU/LV), cela était le cas pour seulement 30% des patients. Les auteurs s'interrogeaient sur la validité de la position du traitement sur les effets indésirables qui pouvait être en fait liée à une variation de la toxicité en fonction de l'ordre (oral-IV ou IV-oral) des traitements administrés.

Une troisième étude incluse dans notre revue systématique de la littérature, axée sur l'observance plus que sur la préférence des patients (étude 1), retrouvait également une préférence à l'unanimité de la voie d'administration orale à la voie intra-veineuse parmi les patients évalués.
L'analyse de la littérature retrouve des résultats qui confirment mais nuancent ces préférences des patients pour la chimiothérapie orale. En effet, l'étude de Liu et al. (31) en chimiothérapie palliative avait montré que les patients n'étaient toutefois pas prêts à faire le sacrifice d'une moindre efficacité du traitement au profit du mode d'administration leur convenant le mieux. Borner et al. (139) avaient souligné que les préférences des patients pouvaient ne pas être en phase avec celles des médecins ; ces derniers évoquant la moindre efficacité des chimiothérapies orales, la moindre observance et le moindre contrôle des effets indésirables. Pour les auteurs, le choix du mode de traitement devait donc se faire en s'assurant que le choix se faisait de manière conjointe entre les professionnels et le patient.

Il ressort de ces 2 articles inclus dans notre revue systématique de la littérature que le choix entre le mode IV et le mode oral s'avérait complexe pour plusieurs raisons :

- Les patients n'étaient pas prêts à échanger un gain de confort contre une praticité d'administration

Pfeiffer et al. (étude 6) ont conclus que les patients préféraient le régime de moindre toxicité et que le lieu d'administration, en milieu hospitalier ou à domicile, importait moins ; et en donnant le choix aux patients entre la thérapie orale et IV, ils ressentaient souvent un sentiment de contrôle de leur traitement et de leur maladie, et donc de leur propre vie.
La littérature corrobore ces résultats. 31 patients atteints d'un cancer colo-rectal métastatique ont été inclus et évalués à l'aide d'un questionnaire d'opinion sur la préférence thérapeutique en pré- et post-traitement dans l'étude de Borner et al. (139). Dans cette étude randomisée croisée, les patients ont bénéficié alternativement, d'un traitement oral par UFT/L suivi d'une cure de 5-FU/LV IV (régime Mayo clinic), ou inversement. Après avoir été exposés aux 2 traitements, 84% des patients préféraient le traitement oral, pour des raisons de prise à domicile et du fait d'une moindre toxicité comparé au régime IV. Le régime Mayo clinic est probablement le plus toxique des régimes 5-FU/LV et sa toxicité plus importante comparée à celle du régime oral UFT/L. Dans le même sens, Rocha Lima et al. (142) ont également réalisé une étude monocentrique randomisée croisée avec 2 bras, l'un recevant la thérapie orale (UFT/L) puis la thérapie IV (régime de 5 jours), avec une dose de 5-FU réduite comparativement au régime Mayo clinic (de 425 mg/m² à 350 mg/m²), et inversement. 20 patients atteints d'un cancer colo-rectal ont été inclus et évalués à l'aide d'un questionnaire d'opinion. Malgré cela, les résultats étaient similaires aux données de Borner et al. de 2002 (139). Après 2 cycles de traitement, 90 % (18/20) des patients ont choisi de poursuivre le traitement par voie orale (différence =0,8 ; IC : 0,49 -1,11 P<0,001). Le traitement oral générait significativement moins d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (P=0,027 mycose et P=0,019 diarrhée). Les auteurs conclurent que les patients avaient choisi la thérapie orale du fait d'une moindre toxicité et d'une plus grande commodité d'emploi. Ces résultats suggèrent une fois de plus que les effets indésirables liés au traitement influencent de façon importante et décisive la préférence des patients, et que leur choix n'est pas uniquement lié au fait que la thérapie orale offre une praticité supérieure à la voie intra-veineuse.

- Certains patients pouvaient être amenés, a posteriori, à préférer le traitement intraveineux

parce qu'il leur permettait notamment de garder une certaine proximité rassurante avec l'équipe médicale qui les soulage de la responsabilité en matière de traitement (étude 7).

b) Ecueils de nos 2 études de préférence

Pour finir, si nos études de préférence ont le mérite de mettre en évidence des comportements et représentations des patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale et d'en apporter certains éléments de compréhension, leur lecture critique retrouve néanmoins quelques limites méthodologiques. Les conclusions de ces études étaient donc difficilement généralisables, pour plusieurs raisons :
-les questionnaires d'évaluation des préférences étaient différents d'une étude à l'autre, ce qui rendait la comparaison de leurs résultats difficiles.

-les 2 études portaient sur un seul type de cancer (colo-rectal) et un seul type de chimiothérapie orale (la capécitabine).

-dans l'étude 6, l'échantillon étudié était de petite taille (49 patients analysés en ITT). Le régime 5-FU/LV nordique n'a pas été comparé directement aux autres régimes 5-FU/LV et est peu connu en dehors des pays nordiques. Par ailleurs, le régime 5-FU/LV optimal doit être établi et il n'existe pas à ce jour de consensus concernant le régime le plus efficace avec la moindre toxicité.

4.1.2.2. Satisfaction des patients

Parmi nos études de préférence, seule l'étude de Twelves et al. (étude 7) a mesuré cet indicateur. Globalement, il n'y avait pas de différence en termes de satisfaction des patients entre la thérapie orale et la thérapie intra-veineuse. Cependant, les résultats variaient entre les différents régimes intra-veineuse. La satisfaction avec la capécitabine était supérieure comparativement au régime Mayo clinic ($p<0,05$), ce qui est en accord avec la littérature (139). A l'inverse, la satisfaction vis-à-vis du traitement chez les patients en hôpital de jour apparaissait supérieure par rapport à celle des patients sous capécitabine ($p<0,05$).

4.1.2.3. Qualité de vie des patients

Dans une des études (étude 7), la qualité de vie avait également été mesurée via le questionnaire FACT-C. Elle était équivalente sur l'ensemble des patients étudiés, mais plus élevée pour les patients pris en charge en hospitalisation de jour dans un des protocoles (le protocole de Gramont) par rapport à la chimiothérapie orale. Ces résultats étaient néanmoins, selon les auteurs, difficilement interprétables.

4.1.2.4. Effets indésirables

Les événements indésirables (de grade 3 ou 4) entre les 2 modes d'administration ont été évalués dans les 2 études de préférences de notre revue systématique de la littérature. Ils étaient en général peu fréquents, bien tolérés et :
-sans différence statistique significative dans les 2 modalités de prise en charge dans une étude (étude 7) ce qui concordait avec la littérature à ce sujet (195).
-de fréquence légèrement différente en fonction de la séquence d'alternance dans chaque bras dans une étude (étude 6).

Bien que nos études d'observance inclus dans notre revue systématique de la littérature n'eussent pas pour objectif premier d'évaluer la toxicité de la (ou les) thérapie(s) orale(s) étudiée(s), certaines données sur les effets secondaires et leur gestion par les patients ont pu être recueillies dans 3 d'entre elles.

Dans l'étude 1, le pourcentage de patients rapportant des symptômes associés au cancer et/ou à son traitement a diminué entre le début de l'étude et après 6 mois (68,9% versus 62,1%). Aucun effet secondaire sévères n'a été rapporté, et seulement 9 admissions hospitalières ont été enregistrées au cours de l'étude, aucune n'étant liée ni à la pathologie cancéreuse sous-jacente ni à la iatrogénie des molécules orales. Ces résultats suggèrent, du point de vue de l'équipe de Bordonaro, que la gestion des symptômes et de la chimiothérapie orale par les médecins et infirmiers était efficace, et que la communication entre soignants et soignés a été adaptée.

Dans l'article 4, il a été retrouvé une différence entre les 2 groupes étudiés (contrôle *versus* intervention) concernant le nombre de sorties d'étude prématurée devant la sévérité des effets

secondaires de la chimiothérapie orale par capécitabine (9 patients dans le groupe contrôle contre 2 dans le groupe intervention). Selon les auteurs, l'éducation thérapeutique intensive des patients durant les consultations prévues dans le programme de soins pharmaceutiques intensifiés pourrait expliquer cette différence : en effet, les patients bien informés et alertés sur les effets secondaires à surveiller sont mieux préparés à gérer ces derniers, et la survenue de signes de toxicité entravant la chimiothérapie est alors moins probable (196). Toutefois, la prudence dans cette interprétation doit être de rigueur car ces résultats pourraient être le fait du simple fait du hasard devant le faible échantillonnage de l'étude et doivent donc être confirmés dans un essai clinique de plus grande envergure.

Enfin, l'étude 3 a mis en évidence une diminution de la sévérité de symptômes liés à la iatrogénie de la chimiothérapie orale dans les 3 groupes (qui ont tous bénéficié au minimum de l'intervention du système AVR) au cours du temps, de façon statiquement significative entre les appels AVR 1 et 4.

Pour finir, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) américain (197) mettait également l'accent sur le fait que l'intérêt des chimiothérapies administrées par voie orale pour les patients était à relativiser lorsque ces derniers recevaient de manière simultanée des traitements par voie orale et par voie IV. De plus, la plupart des patients ne réalisaient pas que le passage vers une chimiothérapie orale avait pour conséquence de transférer la responsabilité de l'administration du traitement et de la gestion des effets indésirables de l'équipe médicale au patient ; ce transfert pouvant être difficile à gérer pour certains patients dont l'état de santé est fortement dégradé et qui n'ont pas d'aidants à proximité. L'administration en pédiatrie pouvait également poser des difficultés pour les familles.

4.1.2.5. Tableau synthétique des 2 études de preference

Un tableau synthétise les données principales extraites de nos 4 études d'observance, classées par ordre de publication, de la plus ancienne à la plus récente (Tableau 24).

Tableau 24 : Synthèse des 2 études de préférence incluses dans la revue systématique de la littérature (Interprétation libre).

Auteurs, Année, Pays	Cancer et Traitement	Méthode d'évaluation des préférences	Type d'étude	Résultats principaux
Etude 6 Pfeiffer et al., novembre 2006, Danemark (133)	Colorectal Capécitabine (orale) *versus* régime Nordic bolus 5-FU/LV IV (en traitement adjuvant ou palliatif)	Questionnaire d'opinion TPQ [32] (le même que Borner et al. en 2002 (139))	Multi-centres Randomisée Croisée 60 patients inclus 49 évalués. (6 semaines dans chaque bras)	Après 12 semaines de traitement : 19 patients sur 49 (39 %) préféraient poursuivre le traitement oral contre 30 patients (61 %) avec le traitement IV. L'ordre de traitement avait une influence sur les préférences ; les patients ayant commencé avec le traitement oral étaient 46 % à vouloir le continuer contre 30 % de ceux ayant commencé avec le traitement IV. Événements indésirables grade 3 plus fréquents dans bras IV (2) -oral (11) que dans le bras oral (5) - IV (4).
Etude 7 Twelves et al., janvier 2006, Grande-Bretagne (142)	Colorectal métastatique Capécitabine (orale) *versus* 5-FU/LV en IV 3 protocoles IV : Mayo clinic, De Gramont en hospitalisation conventionnelle, De Gramont HDJ[33].	Questionnaire de satisfaction (échelle 1 à 10) avant et après traitement. Qualité de vie : FACT-C [34]	Multi-centres avec 13 centres de Grande-Bretagne Randomisée Croisée 94 patients évalués sur 97 inclus	95% préféraient le traitement oral avant le début du traitement. Après 2 cures de chimiothérapie (orale et IV), 64 % des patients préféraient le traitement oral contre 36% la voie IV. Le type de régime IV influençait cette préférence : les patients en hospitalisation de jour étaient partagés (50 % pour la voie orale/50% pour la voie IV) ; Pas de différence entre les 2 modalités de prise en charge, mais des différences en faveur de l'oral quand le traitement IV est celui de la Mayo Clinic ou De Gramont en hospitalisation complète ($p<0,05$). Pas de différence de qualité de vie globale. QoL[35] en faveur De Gramont en hospitalisation de jour par rapport au traitement oral ($p<0,05$). Peu d'événements indésirables (grade 3 ou 4) rapportés quel que soit le bras de l'étude (12 % avec capécitabine et 7 % avec 5-FU/LV).

4.1.3. Thématique 3 : Pratiques de prescription et de monitoring des chimiothérapies orales

Même si les modalités d'administration sont simplifiées grâce à la voie orale, la gestion des effets indésirables au domicile peut s'avérer problématique pour les patients qui tardent à prévenir l'équipe médicale. Une mauvaise observance peut faire considérer à tort que le patient ne répond pas au traitement, ou qu'il a des effets indésirables alors que le respect de la prescription aurait permis de les éviter.
Dans une enquête sociologique française par entretiens semi-directifs en face à face ou par téléphone, Regnier-Denois et al. (174) ont interrogé 45 patients (sur 98 contactés) traités par capécitabine (37 femmes et 5 hommes) pour un cancer du sein ou du côlon, ainsi que 10 oncologues, entre janvier et mars 2007. L'analyse qualitative a montré, concernant les oncologues, que :
-la chimiothérapie par voie orale constituait un changement majeur pour les prescripteurs qui avait un impact sur le déroulement de la consultation et leur relation avec le patient.
-les pratiques étaient variables, certains oncologues ayant une préférence pour la voie orale, d'autres pour la voie intra-veineuse.
-les oncologues évitaient d'évoquer les problèmes d'observance aux agents oraux à domicile durant la consultation par crainte de dégrader la relation de confiance avec le patient.

[32] TPQ: *Therapy Preference Questionnaire.*
[33] Hospitalisation De Jour.
[34] *Functional Assessment of Cancer Therapy Colorectal*.
[35] QoL : qualité de vie (pour *quality of life*).

-les oncologues étaient préoccupés par le risque de sur-observance pouvant conduire à un sur-traitement, en raison de la forte toxicité des produits administrés.
-la majorité des oncologues pensaient que l'intérêt de la chimiothérapie par voie orale était d'éviter les visites fréquentes à l'hôpital.
-ils sélectionnaient les patients éligibles en fonction de leur état clinique.
-peu d'informations étaient délivraient à leurs patients concernant les effets indésirables des traitements pour ne pas les inquiéter, car cela pouvait diminuer leur adhésion thérapeutique. Ils donnaient généralement au patient la consigne d'interrompre le traitement et/ou de les appeler s'ils rencontraient des effets indésirables.

Comme le subodore l'enquête prescripteurs précédemment évoquée, la prescription de thérapies anti-cancéreuses orales est une pratique courante en oncologie mais peu encadrée. De ce fait, l'ampleur de la variabilité et de la diversité des protocoles effectivement suivis par chaque prescripteur n'est pas connue. Par ailleurs, à l'heure actuelle, en France, il n'existe aucun consensus ou accord entre professionnels de santé concernant les pratiques de prescription et les mesures de sécurité à appliquer lors de la dispensation ou l'administration des chimiothérapies orales, contrairement aux chimiothérapies anti-cancéreuses injectables. Or, l'édiction et la parution de recommandations seraient une avancée fondamentale dans l'amélioration de l'adhérence des patients sous anti-cancéreux oraux. D'autant plus que ces recommandations s'inscriraient dans les pratiques des professionnels de santé et de ce fait dans le patatoïde numéro 3 du modèle d'adhérence de Ruddy relatif à l'interaction avec le système de santé (169). Ainsi, si l'ensemble des professionnels de santé suivraient ces recommandations, les facteurs liés à l'interaction avec le système de santé constitueraient de réels leviers favorisant l'adhérence du patient. Si la France ne s'est pas encore enquis d'éditer des recommandations consensuelles claires concernant tous les champs d'application de la chimiothérapie anti-cancéreuse orale (pratiques de prescription, manipulation, dispensation, administration, stockage, éducation des patients, gestion des effets indésirables, procédures des établissements pour réévaluer l'application de ces standards), les Etats-Unis ont publié et diffusé des guidelines dès 2009 (198), mises à jour en 2012 (199) puis en 2013 (200).

Seule une étude française publiée en 2012 a été incluse dans notre revue systématique de la littérature évoquant les pratiques de prescriptions des oncologues prescripteurs de chimiothérapie orale (étude 2) (148). Celle-ci a fondé son design sur celui du Dr Weingart aux Etats-Unis qui a fait un état des lieux des pratiques dans les CAC américains eu égard à la chimiothérapie anti-cancéreuse orale dès 2005. Une double comparaison des pratiques est alors possible :
- entre les Etats-Unis et l'Europe
- entre 2007 et 2012.

Dans cette publication américaine princeps et fondatrice pour l'étude 2 de notre revue systématique de la littérature (113), 42 centres ont répondu à son questionnaire (78% des CAC américains), les répondants étant pour la plupart des pharmaciens hospitaliers. Dans notre étude française, 157 oncologues français prescripteurs ont répondu au même questionnaire du Dr Weingart, traduit en français. Ce dernier a néanmoins été complété par téléphone, alors que dans l'étude fondatrice, il l'était par mail, ce qui a pu être source de modifications non intentionnelles de sens ou d'informations comprises erronées. Cependant, dans le but de limiter des sources d'incompréhension potentielles, la version traduite du questionnaire a été modifiée selon les particularités linguistiques françaises et validée par 5 oncologues français pour renforcer sa validité externe et en garantir une meilleure lisibilité. De plus, les questions descriptives et fermées de ce questionnaire ont pu probablement permettre de réduire l'influence de telles variations dans les résultats de cette étude.

Une analyse comparative des 2 études nous permettra de mettre en exergue ressemblances et différences de pratiques des centres, à la fois sur le plan géographique (France et Etats-Unis) et temporel (entre 2007 et 2012), selon 3 axes : prescription, évaluation de l'observance et de la sécurité des patients, information et éducation des patients.

4.1.3.1. Evaluation des pratiques de prescription

De façon similaire aux résultats rapportés par Weingart et al., l'étude de l'équipe française de Bourmaud révèle qu'en 2012, en France, il existe une grande hétérogénéité dans les pratiques de prescription et de surveillance de la chimiothérapie orale.

Les règles de prescription concernant la chimiothérapie orale étaient retrouvées aussi rarement aux Etats-Unis en 2005 qu'en France en 2012 (entre 8,3% et 53,5%). Dans les prescriptions de plus de la moitié des centres américains (n=23), aucun des éléments recommandés n'était noté. Seuls 24% des centres exigent la mention de l'indication sur la prescription, 26% la numérotation des cures successives de chimiothérapie orale, et 33% une vérification des calculs de la surface corporelle ou de la dose adaptée à cette dernière ce qui est en accord avec les données de la littérature (9).

Cette variabilité des pratiques était similaire auprès des oncologues français interrogés : 53,5% des cliniciens fournissaient des informations sur la posologie ; 26,8% fournissaient le calcul de l'IMC ; et seulement 8,3% effectuaient une double lecture de leur prescription par un autre clinicien. Presque la moitié (44,6%) des cliniciens ne fournissaient aucune information sur leur prescription et ne faisaient pas vérifier celle-ci et donc ne suivait pas les recommandations concernant le contrôle et les procédures d'assurance qualité pour leurs prescriptions.

56% des prescriptions étaient manuscrites (69% aux Etats-Unis) mais plus de cliniciens français ont recours aux prescriptions électroniques (38,9% en France contre 6% aux Etats-Unis). Le recours a ces dernières doit être encouragé dans les différents CAC car ce mode de prescription limite le risque d'erreurs médicamenteuses au moment de la prescription des agents oraux. Cette particularité française est en accord avec les pratiques européennes retrouvées dans une enquête nationale-pharmaciens hospitaliers réalisée en Espagne en 2012 : si 80,2% des prescriptions étaient manuscrites, 36,0% étaient également électroniques et 25,6% pré-imprimées (questionnaire à choix multiples possibles).

