

N° de thèse :

## MÉMOIRE

DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

soutenu publiquement le 9 octobre 2017

par

Bastian FOUQUIER

Né le 19 octobre 1990 à ANGERS (49)

## OBSERVANCE DES THERAPIES ORALES ANTICANCEREUSES DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

**JURY :**

<b>M. le Professeur Yves ARTUR</b>	<b>(Président)</b>
<b>M. le Docteur Antonin SCHMITT</b>	<b>(Directeur)</b>
<b>M. le Docteur Philippe FAGNONI</b>	
<b>Mme le Docteur Béatrice DEMORE</b>	
<b>Mme le Docteur Christelle PRUDENT</b>	
<b>Mme le Docteur Leïla BENGRIE-LEFEVRE</b>	<b>(Membre invité)</b>



N° de thèse :

**MÉMOIRE**

**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

soutenu publiquement le 9 octobre 2017

par

**Bastian FOUQUIER**

Né le 19 octobre 1990 à ANGERS (49)

**OBSERVANCE DES THERAPIES ORALES ANTICANCEREUSES  
DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER**

**JURY :**

<b>M. le Professeur Yves ARTUR</b>	<b>(Président)</b>
<b>M. le Docteur Antonin SCHMITT</b>	<b>(Directeur)</b>
<b>M. le Docteur Philippe FAGNONI</b>	
<b>Mme le Docteur Béatrice DEMORE</b>	
<b>Mme le Docteur Christelle PRUDENT</b>	
<b>Mme le Docteur Leïla BENGRIE-LEFEVRE</b>	<b>(Membre invité)</b>

**Professeurs**

ARTUR Yves  
CHAMBIN Odile  
GROS Claude  
HEYDEL Jean-Marie  
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth  
LESNIEWSKA Eric  
MARIE Christine  
OFFER Anne-Claire  
TESSIER Anne  
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique  
Pharmacotechnie  
Chimie organique  
Biochimie, biologie moléculaire  
Pharmacognosie  
Biophysique  
Physiologie  
Pharmacognosie  
Physiologie  
Physiopathologie, génétique

**PU-PH**

KOHLI Evelyne  
GIRODON François

Immunologie, Virologie  
Hématologie

**Professeurs Emérites**

ROCHETTE Luc  
BELON Jean-Paul

Physiologie  
Pharmacologie

**Mâîtres de Conférences**

ANDRES Cyrille  
ASSIFAOU Ali  
BASSET Christelle  
BERARD Véronique  
BETELLI Laetitia  
BOUYER Florence  
BOUYER Frédéric  
CACHIA Claire  
COLLIN Bertrand  
DESBOIS Nicolas  
FAURE Philippe  
GUELDRY Serge  
LEMAITRE Jean-Paul  
NEIERS Fabrice  
ROCHELET Murielle  
SEGUY Nathalie  
SEIGNEURIC Renaud  
TABUTIAUX Agnès  
VIENNEY Fabienne  
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie  
Pharmacotechnie  
Immunologie, hématologie  
Pharmacotechnie  
Chimie analytique  
Pharmacologie  
Chimie physique, Chimie générale  
Biomathématiques  
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie  
Chimie organique  
Biochimie générale et clinique  
Biologie cellulaire  
Bactériologie  
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie  
Chimie analytique  
Mycologie médicale, botanique  
Biophysique  
Droit et Economie de la Santé  
Biophysique  
Toxicologie

**MCU-PH**

BOULIN Mathieu  
FAGNONI Philippe  
LIRUSSI Frédéric  
SAUTOUR Marc  
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique  
Pharmacie clinique  
Toxicologie, toxicovigilance  
Biodiversité végétale et fongique  
Pharmacologie, Pharmacocinétique

**PRCE**

ROUXEL Virginie

Anglais

**AHU**

GOULARD DE CURRAIZE Claire  
CRANSAC Amélie

Bactériologie  
Pharmacie Clinique

**PAST Officine**

MACE Florent  
MORVAN Laetitia

**Enseignants Contractuels Officine**

MICHIELS Yves  
SOLARI Marie-Alexandra



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Pharmacie



## NOTE

**L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.**

## **SERMENT**

**En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :**

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

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

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

**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.**

# REMERCIEMENTS

**Monsieur le Professeur Yves ARTUR**, président du jury,

Vous avez accepté de juger ce travail et de prendre la présidence de mon jury : je vous en remercie particulièrement.

**Monsieur le Docteur Antonin SCHMITT**, directeur de thèse,

Tu as accepté de me diriger pour ce travail, tu m'as prodigué de nombreux conseils tout au long de son élaboration, je t'en remercie pour l'aide et le temps que tu y as consacré. Je te remercie également pour cette année passée au CGFL au cours de laquelle j'ai beaucoup appris.