4.1.3.2. Evaluation des pratiques liées à l'observance et à la tolérance des patients

Dans l'étude 2, les prescripteurs français en 2012 utilisaient les mêmes méthodes de surveillance de l'observance que leurs collègues américains : deux tiers (65%) déclaraient avoir un carnet dédié et l'observance était le plus souvent évaluée de façon déclarative au cours de la consultation (53%). Chronophages, les méthodes objectives sont rarement utilisées (le comptage des comprimés est employé dans 13% des cas en France versus 21% aux Etats-Unis), et, dans les 2 pays, un prescripteur sur 4 ne surveillait pas formellement l'observance au traitement. Or, bien qu'aucun moyen fiable de monitoring de l'observance n'ait été trouvé à ce jour dans l'évaluation de l'adhésion thérapeutique, ces méthodes peuvent contribuer à améliorer l'observance des patients (129). Dans l'étude espagnole (201), la combinaison de 2 techniques de mesure de l'observance était utilisée par un hôpital sur 4 en l'absence de gold-standard, et les méthodes indirectes de contrôle de l'observance étaient plus employées : 34,8% des hôpitaux avaient recours au comptage des unités thérapeutiques et 17,4% au taux de renouvellement des ordonnances en pharmacie.

80% des répondeurs déclaraient se sentir concernés par la sécurité de ces agents. Cet état d'esprit positif pourrait contribuer à aider à améliorer les pratiques globales concernant la prescription et le monitoring de ces agents.

39% des répondeurs de cette étude ont rapporté qu'ils se rappelaient d'au moins un effet indésirable sévère lié au traitement dans l'année précédant l'étude, ce qui est quasiment 2 fois plus que ce qui avait été précédemment rapporté dans l'étude américaine (24%). Ce décalage inter-étatique pourrait être en lien avec les différences au niveau de la période de l'étude (2005 versus 2012), de la population à l'étude (américaine versus française) ou de la proportion des répondeurs. Par ailleurs, le nombre

croissant de patients recevant ces thérapies orales depuis les années 2000 pouvaient également expliquer le fort taux d'évènements indésirables recueillis. Une autre explication évoquée par les auteurs pourrait être que les prescripteurs leur prêtent plus attention. Cette hypothèse est soutenue par le fort taux de répondeurs ayant déclaré se sentir concerné par la sécurité des patients et du traitement oral (80%).

4.1.3.3. Evaluation des pratiques liées à l'information et l'éducation des patients

Seulement 12 répondeurs (8%) travaillaient dans des établissements où des programmes d'éducation thérapeutique et de monitoring étaient disponibles pour les patients.

Des notes spécifiques concernant la prévention des effets indésirables et l'observance thérapeutique, dédiées aux patients, étaient disponibles dans la plupart (82%) des centres. Cependant, seulement 54% des prescripteurs les délivraient en réalité à leurs patients recevant une chimiothérapie orale pour la première fois.
Enfin, en 2005 aux Etats-Unis tout comme en 2012 en France, la proportion des établissements de soins spécialisés dans le cancer offrant des programmes d'ETP ou des certifications aux oncologues éduquant leurs patients à l'usage des chimiothérapies orales est faible : un tiers aux Etats-Unis versus 36% en France.

Concernant l'éducation des patients, les répondeurs déclaraient partagés cette mission avec les infirmier(e)s ou les jeunes médecins. Dans l'étude américaine (113), 95% des pharmaciens interrogés soulignaient également ce partage de compétence avec les médecins cliniciens. Ce constat est en accord avec l'enquête espagnole (201) qui révèle que 95,3% des hôpitaux déclarent délivrer une éducation thérapeutique aux patients à l'initiation du traitement, et les pharmaciens sont presque toujours engagés dans celle-ci (98,8%) au côté des autres acteurs de santé. Toutefois, l'impact exact de ces associations professionnelles reste inconnu. Bien qu'une approche multidisciplinaire soit susceptible d'améliorer la qualité des soins prodigués aux patients, des études additionnelles seront nécessaires pour évaluer plus précisément le rôle exact de chacun de ces professionnels de santé et leur place dans la gestion de la chimiothérapie orale.

4.1.3.4. Différences inter-institutionnelles

L'étude française révèle que l'hétérogénéité observée dans les pratiques de prescription des chimiothérapies orales n'est pas associée au type d'établissement de soins ou aux oncologues. Par ailleurs, les CAC développaient 2 fois plus de nouveaux moyens éducationnels (51%) comparativement aux hôpitaux publics (27%) ou au secteur privé (16%).

En conclusion, cette étude est une des rare et la seule menée en Europe à notre connaissance, évaluant les pratiques de prescription de la chimiothérapie orale dans le traitement du cancer du point de vue des oncologues prescripteurs. L'hétérogénéité des pratiques entre les différents centres est une problématique constatée aussi bien en Europe (112) (201) qu'outre-Atlantique (113).

4.1.3.5. Faiblesses de l'étude des pratiques des prescripteurs

Cette publication française présente des limitations qui doivent être prises en considération.
Dans cette étude, la chimiothérapie orale était définie comme « *les chimiothérapies cytotoxiques et les thérapies moléculaires ciblées considérées par les répondeurs oncologues comme ayant un fort*

risque de toxicité (l'hormonothérapie étant exclue) ». Cette définition était nécessairement limitée et les répondeurs pouvaient ne pas partager une appréciation commune des agents en question. Cependant, cette précision apparaissait essentielle pour comprendre les classes pharmacologiques concernées par ce sondage, et a pu aider à comprendre le sens des résultats de cette étude ainsi que leur comparabilité avec l'étude américaine princeps.
Les auteurs français se sont par ailleurs restreints à une population particulière : les oncologues français. Le design de l'étude en lui-même basé sur le sondage sur questionnaire induisait nécessairement un biais de sélection. En effet, les répondeurs sont plus susceptibles de se sentir plus concernés par la problématique de la prescription des chimiothérapies orales et de l'observance des patients à leur égard. Ainsi, les taux de réponses des différents types d'établissements de soins participants à l'étude suggèrent l'existence de ce biais avec 100% de participation pour les CAC, comparé aux 17% des établissements privés et aux 23,6% des hôpitaux publics. La généralisation des résultats est donc mise en péril par ces 2 éléments. Néanmoins, au vu de la sélection des patients fondée sur une randomisation, et la grande proportion de répondeurs (60% de l'échantillonnage), cette étude peut être légitimement considérée comme un aperçu réel et précis des pratiques déclarées.
De plus, l'étude s'appuie sur des données déclaratives. L'objectivité des résultats est mise à mal par ces techniques de recueil. Mais, dans ce contexte, il est difficile d'avoir recours à des indicateurs objectifs, inadaptés pour recueillir les éléments d'intérêts de l'étude en question. Les sciences humaines ont démontré leur efficacité pour mettre en évidence ces autres types de données. L'approche déclarative employée pour la collection des données augmentait aussi le risque de biais d'omission pour les réponses concernant les pratiques de prescription et le recueillement des effets indésirables. Malgré ce biais, cette étude suggère que les pratiques actuelles de prescriptions diffèrent grandement des recommandations et les standards de bonnes pratiques de prescription.

En outre, malgré les similarités existantes entre les différents établissements de santé spécialisés en cancérologie dans les pays européens (202) (148) (201), l'extension de ces résultats aux restes des pays européens reste à évaluer. Néanmoins, les résultats de la présente étude fournissent des éléments concernant un suivi limité des recommandations de bonnes pratiques cliniques au regard des prescriptions des chimiothérapies orales, et devrait inciter à une évaluation officielle et élargie à l'ensemble des pays d'Europe de ces pratiques.

Pour finir, les auteurs sont conscients qu'il s'agit de travaux exploratoires, qui nécessitent des investigations supplémentaires, à plus grande échelle et avec d'autres méthodologies, pour pouvoir être confirmés. Ces travaux nécessitent donc une confirmation de leur efficacité et de leur implémentation en dehors du territoire national, avec une méthodologie adaptée. Ceci permettra par la suite la diffusion de ces interventions au plus grand nombre d'établissements concernés.

4.1.3.6. L'édition de recommandations pour la sécurisation du circuit des anti-cancéreuses oraux: l'exemple du modèle de soins américain

Dans la poursuite de notre analyse comparative entre les pratiques de notre pays et celles des Etats-Unis concernant les agents anti-cancéreux oraux, nous nous sommes intéressés à l'expérience américaine depuis le constat des pratiques à l'édition et à la diffusion de guidelines destinées aux professionnels de santé intervenant dans la prise en charge de ces patients.

- *Constat américain : des erreurs médicamenteuses lors de la prescription des chimiothérapies orales*

Un auteur américain s'est particulièrement intéressé au système de santé, à son interaction avec le patient et au poids des pratiques médicales sur les comportements des patients dans le domaine des anti-cancéreux oraux : il s'agit toujours du Dr Weingart. Sa voie d'entrée dans cette problématique était celle de la survenue des effets indésirables médicamenteux (ou *Adverse Drug Event* en anglais). La survenue d'effets indésirables graves au cours de prescriptions de chimiothérapies orales a été

estimée et étudiée. L'étude de Weingart et al. publiée en 2010 (203) ayant analysé le compte rendu de 99 effets indésirables graves liés aux traitements oraux anti-cancéreux a observé que 66.7% d'entre eux étaient dus à des erreurs de prise, des surdosages ou des durées de traitement non conformes à la prescription. Ces erreurs étaient directement imputables à la mauvaise gestion du traitement à domicile par le patient.
Saul Weingart s'est intéressé à la survenue des effets indésirables médicamenteux ambulatoires liés à ces nouvelles molécules. Dans une revue adressée aux CAC, il explique pourquoi il est nécessaire de prêter attention à ce problème : « *La sécurité nécessaire et le système de suivi des patients n'ont pas évolué aussi vite que les agents anti-cancéreux oraux* » (197). Il démontre l'importance du problème découlant de la survenue de ces effets indésirables médicamenteux liés aux traitements anti-cancéreux oraux, à l'aide d'une étude de recueil exhaustif des déclarations d'effets indésirables médicamenteux ambulatoires imputés à 4 traitements oraux anti-cancéreux fréquemment prescrits. Il recense dans cette étude 99 effets indésirables médicamenteux et 322 situations à risque d'effets indésirables médicamenteux, qu'il va analyser : par sévérité, par origine de l'erreur et par type d'erreur. Cet article va orienter toutes les recommandations américaines actuelles concernant les agents anti-cancéreux oraux. Il se dégage de ce travail de grande envergure 2 points. Premièrement, la moitié des effets indésirables médicamenteux sont liées à des erreurs survenant au moment de la prescription : 47.2% contre 31.3% au moment de la distribution et 19.7% lors de la prise. Deuxièmement, ces erreurs de prescription occasionnent soit des prises de mauvaises doses par le patient (117 cas), soit des prises de médicament selon de mauvaises instructions (13 cas), avec une durée de prise prescrite inadaptée (23 cas) ou à la mauvaise fréquence (12 cas). Weingart s'appuie sur ces résultats pour conclure que la source majeure d'erreurs responsable des effets indésirables médicamenteux chez les patients traités par chimiothérapie anti-cancéreuse orale se situe au niveau de la prescription. Cette publication est un plaidoyer en faveur du développement de pratiques de prescription et de surveillance du patient standardisées, afin de réduire le risque de survenue de ces erreurs et par conséquent des effets indésirables médicamenteux.

- *Ediction et diffusion des recommandations par les sociétés savantes américaines compétentes en 2009 (avec mise à jour en 2012 et 2013)*

Devant ces résultats et ceux d'études antérieures sur les erreurs médicamenteuses liés aux agents oraux (204) (205), dès 2009 (198), un comité réunissant 2 sociétés savantes américaines, l'une rassemblant les oncologues (ASCO pour *American Society of Clinical Oncology*), l'autre les infirmiers spécialisés en oncologie (ONS pour *Oncology Nursing Society*) a édicté des recommandations de pratique de prescription, d'encadrement et de surveillance du patient sous traitement anti-cancéreux oral. Elles ont été mises à jour successivement en 2012 (199) et 2013 (200). Ces recommandations reprennent les recommandations de sécurité dévolues aux traitements anti-cancéreux intraveineux et y ajoutent un volet spécifique pour l'éducation et la surveillance du patient sous agents anti-cancéreux oraux.
La mise en évidence d'effets indésirables médicamenteux survenus suite à des erreurs de prescription a mené à la rédaction de la première partie des recommandations : la prescription standardisée électronique est le mode de prescription recommandé pour les traitements anticancéreux intraveineux comme pour les traitements oraux. Elle doit inclure plusieurs données assurant la sécurité de la dispensation : le nom du patient et du traitement oral, le mode de calcul de la dose, le dosage, la quantité à dispenser, la fréquence des prises, le nombre de jours de prise et l'alternance si le régime est discontinu. La prescription doit être vérifiée par un autre professionnel de santé. Cette prescription informatisée permet de sécuriser le calcul de dose et de contrôler les risques d'interactions avec les autres traitements. La seconde partie des recommandations s'intéresse à l'éducation du patient. Elle définit les actions que le clinicien doit réaliser pour apprendre au patient à être adhérent et à savoir réagir face à la survenue de signes de iatrogénie : un plan de traitement écrit doit être remis au patient, incluant des informations sur la molécule et sa prise, ainsi que l'objectif thérapeutique. En outre, le clinicien doit lui fournir une information supplémentaire écrite et orale concernant les horaires de prise, les instructions spécifiques au traitement, ce qu'il faut faire lorsqu'une dose a été oubliée, les symptômes clés d'effets indésirables médicamenteux à rechercher et comment réagir face à ces symptômes, les traitements à prendre pour gérer les effets secondaires non graves, les possibles interactions. Il est même recommandé de faire bénéficier les proches de cette information.

La troisième partie de ces recommandations concerne la surveillance du patient : le clinicien doit, à l'aide d'outils simples et à chaque consultation, évaluer le niveau d'observance du patient, surveiller la survenue de tout effets indésirables médicamenteux et alimenter un système d'alerte en cas de constatation. Toute structure de soins orientée vers la discipline de cancérologie doit bénéficier de ce système de détection des effets indésirables médicamenteux liés aux anti-cancéreux oraux.

- *Réévaluation des pratiques après la diffusion des recommandations ASCO/ONS*

Si l'on se réfère au modèle d'adhérence de Ruddy, il s'avère indispensable d'observer et d'évaluer les pratiques des professionnels de santé vis-à-vis des recommandations professionnelles, afin de savoir si le système de santé fait bien peser la balance de l'adhérence des patients dans le bon sens. C'est pourquoi en 2012, Weingart s'est interrogé sur l'évolution de ces pratiques, surtout après la publication des recommandations ASCO/ONS de 2009 (199). Il a donc répété l'expérience de 2007, avec un questionnaire différent, auprès des mêmes centres américains (206). Ce questionnaire évaluait, à partir des différents domaines abordés dans les recommandations ASCO/ONS de 2009, le taux d'implémentation de chacune de ces recommandations (c'est-à-dire la concordance entre pratiques réelles et pratiques recommandées) dans chaque centre. Les résultats obtenus ont confirmé l'intérêt majeur que ces centres avaient pour la sécurité et l'observance thérapeutique des patients, puisque 80% des 55 centres américains ont répondu au questionnaire. Les réponses obtenues ont témoigné d'une amélioration des pratiques, même si celles-ci ont gardé une grande variabilité inter-centres. 45.5% des centres indiquaient bien sur leur ordonnance la totalité des éléments recommandés. 40% des centres réalisaient une éducation du patient selon les recommandations. 83.7% des centres avaient un système adéquat de surveillance et de prévention des effets indésirables médicamenteux. Weingart conclut que malgré des progrès indéniables, la situation au Etats-Unis en 2012, n'était pas homogène, variant selon le domaine évalué, et que des progrès de la part des prescripteurs et professionnels de santé en cancérologie restent à réaliser.

- *Mise en perspectives et applicabilité au modèle français*

L'étude de l'équipe de Bourmaud que nous avons retenue dans notre revue systématique de la littérature (étude 2) révèle que dans les établissements de santé français, les pratiques de prescription, de suivi des effets indésirables médicamenteux et de l'adhérence, ainsi que d'éducation du patient, sont très variables selon le prescripteur. Ceci traduit l'absence de standardisation de la prescription et du suivi des patients, comme il en existe pour la prescription de chimiothérapies intra-veineuses. Les seules recommandations françaises retrouvées de façon éparses dans notre analyse de la littérature concernent seulement un champ d'application et/ou une seule problématique de la chimiothérapie orale. Ainsi, la HAS a publié en 2003 les critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anti-cancéreuse à domicile, quelle qu'en soit la voie d'administration, en faisant un focus sur les formulations orales (55). Plus récemment, en janvier 2015, elle a étayé dans un rapport les conditions du développement de la chimiothérapie en Hospitalisation à Domicile en réalisant une analyse économique et organisationnelle de la problématique de la chimiothérapie orale à domicile en France (152). L'INCa a élaboré par ailleurs des recommandations et des outils d'aide à la pratique pour la prévention et la gestion des effets secondaires des anti-cancéreux oraux, sous forme de fiches-produit pour un certain nombre de formulations orales (67). Comme évoqué précédemment, certains RRC comme le réseau Onco-Normand (région Haute-Normandie) ou le réseau ONCOMIP (région Midi-Pyrénées) ont mis en ligne des fiches de bon usage des chimiothérapies orales destinées aux professionnels de santé (187) (40) et/ ou aux patients (186) (40).

L'élaboration de guidelines et de standards d'usage par nos sociétés savantes françaises issues d'un consensus balayant les différentes interrogations soulevées par l'émergence de la chimiothérapie orale, à l'image du modèle américain, serait garant de la sécurisation du circuit de ces spécialités. L'implémentation systématique des recommandations déjà existantes à l'échelle internationale (recommandations ASCO/ONS) permettrait également d'améliorer la sécurité et l'efficacité du traitement oral. Enfin, le développement de programmes d'éducation thérapeutique destinés aux patients permettrait de remplir au moins 2 des objectifs de ces recommandations : améliorer

l'adhérence du patient à son traitement, et lui apprendre à prévenir et à gérer la survenue d'EIM de façon autonome.

4.2. PARTIE 2: Mise en perspectives des rôles des différents acteurs de première ligne en ville dans le parcours de soins des patients cancéreux sous chimiothérapie à domicile, a fortiori par voie orale

4.2.1. Place de la HAD dans la délivrance des chimiothérapies anti-cancéreuses orales

Le mode de prise en charge en HAD des patients cancéreux, en particulier dans le cadre de la fin de vie en phase palliative et/ou terminale de la maladie, semble encore peu connu et utilisé des médecins généralistes. Ainsi, dans l'enquête lorraine (61), plus de 50% des généralistes répondants déclarent rencontrer des difficultés lors de la prise en charge de patients atteints de cancer dans le cadre d'une HAD, avec pour près de 70% d'entre eux un manque de temps et de disponibilité de leur part pour leurs patients et pour plus de 45% d'entre eux un manque de formation. Pour autant, l'intérêt de l'HAD dans le parcours de soins des patients cancéreux ambulatoires, en particulier sous chimiothérapie orale, semble évident. Dans le travail de thèse du Dr MICHELOT (7), les patients bénéficiant d'un suivi rapproché et adapté à leur pathologie, leurs traitements et leur état général consultaient moins fréquemment en urgence : 6,4% étaient inclus dans des essais thérapeutiques, 4% des patients venus en urgence étaient en HAD, 4,8% étaient suivis en soins de support et 3,8% étaient suivis en unité de soins palliatifs. Ces données suggèrent l'existence d'une piste explorable pour diminuer la fréquence des venues des patients cancéreux pour urgences en développant l'HAD et les soins de support, où le médecin généraliste libéral occuperait pleinement son rôle de coordinateur de soins.

Par ailleurs, le rôle de l'HAD dans la délivrance des chimiothérapies orales reste encore mal défini. La chimiothérapie orale ne constitue pas le motif principal de la prise en charge en HAD. Il s'agit généralement d'une prescription qui existe alors que le patient est hospitalisé en HAD pour d'autres soins (palliatifs, pansements complexes, antibiothérapie, etc.). Face aux écueils liés à la dis-adhérence rapportés dans la littérature dans le cadre de l'administration des chimiothérapies orales au domicile, la promotion de l'EDT s'avère primordiale. Plusieurs expérimentations impliquant l'HAD sont en cours. Elles concernent à la fois le contenu de l'éducation thérapeutique à délivrer au patient mais également le rôle des acteurs et la continuité des soins à assurer. Notre revue systématique de la littérature n'a retenu aucune étude s'intéressant à la prise en charge des patients cancéreux sous chimiothérapie orale en HAD car notre analyse de la littérature au cours de la phase de recherches bibliographiques proprement dite n'en a retrouvé aucune. Si la paucité des études sur les patients sous chimiothérapie à domicile en HAD, *a fortiori* dédiées à la chimiothérapie orale, est indéniable, il n'en demeure pas moins que les patients se disent globalement satisfaits de l'HAD (152) (85).

La tarification des chimiothérapies cytotoxiques et de leur préparation par les PUI des établissements prescripteurs est considérée comme élevée par les HAD ce qui constitue un frein potentiel au déploiement de la chimiothérapie à domicile si l'HAD n'est pas en mesure de préparer les produits via sa propre PUI (152). De plus, en HAD, le mode de prise en charge « éducation du patient et/ou de son entourage » n'a pas vocation à financer les produits de chimiothérapie orale. Par conséquent, si les séjours « éducation du patient et/ou de son entourage pour chimiothérapie orale » étaient amenés à se développer, la question du codage T2A reste entière (152).

Dans la perspective envisagée d'une augmentation de l'offre de chimiothérapie en HAD, la mobilisation des médecins traitants pourrait être amenée à se renforcer. Bien que selon la HAS, il n'est pas toujours possible ni souhaitable que le généraliste se rende au domicile du patient durant la phase de chimiothérapie, ce rôle étant plutôt réservé au médecin coordinateur de l'HAD et à l'infirmière réalisant l'administration (152), la présence du médecin traitant et son expertise restent indispensables pour gérer les effets indésirables entre les phases d'hospitalisation (que ce soit en HAD ou en HDJ), ainsi que pour le suivi des comorbidités des patients qu'il prend en charge

régulièrement (y compris lors des séjours en HAD). Durant ces phases, il doit pouvoir bénéficier d'une information claire et systématique de la part de l'établissement prescripteur et l'HAD sur la ou les traitements en cours, les effets indésirables éventuels et leur gestion à domicile.

4.2.2. Place du médecin généraliste dans le parcours de soins des patients sous chimiothérapie orale : Définir la place du médecin traitant autour du suivi global du patient

A la différence de nos voisins anglo-saxons qui organisent la Médecine Générale comme une composante forte de leur système de santé dès le début du XXème siècle, ce n'est que par défaut qu'elle prend forme en France, lors de la réforme du Pr Robert DEBRE de 1958 en regroupant les « *médecins qui ne sont pas spécialistes* » (68). Ce n'est que lors de la WONCA[36] de 2002 que la communauté scientifique parvient à un consensus autour de la « définition européenne de la médecine générale » qu'elle associe désormais à la médecine de famille. La médecine générale devient « une discipline scientifique et universitaire, avec son contenu spécifique de formation, de recherche, de pratique clinique, et ses propres fondements scientifiques. C'est une spécialité clinique orientée vers les soins primaires » (90). Celle-ci constitue habituellement le premier contact avec le système de soins, en permettant un accès ouvert et non limité aux usagers (69).

Au vu de cette définition internationale de la médecine générale, le médecin généraliste occupe, en théorie, une place capitale dans le parcours de soins des patients cancéreux à tous les stades de la maladie, a fortiori dans le cadre particulier de l'initiation d'une chimiothérapie orale à domicile. Pour autant, en pratique courante, le rôle du médecin généraliste en France dans la prise en charge des patients cancéreux en général se limite souvent à un champ d'intervention « résiduel » défini par défaut par rapport à ce que les spécialistes ne souhaitent pas prendre en charge (3) à l'image de la définition « par défaut » du rôle du généraliste apparue qu'en 1958. Notre revue systématique de la littérature reflète ce constat patent puisqu'aucune étude impliquant le médecin généraliste n'a été retenue dans notre recherche.

Bien que le rôle de proximité du médecin de famille semble s'imposer à tous les stades de la prise en charge du patient cancéreux, ils se perçoivent comme acteur d'un échange inégal avec les équipes spécialisées dans ce parcours de soins spécialisés du cancer qu'ils expliquent par 3 raisons principales : le manque d'informations transmises au sujet de leurs patients, le mépris et la défiance de leurs confrères spécialistes sous-tendant le manque de considération de la spécialité de médecine générale et la rétention de certains de leurs patients (94) (3). S'ils revendiquent leur bonne connaissance relationnelle de leurs patients, ils sont conscients de leur limite de compétence techniques et scientifiques dans le domaine de la cancérologie. Cela est probablement en lien avec le fait qu'au cours de leur Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) de médecine générale, les jeunes futurs généralistes n'ont pas l'obligation de réaliser un stage semestriel en oncologie pour valider leur maquette ; il peut néanmoins faire l'objet d'un stage libre d'un semestre s'il le souhaite (3).

Que ce soit dans le cadre d'une activité libérale de ville avec son propre réseau informel d'oncologues, intégré à un RRC ou dans le cadre d'une HAD, la place du médecin traitant reste très marginale. Le cas de l'HAD est représentatif de l'absence de définition claire du rôle à jouer du médecin de famille dans la prise en charge des patients cancéreux sous chimiothérapie à domicile, en particulier par voie orale. En effet, bien qu'il soit un des acteurs clés du dispositif de prise en charge en HAD (notamment pour la délivrance de leur accord pour l'initiation de la chimiothérapie le jour ou la veille de l'administration), le médecin traitant est en réalité peu présent, parce qu'il n'est pas directement sollicité par les HAD ou généralement pas disponible, notamment pour réaliser les visites à domicile. En effet, en routine cliniquen, c'est généralement les oncologues ou e médecin coordonnateur de l'HAD qui interviennent pour évaluer la situation clinique du patient avant sa

[36] *World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners*.

chimiothérapie. En revanche, selon la HAS, le médecin traitant est toujours contacté et informé (le plus souvent par courrier) sur la pathologie de son patient et les traitements délivrés (152).

4.2.2.1. Le design méthodologique de l'étude en lui-même: une revue systématique de la littérature médicale

- *Un choix méthodologique pertinent avec un niveau de preuve scientifique élevé : celui de la revue systématique de la littérature*

Il s'agit du type méthodologique d'étude ayant le plus haut niveau de preuve, après les méta-analyses (207) puisqu'il s'agit d'une synthèse originale de ce qui a déjà été fait sur une question donnée, selon une démarche scientifique rigoureuse.

Il n'existe pas de méthodes d'évaluation des revues systématiques de la littérature érigées comme gold-standard. En effet, la nécessité de prendre en compte la qualité méthodologique individuelle de chaque étude retenue dans une revue systématique rend sa cotation encore plus complexe que celle des essais cliniques. Selon la HAS (208), c'est la combinaison d'une double évaluation qui permet de juger de sa validité méthodologique : l'évaluation objective, qui se fonde sur le type et la qualité de chaque étude composant la revue ; l'évaluation plus subjective est quant à elle basée sur la cohérence (ou l'homogénéité) interne et externe, la pertinence clinique et la généralisabilité de l'ensemble des données probantes.

En l'absence de méthodes évaluatives gold-standards et la rédaction de notre revue systématique ayant respecté le modèle PRISMA, nous avons fondé également son évaluation sur cette grille d'évaluation validée (98). Ainsi, il en ressort que notre revue répond aux 27 items sur une échelle de 27 points constituant la liste de contrôle PRISMA ce qui témoigne de sa grande validité méthodologique.

- *Une revue de la littérature systématique, exhaustive et intégrative*

D'après la déclaration PRISMA (209), une «*revue systématique aspire à colliger toutes les données empiriques qui correspondent à des critères d'éligibilité prédéfinis afin de répondre à une question de recherche spécifique. Elle utilise des méthodes systématiques et explicites qui sont sélectionnées afin de minimiser les biais, fournissant ainsi des résultats qui aboutissent à une conclusion pouvant ultimement soutenir une décision* ». Notre revue systématique de la littérature répond à cette définition puisqu'elle s'est donnée pour objectif de collecter toutes les données probantes disponibles sur un sujet donné (la chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile) sur une période donnée (2005-2015) définie *a priori* dans le protocole de l'étude.

Les revues systématiques constituent donc des "*articles qui font la synthèse d'autres articles*" (210), les essais cliniques inclus ayant une pertinence vis-à-vis du sujet d'intérêt ce qui a été le cas dans notre travail de recherche. Nous nous sommes affairés à identifier, sélectionner, évaluer et résumer de manière systématique et avec intégrité scientifique 7 études pertinentes, dans le but ultime de soutenir la prise de décision de nos lecteurs. Notre revue systématique pourra être le point de départ de recommandations de bonnes pratiques pour les professionnels de santé intervenant de près ou de loin dans le parcours de soins des patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile (207).

Cette revue de la littérature est une revue systématique, exhaustive et intégrative (211) :

- *systématique* car un protocole a été établi avec des critères d'inclusion et d'exclusion

préalablement définis pour minimiser le risque de biais et de subjectivité. Elle se distingue ainsi des revues narratives qui n'ont pas de protocoles pour inclure les articles dans la revue, l'inclusion étant laissée libre à la digression du ou des investigateurs.

- *exhaustive* puisque nous avons établi une stratégie de recherche documentaire ciblant une

vaste partie des chimiothérapies anti-cancéreuses orales (cf. la sous-partie « Critères d'inclusion et de non-inclusion des études d'intérêt » dans la partie « Méthodes » de notre travail de thèse) et couvrant une large période temporelle (10 années de publication sur notre question de recherche de 2005 à 2015). Cette limitation temporelle à une décennie est cohérente et trouve sa légitimité scientifique dans l'émergence et le développement croissant et exponentiel des nouvelles spécialités anti-cancéreuses orales par les firmes pharmaceutiques, avec un turn over rapide des molécules (10). Enfin, l'absence de limitation spatiale de notre sujet d'intérêt confère à notre revue systématique une envergure internationale.

- *intégrative* car elle s'est attachée à mettre en évidence les idées forces et directrices

communes aux études, alors que les études descriptives sont axées sur la méthodologie, les résultats et l'interprétation de ceux-ci dans chacune des études primaires incluses. Trois thématiques principales ont articulé notre revue systématique : l'observance aux agents oraux et l'éducation thérapeutique des patients (thématique 1), leurs préférences (thématique 2) et les pratiques de prescription vis-à-vis de ces spécialités émergentes (thématique 3). Le caractère intégratif a pour avantage de donner un sens supplémentaire à la revue, en ordonnant les études selon leurs idées clés prédominantes suite à une analyse conceptuelle réalisée *a priori* ; il offre par ailleurs une lecture réflexive plus aisée aux lecteurs.

- *Un travail de recherche méthodique et reproductible*

Les travaux de recherche ont été effectués de façon méthodique et systématique de telle sorte que n'importe quelle personne puisse retrouver les mêmes résultats que notre étude en suivant notre protocole détaillé de recherche ; ce caractère méthodique et scientifique a été le fil conducteur de notre travail de recherche à chacune des étapes clés de la conception de cette revue, si bien que l'on peut qualifier cette revue de scientifique de reproductible. Cette reproductibilité est ainsi retrouvée lors de :

-la formulation de la question de recherche, qui était clairement définie et répondait aux exigences des critères PICO.

-la collecte des données probantes qui était également clairement documentée et définie *a priori* selon une stratégie de recherche parfaitement détaillée. Les études publiées et non publiées ont toutes été recherchées.

-l'analyse critique de la qualité méthodologique des études retenues (pertinence, validité interne et externe) : c'est le stade de la revue de la pertinence. Elle s'est faite en 2 phases. En premier lieu, l'extraction des données a été faite à l'aide d'une grille standardisée reproductible pour limiter au mieux le risque de biais de classement. L'évaluation des risques de biais dans chacune de nos études retenues constituait l'étape finale de notre analyse méthodologique de la revue. Ces 2 phases ont été réalisées par 2 investigateurs indépendant, un rédacteur médical spécialisé en épidémiologie et moi-même. En cas de désaccord, un consensus était recherché.

-l'analyse des données et la synthèse des résultats. A noter que les études incluses dans notre revue systématique n'étant pas homogènes en termes de résultats, aucune analyse quantitative à partir des données de chaque étude, sous la forme d'une méta-analyse, n'a été envisagée.

-la formulation des conclusions en répondant à notre question de recherche et aux objectifs de départ de notre revue.

- *Une méthodologie exhaustive et transparente*

Notre travail de synthèse original, situé à la frontière entre le monde littéraire et le monde scientifique, a été dicté par la transparence, l'honnêteté et la rigueur intellectuelle. Pour minimiser au maximum les biais de notre revue systématique, l'exhaustivité a été le maître-mot durant toutes les étapes de sa conception. Tout d'abord, nos équations de recherches étaient ultra-sensibles et bi-linguistiques afin d'augmenter le recrutement des articles cibles. Par ailleurs, nous avons interrogé 5 bases électroniques de données biomédicales de grande envergure reconnues par la communauté scientifique et médicale

pour les publications officielles. Pour limiter les biais d'indexation, une revue de la liste des articles cités en référence a été opérée de façon systématique à partir de chaque publication sélectionnée lors de l'interrogation des 5 bases de données biomédicales. Pour finir, une recherche complète dépassant la recherche d'articles publiés dans des bases de données officielles basée sur des sources électroniques dans le Web profond a été conduite. Elle visait à diminuer les biais de publication. En effet, il nous a semblé important d'entreprendre la démarche rigoureuse de rechercher aussi les études non publiées car classiquement, les études rapportant des résultats positifs (statistiquement significatifs) sont bien plus souvent publiées que celles rapportant des résultats négatifs (non statistiquement significatifs). Or, la non-intégration de ces études sans significativité statistique dans une revue systématique peut en surestimer l'effet évalué[37].

4.2.2.2. Perspectives pour une meilleure définition du rôle des médecins généralistes dans le parcours de soins ambulatoires des patients sous chimiothérapie orale

- *De la médecine antique d'Hippocrate…*

La place du médecin généraliste dans le parcours de soins des patients sous chimiothérapie orale reste totalement à définir. C'est en améliorant la qualité relationnelle entre oncologues et médecin de famille au sein d'un partenariat solide que sa position pourra s'inscrire. Pour y contribuer, des pistes de travail sont explorables fondées sur des moyens de la médecine conventionnelle :
-la réalisation de stage en structure spécialisée pour les généralistes afin d'améliorer la qualité relationnelle inter-professionnelle et pour mieux appréhender l'organisation des services d'oncologie.
-la création d'un binôme généraliste-oncologue (au lieu d'un référentiel unique prépondérant, généralement l'oncologue) permettant une communication plus aisée et naturelle au fil des prises en charges.
-une meilleure organisation des RCP pour que les généralistes le souhaitant puissent y assister plus aisément.
-la pérennisation du PPS et du DCC.
-la diffusion et l'utilisation des outils pré-existant mis à la disposition des généralistes.

Des recommandations en ligne et des fiches d'aide à la gestion des effets indésirables des chimiothérapies anti-cancéreuses sont disponibles pour les professionnels de santé et leurs patients, comme c'est le cas par exemple sur l'espace professionnel en ligne du réseau d'oncologie de la région Midi-Pyrénées, ONCOMIP (212), précédemment cité, ou Poitou-Charentes, Réseau Onco Poitou-Charentes (213). Outre-Atlantique, les sociétés savantes américaines ont produit des recommandations et guides pour la pratique clinique des médecins afin d'homogénéiser les pratiques de prescription et d'usage des anti-cancéreux oraux. C'est ainsi que l'ASCO et l'ONS ont collaboré pour éditer des recommandations pour le bon usage des chimiothérapies orales, la dernière mise à jour datant de 2013 (214) ; le MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) a créé un outil nommé MOATT (pour « *MASCC Oral Agent Teaching Tool* ») pour fournir aux professionnels de santé des outils éducationnels standardisés sous un format structuré afin qu'ils puissent s'assurer que les principales aires d'enseignement aient été abordées (29).

- *…à la médecine moderne d'« e-ppocr@te »*

La médecine moderne est en pleine mutation avec l'essor du numérique et des nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC) rendant l'information numérique omniprésente dans notre société. La e-santé correspond à l'utilisation et l'application des NTIC dans le domaine de la santé. A l'heure actuelle, 30% de toutes les données stockées dans le monde concernent la santé (215). Elle est composée d'un ensemble de technologies dont la principale est Internet. Différents supports existent allant des ordinateurs personnels aux appareils connectés (téléphones mobiles, smartphones, tablettes tactiles, …). L'engouement des usagers pour les

[37] http://tutoriel.fr.cochrane.org/fr/revue-syst%C3%A9matique, consulté le 06/05/2016.

appareils mobiles, sans précédent dans l'histoire de la technologie, est spectaculaire: 117 millions de smartphones et 60 millions de tablettes tactiles ont été vendus en 2013 ; et on estime qu'en 2017 près de 4 milliards de smartphones et tablettes seront vendus (215).