**Monsieur le Docteur Philippe FAGNONI**,

Pour toutes ces années d'apprentissage depuis la faculté et pendant l'internat, pour vos nombreux conseils, je vous remercie. Je vous remercie d'avoir intégré ce jury et de juger mon travail.

**Madame le Docteur Béatrice DEMORE**,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de participer à mon jury de thèse, je vous en remercie, ainsi que de vos cours lors des différents séminaires et de vos remarques pendant les oraux de mémoire.

**Madame le Docteur Christelle PRUDENT**,

C'est maintenant le troisième stage que j'effectue au sein de l'unité et j'y aurai beaucoup appris, c'est un honneur pour moi que tu fasses partie de mon jury pour juger ce travail. Merci pour tes nombreux conseils, ta patience et ta pédagogie.

**Madame le Docteur Leïla BENGRINE-LEFEVRE**,

Ce travail porte sur un sujet qui te tient à cœur, je te remercie de la confiance que tu m'as confiée pour y apporter ma contribution. Merci à toi pour l'honneur que tu me fais d'avoir accepté d'intégrer ce jury et de juger ce travail.

Merci à mes parents pour toutes ces choses qu'il est impossible de citer sur ce papier. Merci pour votre éducation qui a fait de moi celui que je suis maintenant, votre soutien

inconditionnel et merci de m'avoir permis de choisir mon propre chemin sans jamais douter de moi ni sans jamais le remettre en question.

A ma sœur Lidvine, merci pour tous ces moments passés depuis tout petit, pour ton grain de folie. « Je souris parce que tu es ma sœur et que tu ne peux rien y faire ! ».

Merci à ma famille, aux oncles, tantes, cousins, à Mamie pour tous ces souvenirs d'enfance, de fêtes de fin d'année, de vacances aux quatre coins de la France.

A mes amis, je ne pourrais assez vous remercier pour tous ces chaleureux moments passés depuis des années.

Merci à JB et Yann, les amis depuis le collège, on se voit moins à présent mais on y arrive toujours.

Merci à François, depuis la 6<sup>ème</sup> à la coloc' boulevard de l'université, les années de fac et les voyages à Toulouse, c'est bien parti pour pas s'arrêter !

A mes amis connus à la fac, Alicia, Batin, Caro, Chloé, Martin, Martin, Romain, Thomas, Tony, merci pour toutes ses années qui n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A tous mes co-internes et amis, merci pour tous ces bons moments passés pendant les années d'internat, j'en garderai un souvenir indélébile. Merci en particulier à Antoine, Audrey, Bao, Caroline, Charles, Jonathan, Jeff, Julien et Julien, Noémie, Popi, Poch, Docteur Gueneau, Pauline Mondilonu, Rak, Simon.

Merci à mes colocs Quentin, Marion, Pauline et aux autres déjà susnommés, pour ces années (ou semaines, mais déjà) riches en joyeusetés et festivités de toutes sortes.

Merci à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail.

Merci enfin aux personnels de la pharmacie du CHU, du CGFL et du service d'épidémiologie et d'hygiène hospitalière du CHU où j'ai effectué mes stages, pour toutes ces années d'internat et ce qu'elles ont pu m'apprendre.



# PLAN

PLAN.....	7
LISTE DES FIGURES .....	8
LISTE DES TABLEAUX .....	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	10
INTRODUCTION.....	11
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE .....	13
1. Cancer en France : Epidémiologie et moyens thérapeutiques .....	14
a. Epidémiologie .....	14
b. Classifications et moyens thérapeutiques .....	16
2. Thérapies orales anticancéreuses.....	23
3. Observance thérapeutique .....	41
4. Contexte local : Consultations pluridisciplinaires de primoprescription de thérapies orales.....	47
OBSERVANCE DES THERAPIES ORALES ANTICANCEREUSES DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER.....	50
1. Objectifs de l'étude.....	51
2. Matériel et Méthodes .....	52
a. Critères de jugements .....	52
b. Population .....	53
c. Procédure d'inclusion .....	54
d. Procédure en soin courant et paramètres recueillis à chaque visite .....	55
e. Analyse des paramètres .....	59
3. Résultats .....	60
a. Caractéristiques de la population étudiée :.....	60
b. Observance .....	69
c. Motifs d'observance .....	74
d. Toxicités .....	78
e. Efficacité .....	81
4. Discussion.....	82
CONCLUSIONS .....	87
BIBLIOGRAPHIE .....	88
ANNEXES .....	96
ANNEXE 1 .....	96
ANNEXE 2.....	98
ANNEXE 3.....	101
ANNEXE 4.....	103
ANNEXE 5.....	104
TABLE DES MATIERES .....	105