Les données numériques de santé à caractère personnel peuvent être générées par des plateformes de réseaux sociaux de santé, des applications sur smartphones, des capteurs à domicile, des technologies de surveillance, des forums et moniteurs de recherche en ligne (216). La e-santé regroupe différents domaines d'application des NTIC (Figure 21) (215) :

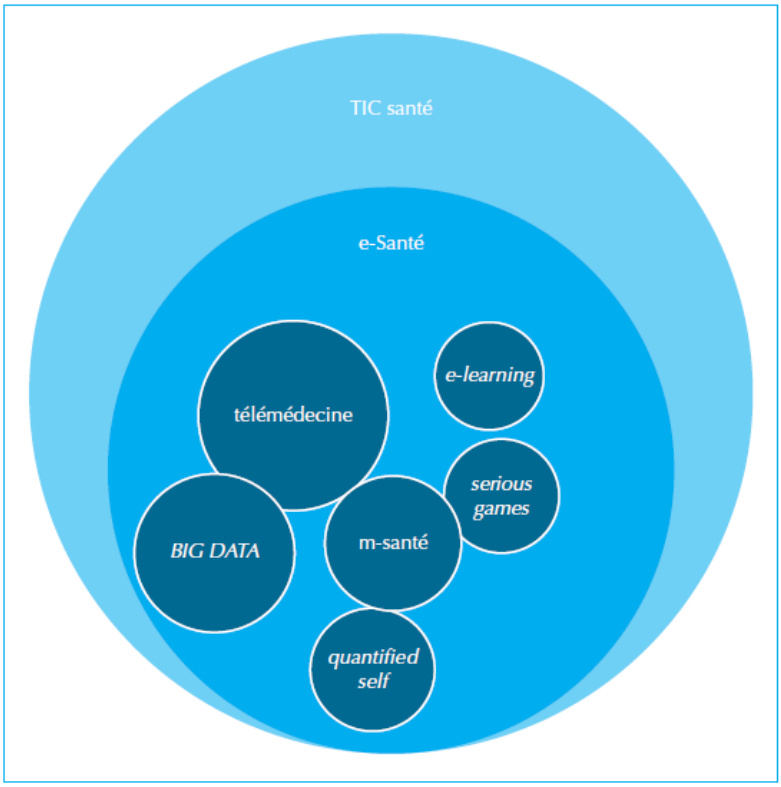
- La télémédecine

Elle est définie par l'OMS comme « *la partie de la médecine qui utilise la transmission par télécommunication d'informations médicales (images, compte-rendu, enregistrements, etc.), en vue d'obtenir à distance un diagnostic, un avis spécialisé, une surveillance continue d'un malade, ou une décision thérapeutique* ». Aux Etats-Unis, à Los Angeles, grâce à l'application « Heal », un médecin peut se déplacer au domicile des patients 24 heures/24, 7 jours/7, d'un simple clic. On pourrait transposer cette « ubérisation » de la médecine américaine (216) à notre modèle de soins en créant une application sur smartphone mise à la disposition de tous les patients sous chimiothérapie orale à domicile qui pourraient ainsi contacter un médecin généraliste en permanence en cas d'urgences.

- Le *e-learning* appliqué à la santé a pour objectif de former les professionnels de santé et d'éduquer les patients à distance *via* Internet.
- Les *serious games* appliqués à la santé sont intimement liés au *e-learning* puisqu'il s'agit de jeux vidéo dont l'objectif est, au-delà du divertissement, d'informer et former patients ou professionnels de santé en s'appuyant sur le côté ludique du jeu vidéo. Des programmes éducatifs destinés aux patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale fondés sur ce type de support numérique pourraient être un outil innovant intéressant à développer, où le médecin généraliste aurait une place centrale.
- « L'automesure de soi » ou *quantified self*. Apparu en Californie en 2007, le *quantified self* consiste à mesurer des données relatives à nos organismes ou à nos activités physiques. Il se situe à la croisée de la e-santé et des services de bien-être, car il s'adresse aux patients, mais également aux individus en bonne santé. Cette collecte de données est rendue possible grâce aux nombreux appareils connectés qui existent sur le marché : podomètres, bracelets connectés, montre intelligente, etc. Les objets connectés permettent de collecter des données qui seront transmises à l'application mobile et pourront être envoyées au médecin traitant pour une prise en charge optimale.
- Les *Big data* correspondent à la collecte, le stockage et l'exploitation de ces « méga don nées » numériques de santé à caractère personnel, qui soulèvent par ailleurs de nouvelles problématiques éthiques.
- La m-santé est la composante mobile de la e-santé. Bien qu'elle soit encore peu encadrée par

des textes réglementaires et qu'elle n'ait pas de définition standardisée à ce jour, la m-santé est définie par l'OMS comme étant l'utilisation des communications mobiles (voix et SMS) et des nouvelles technologies apparues avec les smartphones (applications mobiles, système de localisation, Internet mobile, etc.) dans le domaine de la santé. Ce nouveau concept est apparu avec la mise sur le marché des smartphones tactiles de seconde génération en 2007 puis des stores d'applications mobiles. En 2014, il existait déjà plus de 7 000 cas répertoriés d'utilisation d'applications de santé sur smartphone. La m-santé permet une médecine connectée centrée sur une prise en charge personnalisée des patients.

Figure 21 : Représentation schématique de la e-santé[38] (D'après Brouard et al., 2014).



La pathologie cancéreuse est une discipline de choix pour appliquer la e-santé. En effet, l'émergence des chimiothérapies disponibles par voie orale impose une mutation dans le mode de prise en charge des patients qui sortent désormais du cadre hospitalier et sont voués à un suivi de plus en plus ambulatoire. La maîtrise de leur maladie chronique que représente la pathologie cancéreuse passe nécessairement par un renforcement de « l'*empowerment* » des patients. Ce processus est défini comme « *la capacité d'un individu à prendre des décisions lorsqu'il se trouve confronté à une situation ou à un problème spécifique, seul ou en interaction avec des personnes ressources, dans le but de s'adapter à cette situation et d'exercer un contrôle sur sa vie personnelle* » (215). En outre, la coordination des soins au sein de l'interface ville-hôpital est loin d'être parfaite ; les professionnels de première ligne, au premier rang desquels se trouvent les MG et les pharmaciens officinaux, nécessitent des outils adaptés et modernes afin de suivre à distance leurs patients.

Nous évoluons désormais dans un monde où « la médecine d'Hippocrate a laissé place à a médecine d'e-ppocr@te », avec une médecine dite 4.0 plus que jamais connectée, personnalisée et prédictive (216). Cette révolution numérique modifie la relation du médecin traitant avec son patient, qui dépasse désormais le cadre de la consultation médicale. Devant l'omniprésence écrasante du numérique dans notre médecine actuelle, le recours à des outils modernes semblent inextricables dans les années à venir, en particulier dans le domaine de la cancérologie. A l'image des fiches-produits en ligne sur les agents oraux des réseaux ONCOMIP ou Onco-normand, le développement d'applications mobiles sur smartphones contenant des recommandations de bon usage des agents anticancéreux per os, à destinés des patients et des professionnels de santé, pourraient constituer une avancée technologique innovante à l'ère du temps. L'application destinée aux professionnels de santé pourrait par ailleurs être connectée à une base de données médicamenteuses en ligne, garantissant la mise à jour régulière de l'application. Elle serait d'une grande aide pour conseiller leurs patients lors d'une consultation pour les médecins généralistes ou pour délivrer des conseils pharmaceutiques au comptoir officinal pour les pharmaciens de ville (215). Sous l'angle de vue des

[38] TIC dans la figure signifie *« Technologies de l'Information et de la Communication ».*

patients, les *Big data* changent le rapport du patient cancéreux-*a foriori* sous chimiothérapie orale-à sa santé, en lui permettant d'en devenir acteur puisqu'il peut désormais suivre ses indicateurs de sa santé à l'aide de différents supports numériques, et les transmettre à son généraliste (216). De nombreux objets connectés et applications mobiles (sur lesquels nous ne reviendront pas) ont été développés pour monitorer et promouvoir l'observance thérapeutique, surveiller les effets secondaires médicamenteux et promouvoir l'éducation thérapeutique des patients. Néanmoins, la paucité des études scientifiques évaluant l'efficacité et l'impact réel des différents supports du NTIC sur la santé des patients requière la plus grande prudence de la part des professionnels de santé. Ainsi, il est primordial de rappeler aux patients qu'une application mobile ne remplacera jamais une consultation médicale.

4.2.3. Place du pharmacien d'officine dans le conseil pharmaceutique délivré au comptoir aux patients cancéreux sous chimiothérapie orale

Le pharmacien tient une place de médiateur « au carrefour » de la chaîne de soins par sa bonne connaissance de la situation psycho-sociale du patient. Il a un rôle dans l'ETP doit être pluridisciplinaire. L'ETP n'est pas un nouveau métier, mais une valeur ajoutée pour les professionnels de santé y ayant recours.

Voici les axes pouvant être suivis par les pharmaciens lorsqu'ils ont à prendre en charge un patient cancéreux sous chimiothérapie orale au comptoir en officine (28):

- Expliquer et informer le patient sur la pathologie et les traitements qui lui sont proposés. Le

patient adhérera d'autant plus au traitement qu'il le comprendra. Par ailleurs, il ne faut pas oublier que le pharmacien est le professionnel de santé des médicaments et qu'il est à la base de la sécurisation de leur bon usage. Il doit donc informer les patients des effets indésirables potentiels.

- Le pharmacien peut proposer un plan de prise des médicaments en tenant compte des

Contraintes, des habitudes de vie et des préférences des patients. Ce plan de prise s'accompagne d'une explication sur les modalités de prise, de conseils portant sur l'approvisionnement des médicaments, leur conservation et leur acheminement.

- Le pharmacien est accessible, disponible et à l'écoute du patient. Il est donc apte à répondre

à ses interrogations relatives à son traitement. Il est aussi un soutien lorsque le patient perd sa motivation ou lorsqu'il rechute dans sa maladie.

- Les connaissances du pharmacien lui permettent de trier les informations pouvant être lues

ou entendues par le patient. Il a donc le devoir d'éclairer le patient et de l'informer. Il s'agit d'un rôle de pharmacovigilance active et de prévention de la iatrogénie.

- Dans le travail de thèse du Dr BERTHOZAT (102), les pharmaciens interrogés se sentent

majoritairement (plus de 60%) désarmés face aux interrogations des patients. Les sources les plus fréquemment utilisées à l'officine sont le Vidal° pour plus de 65% des personnes interrogées, puis internet pour près d'une personne interrogée sur trois. Devant la survenue d'un effet indésirable, plus de 70% (la majorité) des personnes interrogées orientent le patient vers son oncologue contre seulement un peu plus d'un tiers vers le médecin généraliste. Seulement 42% des personnes interrogées délivrent des conseils pharmaceutiques au comptoir. On peut imaginer qu'une formation spécifique en cancérologie puisse être intégrée dans le cursus des étudiants en pharmacie, ce d'autant plus que plus de 90% des personnes interrogées déclarent nécessiter de plus d'information sur les anticancéreux afin d'améliorer la prise en charge des patients.

- Toujours dans le travail de thèse du Dr BERTHOZAT (102), 97% des professionnels de santé

dispensateurs interrogés déclarent accepter la mise en place d'un guide d'aide à la délivrance des chimiothérapies per os en officine de ville. Le Dr BERTHOZAT a alors élaboré et distribué ce guide en décembre 2012 auprès des 6 pharmacies officinales de la région Rhône-Alpes et Bourgogne-Franche-Comté dans le cadre d'une enquête déclarative évaluative. Toutes les pharmacies interrogées ont déclaré que le guide était utile. Cet ouvrage est décrit comme synthétique, pratique et intuitif d'utilisation, notamment grâce à l'index situé à la fin du guide permettant de retrouver des spécialités selon leur DCI ou leur nom de princeps. Il est donc considéré comme un atout pour l'officine dans la prise en charge des patients pour les professionnels l'ayant utilisé. Ce guide pourrait faire partie intégrante d'une démarche plus globale d'éducation thérapeutique dans une démarche de diffusion des outils d'aide à la sécurisation de la dispensation des anti-cancéreux oraux en ville.

- La nouvelle convention pharmaceutique qui a pris effet le 1er janvier 2013 a mis en place d'un

nouveau système de rémunération des pharmaciens pour la prise en charge de certaines situations cliniques chroniques sous la forme d'entretiens pharmaceutiques à l'officine : le diabète, l'asthme et les patients sous anti-coagulants. Bien qu'à ce jour, la pathologie cancéreuse ne soit pas incluse dans cette convention, la liste des pathologies risque de s'étendre au domaine de la cancérologie dans les années à venir devant la chronicisation de cette maladie (102).

4.3. PARTIE 3: Forces et limites de la revue systématique de la littérature

4.3.1. Forces de la revue systématique de la littérature

4.3.1.1. Un sujet d'intérêt pertinent et original

Notre revue systématique de la littérature s'est intéressée à un sujet actuel et pertinent d'envergure internationale. En effet, le cancer est un fléau mondial (1). Les formulations anti-cancéreuses orales sont en plein essor en France depuis les années 2000 (10) et dans le monde, et les innovations thérapeutiques qu'elles représentent participent sans conteste à la lutte contre le cancer. Les avancées médiales du siècle dernier, et plus récemment de la médecine de précision à l'origine des thérapies ciblées moléculaires, ont rendu bon nombre de localisations cancéreuses curables, ce qui a donné à la maladie cancéreuse le statut de pathologie chronique (3). Si les premiers centres de traitement du cancer sont apparus au début du XXème siècle en Europe et en Amérique du Nord (3), un nouveau mode de prise en charge s'est développé avec le déploiement de ce nouvel arsenal thérapeutique : la prise en charge au domicile du patient au cœur même de son environnement habituel. Le virage ambulatoire qu'impliquent les chimiothérapies orales dans le parcours de soins des patients cancéreux justifie une redéfinition de la place des professionnels de santé de ville, au premier rang desquels se trouve le médecin généraliste. Cette prise en charge ambulatoire pouvant être double (avec ou sans HAD), l'implication des médecins de famille dans le cadre de l'HAD des patients cancéreux sous chimiothérapie orale a fait l'objet d'une analyse dans notre revue systématique. Bien que les HAD soient développées en Europe (216) et dans le reste du monde[39] (218) (219), seule la dimension nationale au sein de notre système de santé a été mise en lumière.

Pour finir, à notre connaissance, aucun travail scientifique similaire n'a fait l'objet d'une publication à ce jour (sujet d'intérêt, période étudiée, design de l'étude). Il s'agit donc d'un travail de thèse original.

[39] *Hospital at Home (HaH) programs.*

4.3.1.2. Une molécule de chimiothérapie orale d'intérêt: la capécitabine

Quatre des études de notre revue littéraire ont fondé leur design sur la capécitabine comme molécule anti-cancéreuse orale (études 4, 5, 6 et 7). Pour les 2 études d'observance concernées (étude 4 et 5), une des justifications du choix de cette thérapie orale est la grande hétérogénéité des résultats des scores d'observance à la capécitabine retrouvés dans les données de la littérature : ainsi, Muss et al. retrouvent 79% d'observance à la capécitabine chez des patientes atteintes de cancer du sein (189) versus 96% dans le travail de Mayer et al. (220).

La capécitabine est une molécule de chimiothérapie orale appartenant à la classe pharmacologique des anti-métabolites (cf. la classification) ; il s'agit d'une prodrogue du fluouracile fréquemment employée dans l'arsenal thérapeutique des cancers du sein, des cancers colo-rectaux et gastriques. La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique. Il se comporte comme un précurseur, administré par voie orale, de la fraction cytotoxique, le 5-fluoro-uracile (5-FU) (221). Elle appartient néanmoins à la famille des chimiothérapies orales cytotoxiques, plus précisément à la sous-famille des anti-métabolites. Cette spécialité présente l'un des mécanismes d'action les plus intéressants des molécules anti-cancéreuses orales. En effet, l'activation de cette prodrogue suit plusieurs étapes enzymatiques. L'enzyme impliquée dans la conversion finale en 5-FU, la thymidine-phosphorylase, est localisée dans les tissus tumoraux, mais également dans les tissus sains, à des concentrations plus faibles (222) (221) (133) (142).

Commercialisé en France depuis 2005 sous le nom commercial de XELODA°, la capécitabine est une chimiothérapie orale, prescrite à domicile par des médecins spécialistes en cancérologie et en hématologie dans le traitement du cancer colorectal localement avancé (après résection) ou métastatique, en première ligne dans le traitement du cancer gastrique avancé et dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique (223) (221). Il peut être utilisé seul ou en association à d'autres médicaments. Du fait de sa forme orale, il est le plus souvent utilisé par des patients traités à domicile qui doivent être soumis à une surveillance particulière (223).

Les avantages principaux de la prescription orale de la capécitabine sont ceux de toutes chimiothérapie anti-cancéreuse orale, au premier rang desquels se trouve sa praticité d'usage au domicile du patient et une réduction du temps de passage hospitalier. Une étude menée au Royaume-Unis a montré que la durée combinée de l'administration du traitement par l'équipe soignante associée au temps de consultation était 10 fois supérieure avec le régime 5-FU/LV modifié de Gramont qu'avec la capécitabine (durée moyenne par cycle de traitement : 669 minutes versus 60 minutes, respectivement) (224). L'avantage de cette prise per os de la capécitabine constitue paradoxalement en même temps son principal écueil puisque le patient devient actif, acteur et responsable de l'administration de son traitement ainsi que de la surveillance des signes de iatrogénie, de leur communication aux professionnels de santé voir même de leur gestion au domicile dans certains cas. En effet, malgré un profil de toxicité satisfaisant, la capécitabine est source de plusieurs effets secondaires : il s'agit de diarrhées, nausées, vomissements, de stomatites, de fatigue, d'alopécie et de neutropénie, ainsi que de très rares cas de réactions cutanées sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés lors du traitement par capécitabine (223) (225). Le syndrome main-pied (SMP) est le seul effet indésirable observé plus fréquemment sous capécitabine qu'avec son homologue administré par voie IV (5-FU) (226). Il s'agit d'une toxicité temps-dépendante, liée à l'accumulation de la capécitabine au cours du temps (227). Ces effets iatrogènes cutanés sévères nécessitent donc soit une fenêtre thérapeutique jusqu'à régression des effets indésirables puis reprise du traitement à une dose plus faible, soit un arrêt définitif.

Le corolaire de cette responsabilisation de patients est la problématique de l'observance. Or, il est bien documenté que cette dernière est garant de l'efficacité des anti-cancéreux oraux (45). Certains auteurs se sont donc intéressés à l'objectivation des comportements d'adhésion ou de dis-adhérence des patients sous capécitabine, en ayant recours à différentes méthodes de mesure et leurs résultats convergent vers des scores d'adhérence de l'ordre de 78 à 80% d'après Bourmaud et al. (222). Un patient sur 5 serait donc non-observant à la capécitabine, avec 2 profils de clusters de patients

distincts : les patients sous-observant (prenant moins que la dose prescrite) qui s'expose à un échec thérapeutique, et les patients sur-observant (prenant moins que la dose prescrite) avec un risque de surdosage pouvant conduire à un arrêt définitif et prématuré de la capécitabine (228).

Par ailleurs, le plan de traitement de la capécitabine est complexe et nécessite le strict respect de certaines précautions liées à sa biodisponibilité, comme par exemple sa prise orale trente minutes après les repas. De plus, il existe seulement 2 galéniques correspondant à 2 dosages sous formes de comprimés de 150 mg et de 500 mg. Or, la posologie standard de la capécitabine est de 1250 mg/m2 2 fois par jour à 12 heures d'intervalle (soit 2500 mg/m2 par jour) pendant 14 jours, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 7 jours (14) (221). Le patient doit donc réaliser une combinaison de comprimés de façon biquotidienne pour ingérer la dose prescrite, ce qui l'expose à des erreurs d'administration. Les comprimés doivent être manipulés le moins possible par le patient et en aucun cas coupés avant la prise (14) (2).

Enfin, la validation d'un questionnaire spécifique destiné à tous les professionnels de santé prenant en charge des patients traités par capécitabine, publié en février 2016 par l'équipe de Bourmaud et al. (222), souligne l'intérêt de la communauté médicale internationale pour cette formulation orale. Il s'agit d'outil simple d'utilisation permettant d'évaluer leur niveau de compétences et de savoir-faire, garant d'une prise thérapeutique sécure et efficace. Les auteurs recommandent l'emploi de ce questionnaire dans les programmes d'éducation thérapeutique proposé à cette population de patients pour en évaluer l'efficacité de façon pertinente et discriminante.