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification TNM du cancer colorectal (23) .....	17
Figure 2 : Stades du cancer colorectal (25) .....	18
Figure 3 : Schéma simplifié de l'étude ObservAG .....	52
Figure 4 : Répartition des aires pathologiques .....	60

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Incidence des principaux cancers en France en 2011 .....	15
Tableau II : Projection de l'incidence des principaux cancers en 2015 .....	15
Tableau III : Thérapies orales anticancéreuses en France .....	25
Tableau IV : Exemples de taux d'observance médicamenteuse selon le type de pathologie ...	43
Tableau V : Statut métastatique .....	61
Tableau VI : Nombre de lignes de traitement antérieur .....	62
Tableau VII : Performance Status OMS .....	63
Tableau VIII : Patients vivants seuls à leur domicile .....	63
Tableau IX : Enfant(s) à charge .....	64
Tableau X : Nature des comorbidités et répartition .....	64
Tableau XI : Thérapies orales prescrites .....	66
Tableau XII : Nombre de prises par jour .....	67
Tableau XIII : Rythme d'administration du traitement .....	67
Tableau XIV : Interaction entre la thérapie orale et le traitement habituel du patient .....	68
Tableau XV : Observance totale et en fonction de l'âge .....	69
Tableau XVI : Taux d'observance par visite et motifs d'inobservance des patients ayant manqué des prises de médicament .....	71
Tableau XVII : Observance en fonction du type de thérapie orale .....	73
Tableau XVIII : Motifs d'inobservance .....	74
Tableau XIX : Caractéristiques des patients ayant manqué des prises de thérapie orale .....	75
Tableau XX : Caractéristiques de patients âgés de 75 ans et plus ayant manqué des prises de thérapie orale .....	77
Tableau XXI : Répartition des effets indésirables relevés lors des visites de suivi .....	80
Tableau XXII : Effets indésirables chez les observants <i>versus</i> inobservants .....	81
Tableau XXIII : Effets indésirables chez les observants à 100% <i>versus</i> patients ayant manqué des prises de thérapie orale .....	81

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CGFL : Centre Georges-François Leclerc

DP : Dossier Pharmaceutique

EI : Effet Indésirable

IC : Intervalle de Confiance

INCa : Institut National du Cancer

HAD : Hospitalisation A Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : HyperTension Artérielle

ITK : Inhibiteur de Tyrosine-Kinase

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SSR : Soins de Suite et Réadaptation

# **INTRODUCTION**

Le cancer représente un véritable enjeu de santé publique, avec une incidence globale d'environ 380 000 nouveaux cas par an en France (1). Dans ce contexte, la nécessité de développer de nouveaux traitements et modes de prise en charge est primordiale. Les progrès thérapeutiques actuels permettent ainsi l'avènement de nouveaux traitements, comme les immunothérapies, ou encore les thérapies ciblées, dans de nombreux cas disponibles par voie orale. Ces dernières représentent une alternative supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique du clinicien, et semblent satisfaire les patients qui préfèrent cette voie d'administration par rapport à un traitement intraveineux (2–4). L'intérêt des thérapies orales est double : supprimer les contraintes et les risques liés aux perfusions, et permettre au patient de suivre son traitement plus librement. Ces médicaments sont le plus souvent délivrés en officine. Cependant, ils présentent des effets indésirables non négligeables qui peuvent impacter les patients, parfois démunis par rapport à la manière de les appréhender (5,6), et potentiellement entraîner une non observance avec les conséquences qu'elle implique (inefficacité du traitement et perte de chance pour le patient (7)). L'intérêt de quantifier l'observance et d'identifier des facteurs de mauvaise observance semble alors primordial. En cancérologie, selon les populations analysées, les traitements prescrits et les pathologies traitées, les taux d'observance varient de manière importante de 46 à 100% (8). Les données concernant les thérapies ciblées par voie orale sont limitées, les études s'orientant majoritairement sur l'hormonothérapie (cancers du sein ou de la prostate (9–12)), ou la capécitabine (cancers digestifs ou du sein chez les plus de 65 ans (13–15)).