La capécitabine semble donc être la molécule de choix pour étudier les patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile puisqu'elle rassemble à elle seule plusieurs des interrogations soulevées par ces spécialités en plein essor. Bien qu'elle trouve une certaine légitimité scientifique à refléter les pratiques relatives aux agents oraux en général, les résultats des études portant sur la capécitabine doivent être transposées et généralisés à d'autres formulations anti-cancéreuses orales ou à d'autres typologies de cancer avec la plus grande prudence.

4.3.1.3. Des études pertinentes aux niveaux de preuve scientifiques satisfaisants

- *Des designs méthodologiques d'études variés*

Notre revue systématique avait le mérite d'intégrer à la fois des résultats d'observation et d'expérimentation, ce qui est plus donne une vision plus fidèle de ce qu'est la chimiothérapie anti-cancéreuse orale en ambulatoire dans « la vraie vie ». En effet, une étude de la revue systématique était fondée sur l'observation (étude 2) et les 6 autres sur l'expérimentation interventionnelle (études 1, 3, 4, 5, 6 et 7).

- *Des échelles d'évaluation validées et diversifiées*

Lors de notre revue de la pertinence des 7 études constituant notre revue systématique de la littérature, nous avons eu recours à des outils méthodologiques validés par la communauté scientifique internationale pour évaluer la qualité méthodologique des études incluses : l'échelle *STROBE* comme aide à la lecture des études observationnelles dans leur ensemble (cohorte, cas-témoins et transversales), l'échelle NCO pour les cohortes et les études cas-témoins, et l'échelle *CONSORT* pour les essais randomisés contrôlés. La grille d'évaluation de la HAS a également été adjointe, la multiplicité des échelles ayant pour principal intérêt de limiter les biais de mesure.

Par ailleurs, la conception de notre revue systématique de la littérature a été guidée par la méthodologie de la Collaboration Cochrane ainsi que par un modèle validé par la communauté scientifique internationale pour la réalisation de ce type méthodologique d'étude : en effet, celle-ci a été conçue en s'efforçant de répondre au mieux aux exigences du modèle *PRISMA* (98).

- *Des scores d'évaluation des études individuelles satisfaisants*

Les 2 études de préférences (études 6 et 7) étaient celles ayant le design avec le plus haut niveau de preuve scientifique selon la HAS (101) du fait de la réalisation d'une étude interventionnelle avec randomisation en cross-over. Pour ces 2 publications, l'échelle d'évaluation CONSORT était de 19/25 ce qui est satisfaisant, et la gradation selon les guidelines de la HAS fixée à son maximum (grade A).

L'étude 2 sur les pratiques de prescription était une enquête-prescripteur transversale (la seule de notre revue) donc de plus faible niveau méthodologique parmi les 7 études de notre revue systématique de la littérature. L'intérêt d'une évaluation méthodologique multiple et croisée prend tout son sens avec cette publication puisque bien que l'échelle STROBE dédiée aux études observationnelles considérait cette étude d'un bon niveau méthodologique (19 points sur une échelle de 22 items), si l'on se réfère à la HAS, le niveau de preuve scientifique et sa gradation sont les plus faibles des recommandations (niveau 4 et grade C).

Concernant nos 3 études menées en soins courants pour évaluer l'observance des patients sous agents anti-cancéreux oraux (études 1, 3 et 4), toutes ont une évaluation très satisfaisante. Les études 1 et 4 étant des études d'intervention mais non randomisées, nous n'avons pas pu les évaluer avec l'échelle CONSORT. Leur caractère observationnel nous a néanmoins autorisé à faire le choix de les évaluer avec l'échelle STROBE et l'échelle NCO. Ces 2 publications ont la même évaluation méthodologique au regard de l'échelle STROBE (20 points sur une liste de 22 items contrôlés) et des critères de la HAS (niveau de preuve 2 et grade B). Toutefois, l'échelle Newcastle-Ottawa révèle une différence évaluative entre les études 1 et 3 (score à 6* sur 9) et l'étude 4 (8* sur 9), suggérant une légère supériorité méthodologique de cette dernière. L'étude 3, quant à elle, est de bonne qualité méthodologique également puisque notre double évaluation retrouvait un score de CONSORT à 22 sur une liste de 25 points de contrôle.

Enfin, pour la seule étude de notre revue systématique de la littérature n'ayant pas atteint la significativité statistique par manque de puissance (étude 5), le faible score de l'échelle CONSORT concorde avec ces résultats (15 points sur 25 items contrôlés) bien que le design choisi *a priori* par les auteurs (intervention expérimentale avec randomisation croisée des 2 cohortes à l'étude) soit en théorie de niveau méthodologique supérieur selon les recommandations de la HAS (101). Son niveau de preuve scientifique était de deuxième rang, son grade fixé à B en se référant à ces dernières.

- *Des choix méthodologiques pertinents et intègres*

L'intégralité des résultats des études incluses dans notre revue systématique a été analysée et prise en compte, y compris lorsque qu'ils n'avaient pas de significativité statistique (étude 6). L'exclusion des études monocentriques conformément à nos critères d'éligibilité définis *a priori* avait un sens puisque les études conduites dans un seul centre sont de plus faible puissance que les études multicentriques, et leurs résultats ont une portée *de facto* limitée à une population particulière, donc difficilement généralisables.

4.3.2. Faiblesses de la revue systématique de la littérature

Bien que notre travail de thèse ait suivi une démarche scientifique stricte et rigoureuse, l'auto-critique de notre production retrouve plusieurs limites qu'il convient de souligner.

Si la sélection des études a été exhaustive, leur inclusion dans la revue a été limitée (seulement 7 études retenues dans l'analyse finale), principalement du fait du faible nombre d'études probantes publiées répondant à notre question de recherche avec les critères de sélection pré-définis dans notre travail scientifique. En effet, toutes les études relatives à notre sujet d'intérêt n'étaient pas forcément publiées au moment de notre recherche documentaire (biais de publication). C'est généralement le cas des études dont les résultats n'atteignent pas la significativité statistique. Parfois, les investigateurs n'en publient qu'une partie. Ces biais de notification, non maîtrisables, ont pu être exacerbé par le fait que notre recherche bibliographique s'est exclusivement focalisée sur des sources électroniques. Nous n'avons effectivement pas contacté les auteurs des études, les laboratoires pharmaceutiques, ni fait de recherche manuelle dans les références des articles ou dans des revues scientifiques. De plus, la

possibilité de biais d'indexation lors de la réalisation de la revue n'est pas à exclure malgré les mesures prises pour les minimiser. Selon la base de données interrogée, les équations de recherche ont pu être parcellaires avec oubli d'un ou plusieurs mots clés non intégré(s) dans la stratégie de recherche. Néanmoins, le recours au termes Mesh c'est-à-dire au vocabulaire utilisé par la National Library of Medicine (NLM) dans sa base de données MEDLINE, a permis de limiter ce biais étant donné que MEDLINE constitue la base de données bibliographiques médicales la plus largement utilisée dans le monde (plus de 7 millions de références indexées à des termes Mesh) (211).

Par ailleurs, pour être reproductible et réduire au maximum la subjectivité du lecteur, la sélection des études aurait pu être réalisée par 2 personnes au minimum, indépendamment l'une de l'autre et en cas de désaccord, un consensus aurait été recherché au sein de ce binôme. Or, un investigateur unique (moi-même) a collecté les données probantes ce qui a pu être source de biais de sélection étant donné que l'inclusion et/ou l'exclusion des articles dans la revue systématique était le fait de l'analyse nécessairement subjective d'un seul et même individu. Il convient d'évoquer un autre biais de sélection dont nous sommes conscients : celui lié à la langue de publication des articles. Nous avons fait le choix d'imposer un filtre de recherche fondée sur la limitation linguistique des articles inclus aux articles français (langue maternelle de l'investigateur) et aux articles anglophones (l'anglais étant la langue internationalement reconnue comme langue de communication et d'échange dans la communauté scientifique médicale) par souci de praticité et de facilité intellectuelle. Des études pertinentes écrites dans une langue différente a pu être exclue, à tort, de notre analyse finale.

En outre, 6 de nos études retenues étaient des études interventionnelles (étude 1, 3, 4, 5, 6 et 7), parmi elle une n'a jamais atteint la significativité statistique du fait de sa faible puissance statistique (étude 6 de Pfeiffer et al.). Or, ces études sont souvent réalisées dans des conditions "idéales" et non pragmatiques, proches de la pratique. Leur transposabilité en routine clinique doit donc se faire avec prudence. Cela est d'autant plus vrai que chaque étude n'était pas dénuée biais méthodologiques, pour la plupart des biais de sélection ou de mesure ; et que la population étudiée dans les 7 études prise individuellement était généralement très spécifique ou à l'inverse très hétérogène, ce qui en limite la généralisabilité et l'applicabilité à tous les patients cancéreux sous chimiothérapie orale. Des études additionnelles dédiées sont nécessaires. Néanmoins, cette revue systématique dégage les concepts communs et les idées directrices pertinentes en faisant l'état actuel de nos connaissances sur la chimiothérapie anti-cancéreuse orale à domicile et met en exergue, en corrélat, l'implication du médecin généraliste libéral.

Pour finir, l'absence de définition claire, systématique et identique d'une étude à l'autre de la chimiothérapie orale à domicile rend plus délicate la comparabilité des résultats des études entre elles. En effet, les études de Bordonaro et al. (étude 1), de Bourmaud et al. (étude 2) et de Spoelstra et al. (étude 3) ont tous étudié plusieurs classes de chimiothérapie anti-cancéreuse orale : les investigateurs d'étude 1 n'ont pas limité l'étendue de ces formulations orales, alors que les études 2 et 3 se limitaient aux chimiothérapies orales non-hormonales. L'étude 1 a néanmoins était incluse dans notre revue systématique car aucune donnée de l'article, après sa lecture intégrale et son analyse, ne laissait penser que l'hormonothérapie était incluse. Nous sommes conscients que ce point ait pu être responsable d'erreurs dans notre interprétation comparative des résultats finaux de notre revue systématique.

4. CONCLUSIONS

La médecine du XXIème siècle est en pleine mutation. La discipline de la cancérologie en est un témoin manifeste avec l'essor sans précédent de la chimiothérapie anti-cancéreuse orale et le virage ambulatoire qu'elle implique. Ainsi, notre revue systématique soulève les 3 nouveaux enjeux apparus avec ces spécialités innovantes. La problématique de l'observance et de l'éducation thérapeutique des patients reste plus que jamais centrale. Les leviers des soignants sont multiples pour leur promotion auprès de leurs patients. Malgré une praticité indéniable, les préférences des patients pour la thérapie anti-cancéreuse orale ne sont pérennes que si l'efficacité thérapeutique est

garantie. Du point de vue des oncologues prescripteurs, il ressort une grande hétérogénéité des pratiques de prescription et de monitoring des pratiques (observance, identification et gestion des symptômes, etc) en lien avec les agents oraux, suggérant la nécessité criante d'édicter des standards de bon usage des chimiothérapies orales à domicile validés à l'échelle nationale et internationale. Enfin, bien que les sociétés savantes de cancérologie et les textes ministériels français théorisent et revalorisent le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie anti-cancéreuse orale, l'inexistence de données probantes retenues dans notre revue relatives à cette thématique devrait inciter les futurs investigateurs à s'y intéresser dans le cadre d'études de grande envergure.

Cette revue systématique et exhaustive de la littérature ne vise pas à prendre des décisions, mais à aider ceux qui en prennent, à la lumière de l'*Evidence-Based-Medecine*, afin d'améliorer la triangulation relationnelle représentée par l'oncologue, le patient sous chimiothérapie orale à domicile et son médecin généraliste.

5. RESUME

Introduction

Le cancer est un fléau mondial. La médecine du XXIème siècle a permis le déploiement de moyens innovants dans la lutte contre le cancer, au premier rang desquels les thérapies ciblées moléculaires. Les chimiothérapies anti-cancéreuses orales au sens large du terme imposent un changement de paradigme médical par le virage ambulatoire qu'elles sous-tendent. L'impact en routine de médecine générale semble alors inévitable.

Méthodes

Un état des lieux des données probantes et actuelles de la science sur la chimiothérapie orale à domicile a été dressé en réalisant une synthèse de la littérature. La revue systématique balaye près de 10 années de publication sur la question d'intérêt (2005-2015).

Résultats

Sept études ont été retenues : quatre études d'observance, deux études de préférences et une étude des pratiques. L'observance aux agents oraux est une problématique majeure avec des scores d'adhésion variant de 58% à 100% selon la méthode de mesure. L'éducation thérapeutique des patients par les soignants est alors primordiale avec un impact positif de tels programmes sur l'observance. La préférence des patients pour la thérapie orale est vérifiée, sous réserve que la toxicité soit maîtrisée. Concernant les pratiques de prescription et de monitoring des patients cancéreux sous chimiothérapie orale à domicile, elles sont marquées par une grande hétérogénéité inter-centres du fait de l'absence d'édiction de guidelines de bon usage de ces spécialités validées à l'échelle internationale.

Conclusions

Des enjeux majeurs sont apparus avec l'essor des chimiothérapies anti-cancéreuses orales à domicile plaçant le médecin généraliste au cœur de la prise en charge. Néanmoins, à ce jour, aucune étude n'a évalué son rôle dans ce contexte. Des données probantes s'avèrent donc nécessaires à publier pour revaloriser la médecine générale dans la trajectoire de soins spécialisés des patients cancéreux sous agents oraux.

Mots-clés

Chimiothérapie orale – A domicile - Cancer – Médecine générale – Revue systématique de la littérature.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) - World Health Organization (WHO). Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prévalence Worldwide in 2012 [Internet]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx

2. Desesquelles V. Développement de la chimiothérapie par voie orale dans différents types de cancers : intérêt des études d'observance [Thèse d'exercice en pharmacie]. Université de Bourgogne; 2011.

3. Bungener M, Demagny L, Holtedahl K, Letourmy A. La prise en charge du cancer : quel partage des rôles entre médecine générale et médecine spécialisée? Prat Organ Soins. 2009;40(3):191-6.

4. International Agency for Research on Cancer (IARC) - World Health Organization (WHO). World Cancer Report 2014. Lyon, France: Bernard Stewart, Christopher P. Wild; 2014.

5. Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) - Organisation Mondiale de la Santé. Communiqué de presse n°223 - Dernières statistiques mondiales sur le cancer [Internet]. 2013 déc. Disponible sur: https://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_F.pdf

6. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer J Int Cancer. déc 2010;127(12):2893-917.

7. Michelot A. Les Urgences oncologiques : caractéristiques, rôle et collaboration du médecin traitant dans leur gestion [Thèse d'exercice en médecine]. Université d'Aix-Marseille II; 2010.

8. Commission d'orientation sur le cancer [Internet]. 2003 janv. Disponible sur: http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/034000017.pdf

9. Institut National Du Cancer (INCa). Situation de la chimiothérapie des cancers- Rapport 2013 Institut National Du Cancer. 2014 avr p. 1-126.

10. Institut National Du Cancer (INCa). Situation de la chimiothérapie des cancers/année 2014 [Internet]. 2015 juill. Disponible sur: file:///C:/Users/safaa/Downloads/Situation_chimiotherapie_2014_181215.pdf

11. Observatoire Régional de la Santé (Poitou-Charentes). Le cancer en Poitou-Charente. 2010 oct.

12. Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique [Internet]. [cité 26 juin 2016]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/classifications/atc/

13. Chavanon M-J, Coursier S. Chimiothérapies orales disponibles en ville : initiation d'une coordination hôpital-ville dans le parcours de soins des patients via des entretiens pharmaceutiques hospitaliers et officinaux [Thèse d'exercice en pharmacie]. Université Claude Bernard Lyon 1; 2016.

14. Lavéry D. Médicaments anticancéreux utilisés par voie orale : mise au point et dispensation dans le contexte d'une chimiothérapie ambulatoire [Internet] [Thèse d'exercice en pharmacie]. Bordeaux II; 2010. Disponible sur: https://babordplus.univ-bordeaux.fr/notice.php?q=chimiotherapie%20orale&spec_expand=1&start=1

15. Haicaguerre A. Les anticancéreux oraux et le rôle du pharmacien d'officine [Internet] [Thèse d'exercice en pharmacie]. Université Bordeaux II; 2013. Disponible sur: https://babordplus.univ-bordeaux.fr/notice.php?q=chimiotherapie%20orale&spec_expand=1&rows=10&start=14

16. Société Française de Pharmacologie Oncologique (SFPO). Dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) - Anticancéreux : utilisation pratique - 7ème édition. Paris; 2013.

17. Clevers E. La chimiothérapie orale: amélioration de la prise en charge du patient et du lien ville-hôpital [Thèse d'exercice en pharmacie]. Université de Rouen; 2011.

18. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). Actual Pharm. mai 2015;54(546):57-61.

19. Service d'Oncologie Médicale de l'Hôpital Tenon - AP HP [Internet]. [cité 9 juill 2016]. Disponible sur: http://www.somht.com/therapiesciblees.html

20. Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses (2/2). Actual Pharm. juin 2015;54(547):57-60.

21. Dielenseger P, Mortier L, Bennouna J, Wislez M, Bensadoun R-J, Rey J-B, et al. L'afatinib, un inhibiteur de la famille ErbB : données pratiques d'utilisation dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. Bull Infirm Cancer. 1 sept 2014;14(2):42-6.

22. Bouzid K, Bedairia N, Marty M. Anticorps monoclonaux thérapeutiques en cancérologie. Pathol Biol. août 2012;60(4):223-8.

23. Scheen AJ. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Rev Médicale Liège RMLG. 2009;64(5-6):244-7.

24. Société Française de Médecine Générale (SFMG). Observatoire de la Médecine Générale - Informations épidémiologiques sur les pathologies et leur prise en charge en ville [Internet]. Disponible sur: http://omg.sfmg.org/content/donnees/donnees.php

25. Buxeraud J. Les anticorps monoclonaux sont des thérapeutiques particulièrement ciblées. Actual Pharm. nov 2013;52(530):17.

26. Robert J. Les inhibiteurs de tyrosine kinase. Bull Cancer (Paris). nov 2011;98(11):1321-34.

27. Institut National Du Cancer (INCa). Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010. Boulogne-Billancourt: INCa; 2010 sept p. 38p.

28. Dargaud A-S. La perception des chimiothérapies anticancéreuses administrées par voie orale par le pharmacien d'officine : l'étude des pratiques et des besoins [Thèse d'exercice en pharmacie]. Université Claude Bernard Lyon 1; 2009.

29. Tipton JM. Overview of the challenges related to oral agents for cancer and their impact on adherence. Clin J Oncol Nurs. 1 juin 2015;19(3):37-40.

30. Tipton JM. Overview of the challenges related to oral agents for cancer and their impact on adherence. Clin J Oncol Nurs. juin 2015;19(3 Suppl):37-40.

31. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. janv 1997;15(1):110-5.

32. Jensen LH, Osterlind K, Rytter C. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. Lung Cancer Amst Neth. oct 2008;62(1):85-91.

33. Chvetzoff G, Perol D, Devaux Y, Lancry L, Rebattu P, Magnet M, et al. Prospective study on the quality of care and quality of life in advanced cancer patients treated at home or in hospital: intermediate analysis of the Trapado study. Bull Cancer (Paris). févr 2006;93(2):213-21.

34. Taylor JA, Winter L, Geyer LJ, Hawkins DS. Oral outpatient chemotherapy medication errors in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 15 sept 2006;107(6):1400-6.

35. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer : results of a randomized phase III study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 avr 2001;19(8):2282-92.

36. Catania C, Didier F, Leon ME, Sbanotto A, Mariani L, Nolè F, et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. Breast Cancer Res Treat. août 2005;92(3):265-72.