Au Centre Georges-François Leclerc, un système de consultations pluridisciplinaires (médecin, pharmacien, infirmier) de primoprescription de thérapies orales a été mis en place, dans le cadre du plan Cancer 2014-2019 (16). Notre étude s'inscrit dans ce contexte, avec un suivi des patients pendant 3 mois après la consultation de primoprescription, afin de caractériser l'observance, et d'identifier les facteurs associés à l'inobservance, tout en déterminant l'impact de cette non observance du point de vue de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Le choix de différencier la population de plus ou moins de 75 ans en objectif secondaire est motivé par le fait que les patients de plus de 75 ans, de par leur âge et leurs comorbidités, relèvent d'une prise en charge onco-gériatrique. Ce sont des patients souvent plus fragiles, plus poly-médicamentés que les patients plus jeunes, et dont les éventuels troubles cognitifs peuvent causer une inobservance. Il semble ainsi nécessaire de comprendre l'impact et les motifs de l'inobservance chez ces patients.

## **SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

# 1. Cancer en France : Epidémiologie et moyens thérapeutiques

## a. Epidémiologie

En France en 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer est estimé à 384 442, avec 210 882 cas chez les hommes et 173 560 cas chez les femmes. Le nombre de décès pour 2015 est de 149 456 (84 041 hommes et 65 415 femmes), d'après les données de l'Institut National du Cancer (INCa) (1), en faisant la première cause de mortalité en France.

Sa prévalence, chez les personnes de plus de 15 ans vivants avec ou ayant eu un cancer, est d'environ 3 millions (1 570 000 hommes et 1 412 000 femmes), en 2015 ; l'âge médian au diagnostic est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme, tandis que l'âge médian au décès est de 73 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme.

Le taux d'incidence (standardisé monde, c'est-à-dire sur la structure d'âge de la population mondiale) est en diminution chez l'homme entre 2005 et 2015, passant de 396,1 à 362,4 pour 100 000 hommes, et en augmentation chez la femme de 248,8 à 272,6 pour 100 000 femmes, sur la même période ; le taux de mortalité est en diminution pour les deux sexes. Néanmoins, ces taux, ramenés à des valeurs brutes, se traduisent par une augmentation du nombre de nouveaux cas, et par une stabilisation du nombre de décès liés au cancer (1,17,18).

Concernant les facteurs de risques, on distingue deux grands groupes de facteurs (19) :

- Facteurs internes, constitutifs de chaque individu, tels que l'âge, le sexe, l'histoire familiale (antécédents personnels, familiaux de cancers), prédispositions génétiques.
- Facteurs externes, liés à l'environnement et aux modes de vie :
  - o le tabac (premier facteur de risque de cancer, serait à l'origine de 18% des cancers)
  - o l'alcool (serait à l'origine d'environ 8 à 9% des cancers)
  - o les habitudes alimentaires comme la faible consommation de fruits et légumes, de fibres, et la consommation excessive de viande rouge, charcuterie, sel (serait à l'origine de 8 à 9% des cancers)



- l'exposition professionnelle à des substances cancérigènes (4,5 à 8%)
- agents infectieux (*Papillomavirus* et cancer du col de l'utérus, *Helicobacter pylori* dans le cancer de l'estomac, virus de l'hépatite B et cancer du foie, cancers liés au VIH) (3%)
- manque d'activité physique (2%)
- surpoids et obésité (2%)
- rayonnements ultraviolets (2%)
- pollution de l'air (moins de 1%)

Plus en détails, l'INCa fourni, pour les cancers les plus fréquents (qui représentent à eux seuls, plus de la moitié de l'incidence annuelle globale du cancer), les chiffres d'incidence basés sur le nombre de nouveaux cas en 2011 en France métropolitaine (20), présentés dans le tableau I.

**Tableau I : Incidence des principaux cancers en France en 2011**

Localisation	Nombre total de cas	Nombre d'hommes	Nombre de femmes
<b>Sein</b>	54 062	/	/
<b>Prostate</b>	53 913	/	/
<b>Poumon</b>	45 222	30 401	14 821
<b>Colo-rectal</b>	43 068	23 535	19 533

Un rapport de l'InVS de novembre 2015 fournit une projection de l'incidence par cancer en 2015 (21), dont les chiffres pour les principaux cancers identifiés par l'INCa sont répertoriés dans le tableau II.

**Tableau II : Projection de l'incidence des principaux cancers en 2015**

Localisation	Nombre total de cas	Nombre d'hommes	Nombre de femmes
<b>Sein</b>	54 000	/	/
<b>Prostate</b>	/	/	/
<b>Poumon</b>	45 500	30 500	15 000
<b>Colo-rectal</b>	43 000	23 500	19 500

Pour le cancer de la prostate, du fait de l'incertitude sur l'évolution à court terme, l'estimation n'est pas présentée (un des chiffres, non retenu, estime le nombre de nouveaux cas à 58 863). Pour les autres localisations, les estimations sont donc en faveur d'une stabilisation du nombre de nouveaux cas.