37. Cordero J. Pourquoi et comment faire pour switcher une chimiothérapie intraveineuse en chimiothérapie orale ? [Thèse d'exercice en pharmacie]. [1970-2011, France]: Université d'Aix-Marseille II. Faculté de pharmacie; 2010.

38. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. juin 2012;13(6):607-15.

39. Institut National Du Cancer (INCa). Le Plan cancer 2003-2007 [Internet]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007

40. Oncomip - Traitements anticancéreux par voie orale [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: http://www.oncomip.org/fr/espace-professionnel/traitements-anti-cancereux-fiches-d-informations/voie-orale/

41. Saltz L. Oral chemotherapy for colorectal cancer: some economic considerations. Oncol Williston Park N. janv 2001;15(1 Suppl 2):29-32.

42. Douillard JY, Tilleul P, Ychou M, Dufour P, Perrocheau G, Seitz JF, et al. Cost consequences of adjuvant capecitabine, Mayo Clinic and de Gramont regimens for stage III colon cancer in the French setting. Oncology. 2007;72(3-4):248-54.

43. Vidal.fr - La base de données en ligne des prescripteurs libéraux [Internet]. [cité 12 avr 2016]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

44. Barthe J. Mise en place et évaluation à 6 mois d'un réseau « ville-hôpital » pour les patients sous chimiothérapie par voie orale : expérience sur le département des Landes [Internet] [Thèse d'exercice en pharmacie]. Bordeaux II; 2011 [cité 7 juin 2016]. Disponible sur: https://babordplus.univ-bordeaux.fr/notice.php?q=chimiotherapie%20orale&spec_expand=1&start=2

45. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies- Evidence for action [Internet]. 2003 p. 1-209. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf

46. Catania C, Didier F, Leon ME, Sbanotto A, Mariani L, Nolè F, et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. Breast Cancer Res Treat. août 2005;92(3):265-72.

47. Fallowfield L, Atkins L, Catt S, Cox A, Coxon C, Langridge C, et al. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. Ann Oncol. 2 janv 2006;17(2):205-10.

48. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 4 août 2005;353(5):487-97.

49. Katz D. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. Ann Intern Med. 21 août 2007;147(4):281.

50. Bourmaud A. La non-adhésion aux traitements oraux dans les situations adjuvantes et métastatiques des cancers [Thèse d'exercice en médecine]. Université Claude Bernard Lyon 1; 2014.

51. Walsh KE, Roblin DW, Weingart SN, Houlahan KE, Degar B, Billett A, et al. Medication Errors in the Home: A Multisite Study of Children With Cancer. Pediatrics. 5 janv 2013;131(5):e1405-14.

52. Simchowitz B, Shiman L, Spencer J, Brouillard D, Gross A, Connor M, et al. Perceptions and experiences of patients receiving oral chemotherapy. Clin J Oncol Nurs. août 2010;14(4):447-53.

53. Haute Autorité de Santé (HAS). Education thérapeutique du patient. Définitions, finalités et organisation. Recommandations. [Internet]. 2007 juin [cité 5 juill 2016] p. 1-8. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf

54. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide méthodologique - Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. 2007 juin [cité 10 juill 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf

55. Haute Autorité de Santé (HAS). Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile-Recommandations [Internet]. 2003 [cité 7 juill 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/anaes_recommandations_chimioth_351rapie-2.pdf

56. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anti-cancéreuse à domicile [Internet]. 2003 sept [cité 9 juill 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/anaes_recommandations_chimioth_351rapie-2.pdf

57. Code de la sécurité sociale - Article L162-22-7 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006741377&dateTexte=&categorieLien=cid

58. Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM). Atlas de la démographie médicale en France - Situation au 1er janvier 2014 [Internet]. France; 2014. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_2014.pdf

59. AGUZZOLI F, LE FUR P, SERMET C, Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé. (C.R.E.D.E.S.). Paris. FRA. Clientèle et motifs de recours en médecine libérale : France 1992. Paris: CREDES; 1994 mars p. 2vol.(343;193p.).

60. Flajolet A. Rapport Flajolet - Annexe 1 : La prévention: définition, notions générales sur l'approche française, et comparaisons internationales [Internet]. Ministère de la Santé; 2008 avr [cité 4 juill 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf

61. Réseau Oncolor, Agence Régionale de la Santé (ARS) lorraine. Enquête régionale : Médecins généralistes- leur rôle dans la prise en charge des personnes atteintes de cancer. 2014.

62. Klabunde CN, Ambs A, Keating NL, He Y, Doucette WR, Tisnado D, et al. The Role of Primary Care Physicians in Cancer Care. J Gen Intern Med. sept 2009;24(9):1029-36.

63. Raphaël R, Yves D, Giselle C, Magali M, Odile CM. Cancer treatment at home or in the hospital : what are the costs for French public health insurance ? Findings of a comprehensive-cancer centre. Health Policy Amst Neth. mai 2005;72(2):141-8.

64. Institut National Du Cancer (INCa). Plan cancer 2009-2013 [Internet]. 2009 févr. Disponible sur: www.plan-cancer.gouv.fr

65. Institut National Du Cancer (INCa). Plan cancer 2014-2019 : remise du deuxième rapport au président de la République - [Internet]. 2016 févr. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Plan-cancer-remise-du-deuxieme-rapport-au-president-de-la-Republique

66. Institut National Du Cancer (INCa). Le Plan cancer 2003-2007 [Internet]. 2003 mars. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2003-2007

67. Institut National Du Cancer (INCa). Anticancéreux par voie orale - Recommandations et outils d'aide à la pratique [Internet]. [cité 26 avr 2016]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Anticancereux-par-voie-orale

68. PINGANAUD G. Difficultés du médecin généraliste dans la prise en charge des patients atteints de cancer (rôles, besoins et perspectives) [Thèse d'exercice en médecine]. [Poitiers]: Poitiers; 2013.

69. Bacrie J, Lassoued D. Evaluation de fiches sur les effets secondaires des chimiothérapies anti cancéreuses à l'usage des médecins généralistes [exercice]. Université Paul Sabatier Toulouse III; 2012.

70. Oncological emergency admissions to the Norfolk and Norwich University Hospital: an audit of current arrangements and patient satisfaction. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.docadis.ups-tlse.fr/pubmed/?term=oncology+emergency+admissions+to+the+norfolk+and+norwich+university

71. Ligue Nationale contre le Cancer. Les médecins généralistes face au cancer en 2010. Enquête de la Ligue Nationale contre le Cancer. [Internet]. 2010. Disponible sur: https://www.ligue-cancer.net/article/download/8774

72. Wood ML, McWilliam CL. Cancer in remission. Challenge in collaboration for family physicians and oncologists. Can Fam Physician Médecin Fam Can. mai 1996;42:899-904-910.

73. Joly L. Rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des patients traités pour un cancer : revue de littérature et enquête auprès des praticiens hospitaliers référents en oncologie [Thèse d'exercice en médecine]. Université Paris 13; 2010.

74. Mignonat C. Demandes d'hospitalisation non programmées des patients atteints de cancer : pourquoi ne consultent-ils pas leur médecin généraliste? [Thèse d'exercice en médecine]. Univeristé Paul Sabatier Toulouse III; 2013.

75. Bungener M, Demagny L, et al. Prendre en charge le cancer en médecine générale : Médecine Générale, Médecine spécialisée entre hiérarchie, concurrence et complémentarité. CNRS UMR

8169, Inserm U750, EHESS, Université Paris-Sud: Centre de recherche médecine, sciences, santé mentale, société (Cermes3); 2008.

76. Philips H, Remmen R, De Paepe P, Buylaert W, Van Royen P. Out of hours care : a profile analysis of patients attending the emergency department and the general practitioner on call. BMC Fam Pract. 2010;11:88.

77. Décret n°2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2004-546 juin 15, 2004.

78. Code de la santé publique - Article L5126-4 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr

79. Harlé A, Chapelle D, Merlin J-L. Role of the pharmacist in care of patients with solid tumors and treated with kinase inhibitors. J Pharm Clin. 1 juin 2013;32(2):71-8.

80. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.

81. Santucci R, Levêque D, Herbrecht R, Fischbach M, Gérout AC, Untereiner C, et al. Évènements iatrogènes médicamenteux : impact des consultations pharmaceutiques en cours d'hospitalisation. Ann Pharm Fr. nov 2014;72(6):440-50.

82. Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux, et des Innovations Thérapeutiques (OMéDIT) Haute-Normandie. Fiche de bon usage des chimiothérapies orales [Internet]. [cité 20 mars 2016]. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/chimiotherapies_orales_412.htm

83. Légifrance. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.

84. Assurance Maladie (Site Amélie). Avenant n°1 à la convention nationale [Internet]. [cité 5 juill 2016]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votreconvention/ convention-nationale-titulaires-d-officine/avenant-n-1-a-la-conventionnationale. php.

85. Dahan M, Paule B, Vordos D, Larre S, Salomon L, Yiou R, et al. Home hospitalisation in urological cancer : assessment of the first 5 years and a satisfaction survey. Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol. juin 2007;17(4):855-9.

86. Décret n°92-1101 du 2 octobre 1992 relatif aux structures de soins alternatives à l'hospitalisation mentionnées à l'article L. 712-2 du code de la santé publique.

87. Arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique.

88. Legifrance. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hopital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [Internet]. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr

89. Projet de loi portant réforme de l'hôpital et relatif aux patients, à la santé et aux territoires : examen des articles [Internet]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/l08-380-1/l08-380-125.html

90. La Definition Europeenne de la Medecine Generale – Medecine de Famille | Wonca Europe [Internet]. [cité 21 juin 2016]. Disponible sur: http://www.woncaeurope.org/content/france-la-definition-europeenne-de-la-medecine-generale-%E2%80%93-medecine-de-famille

91. Klastersky J. Role of the general practitioner in the treatment of the cancer patient. Rev Médicale Brux. sept 1984;5(7):455-62.

92. Roorda C, de Bock GH, van der Veen WJ, Lindeman A, Jansen L, van der Meer K. Role of the general practitioner during the active breast cancer treatment phase : an analysis of health care use. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. avr 2012;20(4):705-14.

93. Haute Autorité de Santé (HAS). Critères d'éligibilité des patients à une chimiothérapie anticancéreuse à domicile-Recommandations [Internet]. 2003 sept [cité 10 juill 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/anaes_recommandations_chimioth_351rapie-2.pdf

94. Anvik T, Holtedahl KA, Mikalsen H. « When patients have cancer, they stop seeing me »-the role of the general practitioner in early follow-up of patients with cancer--a qualitative study. BMC Fam Pract. 2006;7:19.

95. Gérard P. Place du Médecin généraliste dans le suivi des patients en cours de chimiothérapie. Enquête auprès des patients de l'Hopital de Jour d'oncologie du CHR d'Annecy [Internet] [Thèse d'exercice en médecine]. Université Joseph Fournier-Grenoble; 2012. Disponible sur: http://dumas.ccsd.cnrs.fr/docs/00/69/24/09/PDF/2012GRE15023_gerard_pau line_1_D_.pdf

96. Tardieu É, Thiry-Bour C, Devaux C, Ciocan D, de Carvalho V, Grand M, et al. Place du médecin généraliste dans le traitement du cancer en Champagne-Ardenne. Bull Cancer (Paris). mai 2012;99(5):557-62.

97. Legrix de La Salle T. Médecin généraliste et cancer: cas particulier du suivi des patients sous chimiothérapie orale [Thèse d'exercice en médecine]. Centre hospitalier universitaire Pitié-Salpêtrière; 2004.

98. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie Rev. janv 2015;15(157):39-44.

99. Mekdad SS, AlSayed AD. Towards safety of oral anti-cancer agents, the need to educate our pharmacists. Saudi Pharm J. juin 2015;20.

100. Griffiths P. Evidence informing practice : introducing the mini-review. Br J Community Nurs. janv 2002;7(1):38-9.

101. Haute Autorité de Santé (HAS). Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - Etat des lieux. [Internet]. 2013 avr. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

102. Berthozat C, Boulieu R. Mise en place d'un guide d'aide à la dispensation des chimiothérapies administrées par voie orale en officine en 2012 [Thèse d'exercice en médecine]. Université Claude Bernard Lyon 1; 2013.

103. Górnaś M, Szczylik C. Oral treatment of metastatic breast cancer with capecitabine: what influences the decision-making process? Eur J Cancer Care (Engl). 1 janv 2010;19(1):131-6.

104. Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. Kinésithérapie Rev. janv 2015;15(157):34-8.

105. Echelle de Newcastle-Ottawa [Internet]. Disponible sur: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf

106. Gedda M. Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés. Kinésithérapie Rev. janv 2015;15(157):28-33.

107. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cité 8 mai 2016]. Disponible sur: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

108. Bordonaro S, Romano F, Lanteri E, Cappuccio F, Indorato R, Butera A, et al. Effect of a structured, active, home-based cancer-treatment program for the management of patients on oral chemotherapy. Patient Prefer Adherence. 2014;8:917-23.

109. De Portu S, Mantovani LG, Ravaioli A, Tamburini E, Bollina R, Cozzi C, et al. Cost analysis of capecitabine vs 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer patients. J Chemother Florence Italy. avr 2010;22(2):125-8.

110. Sanon M, Taylor DCA, Parthan A, Coombs J, Paolantonio M, Sasane M. Cost-effectiveness of 3-years of adjuvant imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the United States. J Med Econ. 2013;16(1):150-9.

111. Lebovits AH, Strain JJ, Messe MR, Schleifer SJ, Tanaka JS, Bhardwaj S. Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. Cancer. 1 janv 1990;65(1):17-22.

112. Bourmaud A, Melis A, Tinquaut F, Magné N, Merrouche Y, Chauvin F. Is oral chemotherapy prescription safe for patients ? A cross-sectional survey. Ann Oncol. 2 janv 2014;25(2):500-4.

113. Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Morway L, Partridge A, Bartel S, et al. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres : questionnaire survey. BMJ. 24 févr 2007;334(7590):407.

114. Spoelstra SL, Given BA, Given CW, Grant M, Sikorskii A, You M, et al. An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study. Cancer Nurs. févr 2013;36(1):18-28.

115. Schlenk EA, Dunbar-Jacob J, Engberg S. Medication non-adherence among older adults : a review of strategies and interventions for improvement. J Gerontol Nurs. juill 2004;30(7):33-43.

116. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2):CD000011.

117. Sikorskii A, Given CW, Given B, Jeon S, Decker V, Decker D, et al. Symptom management for cancer patients : a trial comparing two multimodal interventions. J Pain Symptom Manage. sept 2007;34(3):253-64.

118. Decker V, Spoelstra S, Miezo E, Bremer R, You M, Given C, et al. A pilot study of an automated voice response system and nursing intervention to monitor adherence to oral chemotherapy agents. Cancer Nurs. déc 2009;32(6):E20-29.

119. Given C, Given B, Rahbar M, Jeon S, McCorkle R, Cimprich B, et al. Effect of a cognitive behavioral intervention on reducing symptom severity during chemotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 févr 2004;22(3):507-16.

120. Given CW, Given B, Azzouz F, Kozachik S, Stommel M. Predictors of pain and fatigue in the year following diagnosis among elderly cancer patients. J Pain Symptom Manage. juin 2001;21(6):456-66.

121. Given CW, Given BA, Sikorskii A, You M, Jeon S, Champion V, et al. Deconstruction of nurse-delivered patient self-management interventions for symptom management : factors related to delivery enactment and response. Ann Behav Med Publ Soc Behav Med. août 2010;40(1):99-113.

122. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations : a quantitative review of 50 years of research. Med Care. mars 2004;42(3):200-9.

123. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. juill 2011;19(7):1009-18.

124. Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Deshmukh AA. Patient compliance with oral chemotherapy as assessed by a novel electronic technique. J Clin Oncol. juin 1992;10(6):1007-13.

125. Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen : a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. juin 1993;11(6):1189-97.

126. Lash TL, Fox MP, Westrup JL, Fink AK, Silliman RA. Adherence to tamoxifen over the five-year course. Breast Cancer Res Treat. sept 2006;99(2):215-20.

127. Beney J, Bero LA, Bond C. Expanding the roles of outpatient pharmacists : effects on health services utilisation, costs, and patient outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD000336.

128. Macintosh PW, Pond GR, Pond BJ, Leung V, Siu LL. A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes. Eur J Cancer Care (Engl). juill 2007;16(4):380-6.

129. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. J Natl Cancer Inst. 1 mai 2002;94(9):652-61.

130. Evans L, Spelman M. The problem of non-compliance with drug therapy. Drugs. janv 1983;25(1):63-76.

131. Walsh JC, Mandalia S, Gazzard BG. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. AIDS Lond Engl. 25 janv 2002;16(2):269-77.

132. Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, et al. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy : a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. nov 2006;42(16):2738-43.

133. Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E, et al. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy : a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. nov 2006;42(16):2738-43.

134. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med. 3 févr 2005;352(5):476-87.

135. Ragnhammar P, Hafström L, Nygren P, Glimelius B, SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. Acta Oncol Stockh Swed. 2001;40(2-3):282-308.

136. Glimelius B, Jakobsen A, Graf W, Berglund A, Gadeberg C, Hansen P, et al. Bolus injection (2-4 min) versus short-term (10-20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer : a prospective randomised trial. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. avr 1998;34(5):674-8.

137. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med. 30 juin 2005;352(26):2696-704.

138. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin : integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. Br J Cancer. 22 mars 2004;90(6):1190-7.

139. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin : a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. févr 2002;38(3):349-58.

140. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2002;20(17):3617-27.

141. Douillard J-Y, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2002;20(17):3605-16.

142. Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol. 2 janv 2006;17(2):239-45.

143. Twelves C, Boyer M, Findlay M, Cassidy J, Weitzel C, Barker C, et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. mars 2001;37(5):597-604.

144. Cutsem EV, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin : integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. Br J Cancer. 22 mars 2004;90(6):1190-7.

145. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer : a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. avr 2002;13(4):566-75.

146. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer : safety results of a randomized, phase III trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. déc 2003;14(12):1735-43.

147. Iwata BA, Deleon IG, Roscoe EM. Reliability and validity of the functional analysis screening tool. J Appl Behav Anal. 2013;46(1):271-84.

148. Bourmaud A, Pacaut C, Melis A, Tinquaut F, Magné N, Merrouche Y, et al. Is oral chemotherapy prescription safe for patients ? A cross-sectional survey. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. févr 2014;25(2):500-4.

149. Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Morway L, Partridge A, Bartel S, et al. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres : questionnaire survey. BMJ. 24 févr 2007;334(7590):407.

150. Spoelstra SL GB. An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study. Cancer Nurs. janv 2013;36(1):18-28.

151. Escalada P, Griffiths P. Do people with cancer comply with oral chemotherapy treatments ? Br J Community Nurs. déc 2006;11(12):532-6.

152. Haute Autorité de Santé (HAS). Conditions du développement de la chimiothérapie en Hospitalisation à Domicile : analyse économique et organisationnelle [Internet]. 2015 janv. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/conditions_du_developpement_de_la_chimiotherapie_en_hospitalisation_a_domicile_-_synthese_et_recommandations.pdf

153. Thivat E, Van Praagh I, Belliere A, Mouret-Reynier MA, Kwiatkowski F, Durando X, et al. Adherence with oral oncologic treatment in cancer patients : interest of an adherence score of all dosing errors. Oncology. 2013;84(2):67-74.

154. Partridge AH, Archer L, Kornblith AB, Gralow J, Grenier D, Perez E, et al. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907 : adherence companion study 60104. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2010;28(14):2418-22.

155. Blonquist TM, Hong F, Halpenny B, Partridge AH, Berry D. Self-reported adherence to oral cancer therapy : relationships with symptom distress, depression, and personal characteristics. Patient Prefer Adherence. novembre2015;9:1587-92.

156. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. août 2001;23(8):1296-310.

157. Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Slevin ML, Hall MR, Deshmukh AA. Patient compliance with prolonged low-dose oral etoposide for small cell lung cancer. Br J Cancer. mars 1993;67(3):630-4.

158. Chevrier R, Van Praagh I, Chollet P, Laurent A, Gaume N, Thivat E. Évaluation de l'observance des thérapeutiques orales en oncologie : résultats d'une étude pilote. J Clin Oncol. 2011;30(2):83-93.

159. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. Clin Ther. juin 1999;21(6):1074-1090; discussion 1073.

160. Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M, Watson S. Capecitabine non-adherence : exploration of magnitude, nature and contributing factors. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. sept 2012;18(3):333-42.

161. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. Arch Intern Med. juin 1979;139(6):627-8.

162. Escalada P, Griffiths P. Do people with cancer comply with oral chemotherapy treatments ? Br J Community Nurs. déc 2006;11(12):532-6.

163. Vander Stichele R. Measurement of patient compliance and the interpretation of randomized clinical trials. Eur J Clin Pharmacol. 1991;41(1):27-35.

164. Macintosh PW, Pond GR, Pond BJ, Leung V, Siu LL. A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes. Eur J Cancer Care (Engl). juill 2007;16(4):380-6.

165. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. CA Cancer J Clin. 1 janv 2009;59(1):56-66.

166. Thivat E, Van Praagh I, Belliere A, Mouret-Reynier MA, Kwiatkowski F, Durando X, et al. Adherence with oral oncologic treatment in cancer patients : interest of an adherence score of all dosing errors. Oncology. 2013;84(2):67-74.

167. Dahan R, Dahan A, Cadranel J, Caulin C. La compliance : mesure de l'adhérence au traitement et au suivi thérapeutique. Thérapie. 1985;40(1):17-23.

168. Meunier F. Education thérapeutique en cancérologie: un exemple de contribution possible d'une pharmacie hospitalière [Thèse d'exercice en pharmacie]. Université de Caen.; 2011.

169. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. CA Cancer J Clin. 1 janv 2009;59(1):56-66.

170. Given BA, Spoelstra SL, Grant M. The Challenges of Oral Agents as Antineoplastic Treatments. Semin Oncol Nurs. mai 2011;27(2):93-103.

171. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 févr 2003;21(4):602-6.

172. Love RR, Cameron L, Connell BL, Leventhal H. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. Arch Intern Med. sept 1991;151(9):1842-7.

173. Grant M, Sun V, Fujinami R, Sidhu R, Otis-Green S, Juarez G, et al. Family caregiver burden, skills preparedness, and quality of life in non-small cell lung cancer. Oncol Nurs Forum. juill 2013;40(4):337-46.

174. Regnier Denois VP, Poirson JMOAS (MAS), Nourissat AM, Jacquin J-P, Guastalla JP, Chauvin FP. Adherence with oral chemotherapy : results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. J Cancer Care. juill 2011;20(4):520-7.

175. Molassiotis A, Brearley S, Saunders M, Craven O, Wardley A, Farrell C, et al. Effectiveness of a home care nursing program in the symptom management of patients with colorectal and breast cancer receiving oral chemotherapy : a randomized, controlled trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 déc 2009;27(36):6191-8.

176. Raphaël R, Yves D, Giselle C, Magali M, Odile CM. Cancer treatment at home or in the hospital : what are the costs for French public health insurance ? Findings of a comprehensive-cancer centre. Health Policy Amst Neth. mai 2005;72(2):141-8.

177. Bordonaro S, Raiti F, Di Mari A, Lopiano C, Romano F, Pumo V, et al. Active home-based cancer treatment. J Multidiscip Healthc. 2012;5:137-43.

178. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 4 août 2005;353(5):487-97.

179. Khandelwal N, Duncan I, Ahmed T, Rubinstein E, Pegus C. Impact of clinical oral chemotherapy program on wastage and hospitalizations. Am J Manag Care. mai 2011;17(5 Spec No):e169-173.

180. Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, et al. NCCN Task Force Report : Oral chemotherapy. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. mars 2008;6 Suppl 3:S1-14.

181. Farneti D. Évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique en oncologie : quels bénéfices pour les patients et les soignants ? [Thèse d'exercice en médecine]. Université Joseph Fourier-Grenoble; 2015.

182. Khandelwal N, Duncan I, Ahmed T, Rubinstein E, Pegus C. Oral chemotherapy program improves adherence and reduces medication wastage and hospital admissions. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. mai 2012;10(5):618-25.

183. Molassiotis A, Brearley S, Saunders M, Craven O, Wardley A, Farrell C, et al. Effectiveness of a home care nursing program in the symptom management of patients with colorectal and breast cancer receiving oral chemotherapy : a randomized, controlled trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 déc 2009;27(36):6191-8.

184. Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation, Thérapeutique (OMéDIT) de Haute Normandie., Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation. Fiches professionnelles des chimiothérapies orales. [Internet]. [cité 7 mars 2016]. Disponible sur: http://www.cnhim.org/NouveauSiteCNHIM/therinfo/newsletter-theriaque-info-28.html

185. Oncomip - Traitements anticancéreux par voie orale [Internet]. [cité 26 avr 2016]. Disponible sur: http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/traitements-anti-cancereux-fiches-d-informations/voie-orale.html

186. Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMéDIT). Fiches patients chimiothérapie orale [Internet]. [cité 26 avr 2016]. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_patients_chimiotherapie_orale_524.htm

187. Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMéDIT). Fiches professionnels chimiothérapie orale [Internet]. [cité 26 avr 2016]. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/fiches_professionnels_chimiotherapie_orale_525.htm

188. Mayer EL, Partridge AH, Harris LN, Gelman RS, Schumer ST, Burstein HJ, et al. Tolerability of and adherence to combination oral therapy with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. oct 2009;117(3):615-23.

189. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. N Engl J Med. 14 mai 2009;360(20):2055-65.

190. Karras BT, Wolpin S, Lober WB, Bush N, Fann JR, Berry DL. Electronic Self-report Assessment-Cancer (ESRA-C) : Working towards an integrated survey system. Stud Health Technol Inform. 2006;122:514-8.

191. Burhenn PS, Smudde J. Using tools and technology to promote education and adherence to oral agents for cancer. Clin J Oncol Nurs. juin 2015;19(3 Suppl):53-9.

192. Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires). 2006-477 avr 26, 2006.

193. Les soins courants [Internet]. [cité 30 juill 2016]. Disponible sur: http://www.rechercheclinique pariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/01/soins-courant_201111231.pdf

194. Brown CA, Lilford RJ. The stepped wedge trial design: a systematic review. BMC Med Res Methodol. 2006;6:54.

195. Mastroianni CM, Viscomi C, Ceniti S, De Simone R, Filice A, Gadaleta Caldarola G, et al. Preferences of patients with advanced colorectal cancer for treatment with oral or intravenous chemotherapy. The Patient. 1 juill 2008;1(3):181-7.

196. Chau I, Legge S, Fumoleau P. The vital role of education and information in patients receiving capecitabine (Xeloda). Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc. 2004;8 Suppl 1:S41-53.

197. Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, et al. NCCN Task Force Report : Oral chemotherapy. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. mars 2008;6 Suppl 3:S1-14.

198. Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, LeFebvre KB, Cummings C, Galioto M, et al. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. Oncol Nurs Forum. nov 2009;36(6):651-8.

199. Jacobson JO, Polovich M, Gilmore TR, Schulmeister L, Esper P, Lefebvre KB, et al. Revisions to the 2009 american society of clinical oncology/oncology nursing society chemotherapy administration safety standards : expanding the scope to include inpatient settings. J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol. janv 2012;8(1):2-6.

200. Neuss MN, Polovich M, McNiff K, Esper P, Gilmore TR, LeFebvre KB, et al. 2013 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy. Oncol Nurs Forum. 1 mai 2013;40(3):225-33.

201. Conde-Estévez D, Salas E, Albanell J. Survey of oral chemotherapy safety and adherence practices of hospitals in Spain. Int J Clin Pharm. déc 2013;35(6):1236-44.

202. Ades F, Senterre C, de Azambuja E, Sullivan R, Popescu R, Parent F, et al. Discrepancies in cancer incidence and mortality and its relationship to health expenditure in the 27 European Union member states. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. nov 2013;24(11):2897-902.

203. Weingart SN, Toro J, Spencer J, Duncombe D, Gross A, Bartel S, et al. Medication errors involving oral chemotherapy. Cancer. 15 mai 2010;116(10):2455-64.

204. Gandhi TK, Bartel SB, Shulman LN, Verrier D, Burdick E, Cleary A, et al. Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. Cancer. 1 déc 2005;104(11):2477-83.

205. Walsh KE, Dodd KS, Seetharaman K, Roblin DW, Herrinton LJ, Worley AV, et al. Medication Errors Among Adults and Children With Cancer in the Outpatient Setting. J Clin Oncol. 20 févr 2009;27(6):891-6.

206. Weingart SN, Li JW, Zhu J, Morway L, Stuver SO, Shulman LN, et al. US Cancer Center Implementation of ASCO/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards. J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol. janv 2012;8(1):7-12.

207. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. PLOS Med. juil 2009;6(7):e1000097.

208. Haute Autorité de Santé (HAS). Etat des lieux sur Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique [Internet]. 2013 avr. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

209. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009;339:b2700.

210. Greenhalgh T. How to read a paper : Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). BMJ. 13 sept 1997;315(7109):672-5.

211. Pautasso M. Dix règles simples pour rédiger une revue de littérature. Kinésithérapie Rev. mai 2014;14(149):30-4.

212. Oncomip - Infos traitements anti-cancéreux [Internet]. [cité 21 févr 2016]. Disponible sur: http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/traitements-anti-cancereux-fiches-d-informations/

213. Réseau Onco-Poitou-Charentes - Oncologie / Cancérologie en Poitou-Charentes [Internet]. [cité 21 févr 2016]. Disponible sur: http://www.onco-poitou-charentes.fr/fr/medecin.php

214. Neuss MN, Polovich M, McNiff K, Esper P, Gilmore TR, LeFebvre KB, et al. 2013 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy. J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol. mars 2013;9(2 Suppl):5s-13s.

215. Brouard B, Bardo P, Vignot M, Bonnet C, Vignot S. E-santé et m-santé : état des lieux en 2014 et apports potentiels en oncologie. Bull Cancer (Paris). oct 2014;101(10):940-50.

216. Béranger J. Les big data et l'éthique : le cas de la datasphère médicale. France: Iste; 2016. 314 p. (Système d'information, web et société. Industrialisation de la médecine.).

217. Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé (C.R.E.D.E.S). L'hospitalisation à domicile en Europe et en Amérique du Nord. déc 1992;12:14-6.

218. Leff B, Burton L, Mader SL, Naughton B, Burl J, Koehn D, et al. Comparison of stress experienced by family members of patients treated in hospital at home with that of those receiving traditional acute hospital care. J Am Geriatr Soc. janv 2008;56(1):117-23.

219. Caplan GA, Sulaiman NS, Mangin DA, Aimonino Ricauda N, Wilson AD, Barclay L. A meta-analysis of « hospital in the home ». Med J Aust. 5 nov 2012;197(9):512-9.

220. Mayer EL, Partridge AH, Harris LN, Gelman RS, Schumer ST, Burstein HJ, et al. Tolerability of and adherence to combination oral therapy with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. oct 2009;117(3):615-23.

221. Capécitabine - Vidal.fr [Internet]. [cité 29 avr 2016]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/18983/capecitabine/

222. Baudot A, Oriol M, Tinquaut F, Moine V, Moriceau G, Muron T, et al. Validation d'un questionnaire mesurant l'adhérence et les compétences de gestion des effets secondaires chez des patients traités par capécitabine. Bull Cancer (Paris). mars 2016;103(3):241-51.

223. XELODA (Capécitabine) et génériques : des réactions cutanées sévères sont possibles - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 avr 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-

information-Points-d-information/XELODA-Capecitabine-et-generiques-des-reactions-cutanees-severes-sont-possibles-Point-d-Information

224. James R, Blanco C, Farina C. 271 Savings in staff time as a result of switching from De Gramont to oral capecitabine for patients with advance colorectal cancer. Eur J Cancer Suppl. sept 2003;1(5):S83.

225. Hoff PM, Cassidy J, Schmoll HJ. The evolution of fluoropyrimidine therapy: from intravenous to oral. The Oncologist. 2001;6 Suppl 4:3-11.

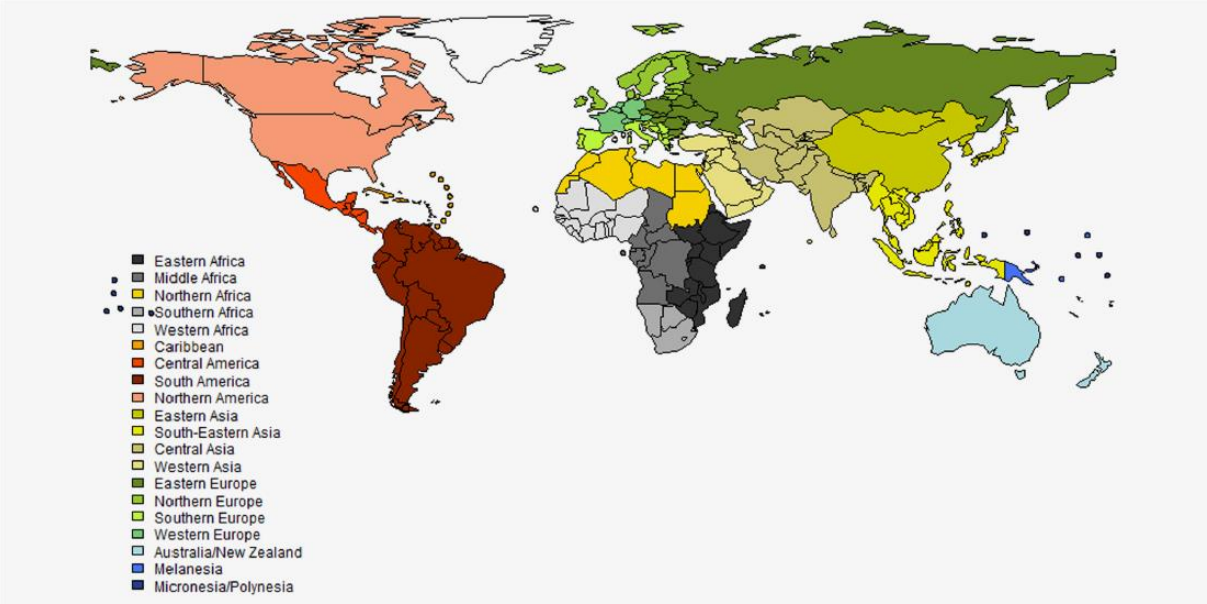
226. Molassiotis A. Challenges and opportunities when using oral chemotherapy in the home setting : The example of capecitabine (Xeloda®). Eur J Oncol Nurs. déc 2004;8(Supplément 1):S1-3.

227. Hénin E, You B, VanCutsem E, Hoff PM, Cassidy J, Twelves C, et al. A dynamic model of hand-and-foot syndrome in patients receiving capecitabine. Clin Pharmacol Ther. avr 2009;85(4):418-25.

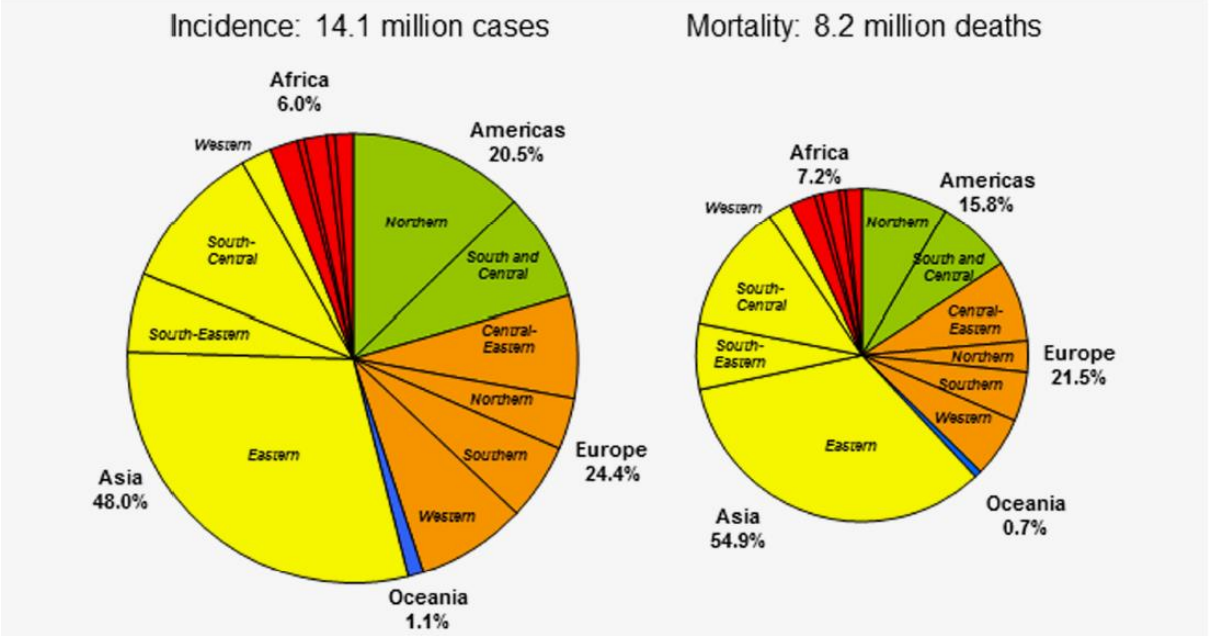
228. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies : evidence for action. Eur J Cardiovasc Nurs J Work Group Cardiovasc Nurs Eur Soc Cardiol. déc 2003;2(4):323.