#### b. Classifications et moyens thérapeutiques

Trois grandes catégories de traitements sont actuellement employées pour soigner les patients atteints d'un cancer solide : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, qui peuvent être associées les unes aux autres (22).

La décision de traitement n'est pas effectuée par le médecin seul : en effet, une équipe de spécialistes se réunit lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) afin d'élaborer une proposition de traitement. Ces réunions rassemblent des professionnels de différentes disciplines (oncologie médicale, chirurgie, radiothérapie ...), de différents centres. Différents facteurs influencent le choix du traitement le plus approprié pour un patient en particulier ; des critères individuels comme son âge, ses comorbidités, son état général, son statut psychologique, socioprofessionnel ... En grande partie, c'est le type de cancer, l'organe atteint et l'état d'avancement de la pathologie cancéreuse, son stade, qui vont orienter le choix du type de traitement le plus adapté. Ces caractéristiques sont déterminées par imagerie (scanner, IRM), anatomopathologie (biopsie), biologie (marqueurs). Pour chaque type de cancer, il existe une voire plusieurs classifications.

### **Classifications**

La plupart du temps, la classification TNM est employée :

- Le T (pour Tumor en anglais, soit tumeur en français) décrit la taille de la tumeur primitive, et son développement dans les tissus entourant l'organe atteint. En d'autres termes, il décrit l'envahissement global, numéroté de 0 à 4 selon la taille de

l'envahissement. « Tis » désigne une tumeur *in situ*, très superficielle qui n'envahit aucun tissu ou ganglion adjacent.

- Le N (pour Nodes en anglais, qui désigne les ganglions lymphatiques en français), numéroté de 0 à 2, représente l'atteinte des ganglions lymphatiques drainant la tumeur.
- Le M (pour Metastasis en anglais, soit métastases en français), représente l'absence (M0) ou la présence (M1) de métastases dans d'autres organes.
- En cas d'information inconnue pour l'un des trois éléments, un « x » peut remplacer le chiffre dans la classification.

Pour chaque cancer, la classification TNM varie (bien que la structure et la numérotation reste la même) ; par exemple le statut T2 du cancer colorectal indique que la musculature du côlon est atteinte, tandis que le statut T2 du cancer pulmonaire fait référence à une tumeur de plus de 2 cm. Pour le statut N2, le nombre et/ou la localisation des ganglions atteints ne sont pas les mêmes selon la pathologie en question.

A titre indicatif, la figure 1 présente la classification TNM du cancer colorectal (23).

Classification TNM			
<b>Tis</b>	Le cancer ne touche que la première couche de la paroi interne du côlon ou du rectum.	<b>N0</b>	Les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints.
<b>T1</b>	Le cancer a traversé les premières couches de la paroi du côlon ou du rectum.	<b>N1</b>	Le cancer a touché entre un et trois ganglions lymphatiques.
<b>T2</b>	Le cancer a atteint l'épaisse paroi musculaire du côlon ou du rectum.	<b>N2</b>	Le cancer a touché quatre ganglions lymphatiques ou plus.
<b>T3</b>	Le cancer a envahi toute la paroi du côlon ou du rectum.	<b>M0</b>	Le cancer ne s'est pas propagé à un ou plusieurs organes éloignés.
<b>T4</b>	Le cancer a franchi complètement la paroi du côlon ou du rectum et s'est propagé aux tissus ou organes environnants.	<b>M1</b>	Le cancer s'est propagé à un ou plusieurs organes éloignés.

**Figure 1 : Classification TNM du cancer colorectal (23)**

Une deuxième classification, par stades (24), peut aussi être utilisée. Elle distingue :

- Le stade 0 : la tumeur est *in situ*, c'est-à-dire superficielle, elle n'envahit aucun tissu adjacent. C'est un stade très précoce, pas encore invasif.

- Le stade I : il correspond à une tumeur unique, de petite taille. Il s'agit d'un cancer localisé, sans retentissement.
- Le stade II : il correspond toujours à une atteinte locale, mais de volume plus important. Il s'agit d'un cancer localement avancé.
- Le stade III : il correspond à un cancer qui a envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur, ou les tissus avoisinants. On parle d'extension loco-régionale.
- Le stade IV : il correspond à un cancer métastatique. Des cellules cancéreuses se sont propagées à d'autres organes éloignés, par voie sanguine, et forment de nouvelles localisations dans des tissus sains jusqu'alors.

La figure 2 ci-dessous illustre les différents stades du cancer colorectal (25).