7. ANNEXES

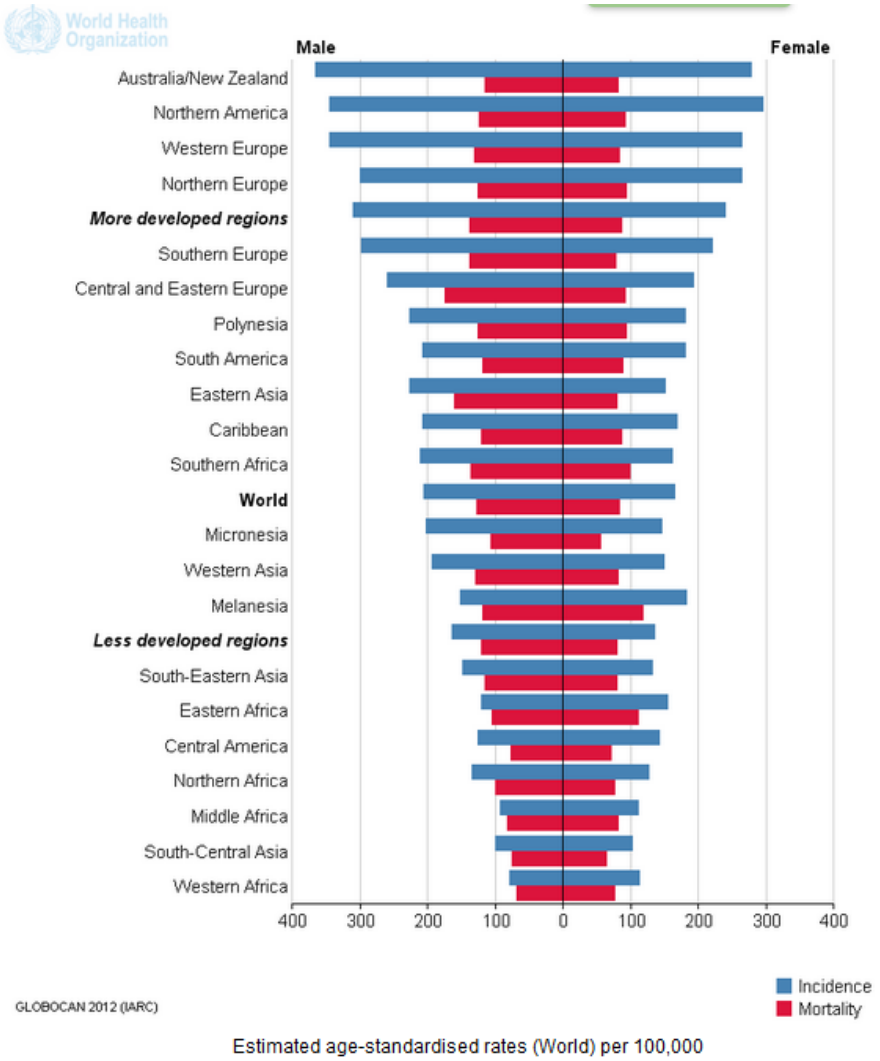
Annexe 1 : Carte du monde subdivisant les pays en 20 régions (d'après GLOBOCAN 2012).



Annexe 2 : Estimation globale de l'incidence et de la mortalité mondiale dans les 20 régions du monde en 2012, tous sexes confondu (d'après GLOBOCAN 2012).



Annexe 3 : Incidence et mortalité mondiales estimées (standardisées âge et monde pour 100000 personnes-années) (d'après GLOBOCAN 2012).



Annexe 4 : Résumé statistique des principales données relatives au cancer dans le monde en 2012 (d'après GLOBOCAN 2012).

WORLD	Male	Female	Both sexes
Population (thousands)	3557717	3496728	7054446
Number of new cancer cases (thousands)	7410.4	6657.5	14067.9
Age-standardised rate (W)	204.9	165.2	182.0
Risk of getting cancer before age 75 (%)	21.0	16.4	18.5
Number of cancer deaths (thousands)	4653.4	3548.2	8201.6
Age-standardised rate (W)	126.3	82.9	102.4
Risk of dying from cancer before age 75 (%)	12.7	8.4	10.5
5-year prevalent cases, adult population (thousands)	15296.1	17159.1	32455.2
Proportion (per 100,000)	589.4	660.5	625.0
5 most frequent cancers (ranking defined by total number of cases)			
	Lung	Breast	Lung
	Prostate	Colorectum	Breast
	Colorectum	Lung	Colorectum
	Stomach	Cervix uteri	Prostate
	Liver	Stomach	Stomach

Annexe 5 : Compétences d'auto-soins (d'après la HAS, 2007).

Les compétences d'autosoins

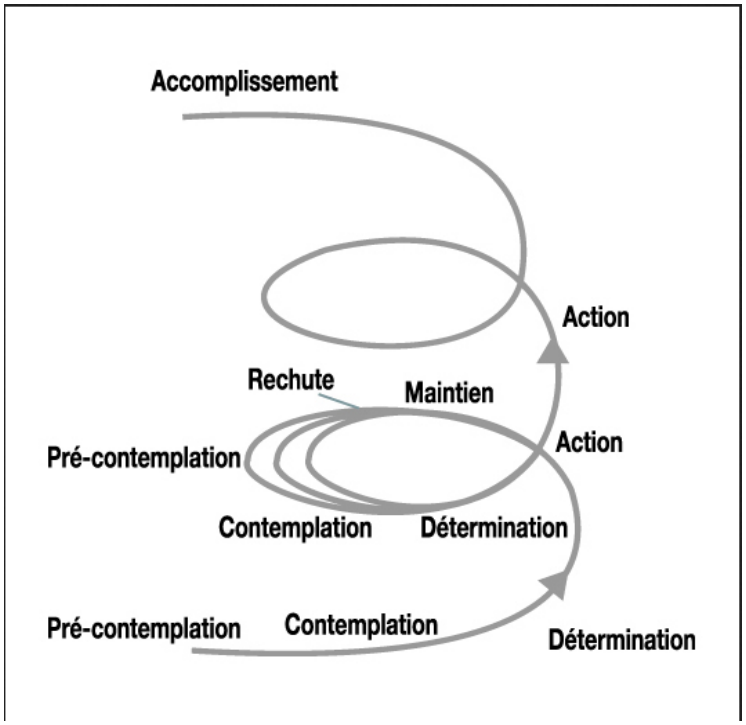
- Soulager les symptômes.
- Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure.
- Adapter des doses de médicaments, initier un autotraitement.
- Réaliser des gestes techniques et des soins.
- Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.).
- Prévenir des complications évitables.
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

Annexe 6 : Compétences d'adaptation (d'après la HAS, 2007).

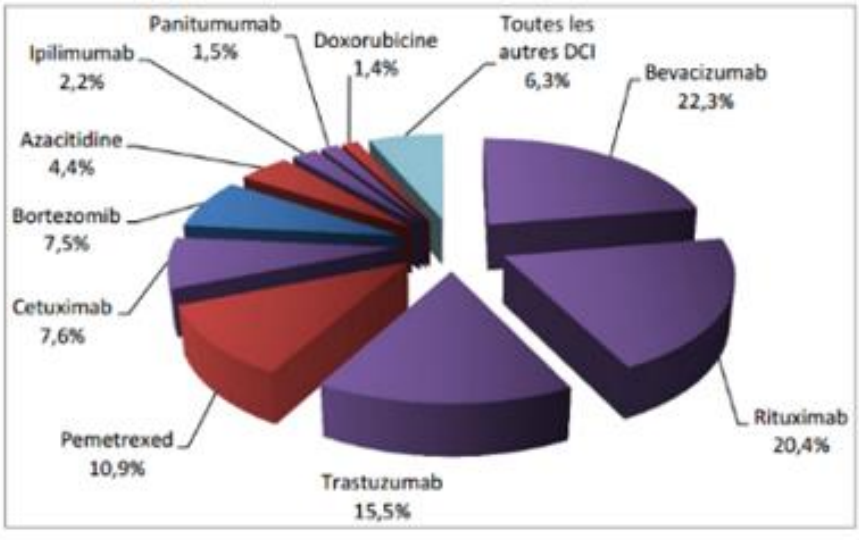
Les compétences d'adaptation

- Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
- Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
- Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.
- Prendre des décisions et résoudre un problème.
- Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
- S'observer, s'évaluer et se renforcer.

Annexe 7 : Modèle de la porte tournante (D'après Prochaska et DiClemente).

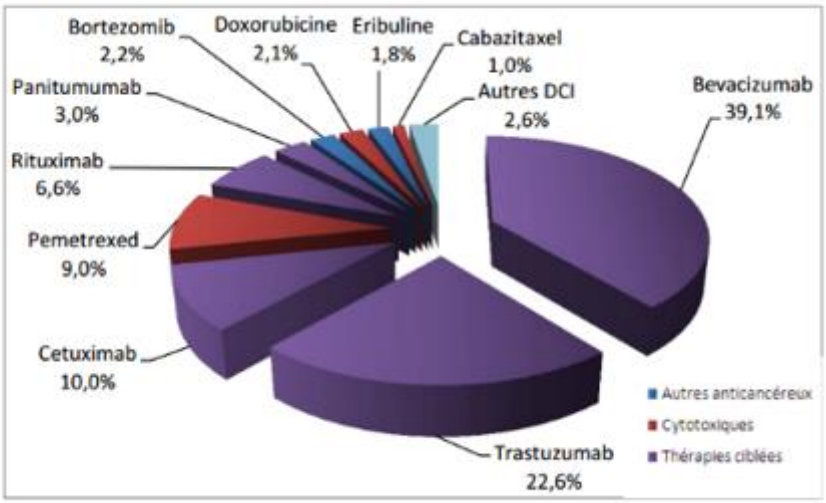


Annexe 8 : Répartition des dépenses des 10 premiers anti-cancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur public en 2013 en France (d'après l'INCa, 2015).



Source : ATIH-FICHCOMP 2013. Traitement INCa 2014

Annexe 9 : Répartition des dépenses des 10 premiers anti-cancéreux de la liste en sus des GHS pour le secteur privé en 2013 en France (d'après l'INCa, 2015).



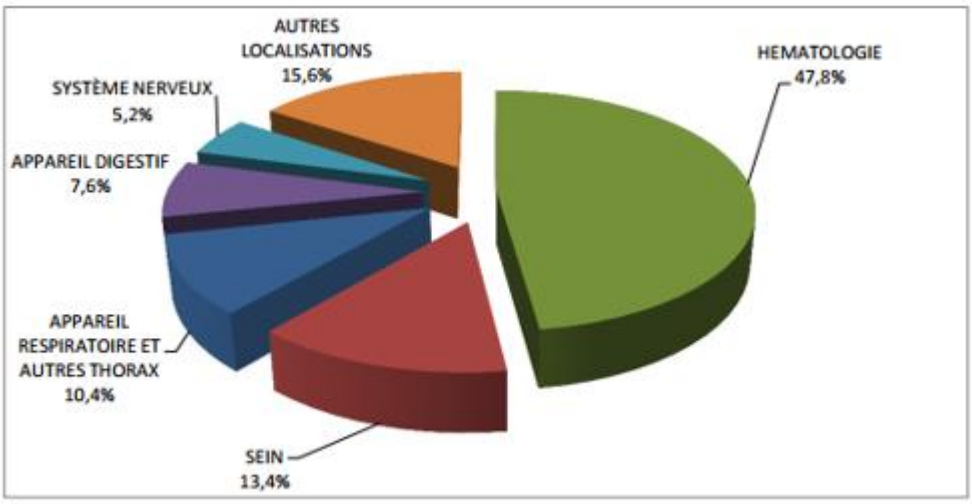
Source : ATIH-RSFA 2013. Traitement INCa 2014

Annexe 10 : Liste des thérapies ciblées en France en 2014 ('après l'INCa, 2015).

Petites molécules inhibitrices			Anticorps monoclonaux			Anticancéreux immunomodulateurs		
DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM	DCI	Nom de spécialité princeps	Année d'AMM
imatinib	GLIVEC®	2001	rituximab	MABTHERA®	1998	interferon alfa-2a	ROFERON-A®	1999
erlotinib	TARCEVA®	2005	trastuzumab	HERCEPTIN®	2000	interferon alfa-2b	Introna®	2000
sorafenib	NEXAVAR®	2006	alemtuzumab	MABCAMPATH®	2001	lenalidomide	REVLIMID®	2007
sunitinib	SUTENT®	2006	cetuximab	ERBITUX®	2004	dichlorhydrate d'histamine	CEPLENE®	2008
dasatinib	SPRYCEL®	2006	ibritumomab tiutexan	ZEVALIN®	2004	thalidomide	THALIDOMIDE CELGENE®	2008
nilotinib	TASIGNA®	2007	bevacizumab	AVASTIN®	2005	mifamurtide	MEPACT®	2009
temsirolimus	TORISEL®	2007	panitumumab	VECTIBIX®	2007	pomalidomide	IMNOVID®	2013
lapatinib	TYVERB®	2008	catumaxomab	REMOVAB®	2009	sipuleucel-T	PROVENGE®	2013
gefitinib	IRESSA®	2009	ofatumumab	ARZERRA®	2010			
everolimus	AFINITOR®	2009	ipilimumab	YERVOY®	2011			
pazopanib	VOTRIENT®	2010	brentuximab vedotin	ADCETRIS®	2012			
vandetanib	CAPRELSA®	2012	pertuzumab	PERJETA®	2013			
vemurafenib	ZELBORAF®	2012	ado-trastuzumab	KADCYLA®	2013			
axitinib	INLYTA®	2012	Obinutuzumab	GAZYVARO®	2014			
crizotinib	XALKORI®	2012						
bosutinib	BOSULIF®	2013						
ponatinib	ICLUSIG®	2013						
afatinib	GIOTRIF®	2013						
regorafenib	STIVARGA®	2013						
dabrafenib	TAFINLAR®	2013						
aflibercept[12]	ZALTRAP®	2013						
cabozantinib	COMETRIQ®	2014						
ibrutinib	IMBRUVICA®	2014						
idelalisib	ZYDELIG®	2014						
trametinib	MEKINIST®	2014						

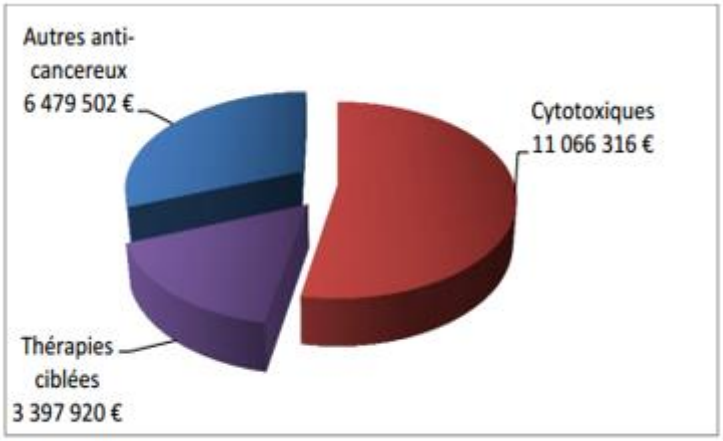
Sources : Sites internet EMA/ANSM. Traitement INCa 2014

Annexe 11 : Répartition des journées pour chimiothérapie en HAD par localisation en 2013 en France (d'après l'INCa, 2013).



Source : ATIH-PMSI MCO 2013. Traitement INCa 2014

Annexe 12 : Répartition des dépenses 2013 par catégories d'anti-cancéreux de la liste en sus dans les établissements d'HAD du secteur public en France (d'après l'INCa, 2013).



Source : ATIH-HAD 2013. Traitement INCa 2014

Annexe 13 : Traduction française de la liste de contrôle PRISMA (d'après Gedda, 2015).

TITRE		
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.
RÉSUMÉ		
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.
INTRODUCTION		
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (*PICOS*[*]).
MÉTHODE		
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : *risk ratio*, différence entre les moyennes).
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues *a priori*.

RÉSULTATS		
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les ampleurs d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (*forest plot*).
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).
DISCUSSION		
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.
FINANCEMENT		
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.

*Note du traducteur : *Patient, problem or population, Intervention, Comparison, control or comparator, Outcomes, Study design*

Annexe 14 : Traduction française de la liste de contrôle STROBE (d'après Gedda, 2015).

	Item N°	Recommandation
Titre et résumé	1	(a) Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
Introduction		
Contexte/justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question
Objectifs	3	Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses *a priori*
Méthodes		
Conception de l'étude	4	Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données
Population	6	(a) *Étude de cohorte* – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi *Étude cas-témoin* – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins *Étude transversale* – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants (b) *Étude de cohorte* – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés *Étude cas-témoin* – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas
Variables	7	Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant
Sources de données/mesures	8*	Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe
Biais	9	Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais
Taille de l'étude	10	Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi
Analyses statistiques	12	(a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées (d) *Étude de cohorte* – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités *Étude cas-témoin* – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé *Étude transversale* – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité
Résultats		
Population	13*	(a) Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés (b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux
Données descriptives	14*	(a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels (b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt (c) *Étude de cohorte* – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total)

	Item N°	Recommandation
Données obtenues	15*	*Étude de cohorte* – Rapporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps *Étude cas-témoin* – Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés *Étude transversale* – Reporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés
Principaux résultats	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus (b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées (c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable
Autres analyses	17	Mentionner les autres analyses réalisées–par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité
Discussion		
Résultats clés	18	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude
Limitations	19	Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel
Interprétation	20	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent
« Généralisabilité »	21	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude
Autre information		
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté

*Indiquer l'information séparément pour les cas et les témoins dans les études cas-témoins et, le cas échéant, pour les groupes exposés et non-exposés dans les études de cohorte et les études transversales.

Remarque : Un article d'élaboration et d'explication traite chaque item de la liste de contrôle et indique le cadre méthodologique de référence accompagné d'exemples publiés dont la rédaction est claire. La liste de contrôle STROBE s'utilise mieux à l'aide de cet article (disponible gratuitement sur les sites Web de PLoS Medicine - http://www.plosmedicine.org/, Annals of Internal Medicine - http://www.annals.org/, et Epidemiology - http://www.epidem.com/).

Annexe 15 : Echelle de Newcastle-Ottawa pour l'évaluation des études cas-témoins.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?
   a) yes, with independent validation *
   b) yes, eg record linkage or based on self reports
   c) no description

2) Representativeness of the cases
   a) consecutive or obviously representative series of cases *
   b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls
   a) community controls *
   b) hospital controls
   c) no description

4) Definition of Controls
   a) no history of disease (endpoint) *
   b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
   a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
   b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure
   a) secure record (eg surgical records) *
   b) structured interview where blind to case/control status *
   c) interview not blinded to case/control status
   d) written self report or medical record only
   e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls
   a) yes *
   b) no

3) Non-Response rate
   a) same rate for both groups *
   b) non respondents described
   c) rate different and no designation

Annexe 16 : Echelle de Newcastle-Ottawa pour l'évaluation des études de cohorte.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort
   a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
   b) somewhat representative of the average _____ in the community *
   c) selected group of users eg nurses, volunteers
   d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort
   a) drawn from the same community as the exposed cohort *
   b) drawn from a different source
   c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure
   a) secure record (eg surgical records) *
   b) structured interview *
   c) written self report
   d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
   a) yes *
   b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
   a) study controls for _____ (select the most important factor) *
   b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome
   a) independent blind assessment *
   b) record linkage *
   c) self report
   d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
   a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
   b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts
   a) complete follow up - all subjects accounted for *
   b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
   c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
   d) no statement

Annexe 17 : Traduction française de la liste de contrôle CONSORT (d'après Gedda, 2015).

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
TITRE & RÉSUMÉ			
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre	
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions (pour une aide spécifique voir CONSORT pour *Abstract*)	
INTRODUCTION			
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé	
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	
MÉTHODES			
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation	
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison	
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants	
	4b	Structures et lieux de recueil des données	
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites	
Critères de jugement	6a	Critères "a priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués	
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essai, en expliquer la raison	
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?	
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt	
RANDOMISATION			
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)	
Mécanisme d'assignation secrète	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.	
Mise en œuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes	
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir	
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées	
RÉSULTATS			
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal	
	13b	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons	
Recrutement	14a	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi	
	14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe	
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine	

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
Critères de jugement et estimations	17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalle de confiance à 95 %)	
	17b	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée	
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées a priori des analyses exploratoires	
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir '*CONSORT for harms*')	
DISCUSSION			
Limitations	20	Limitations de l'essai, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses	
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai	
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/ risques et de possibles autres faits pertinents	
INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES			
Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé	
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible	
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs	

Annexe 18 : Grade des recommandations et niveau de preuve scientifique des études quantitatives (d'après la HAS, 2013).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

8. SERMENT D'HIPPOCRATE

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !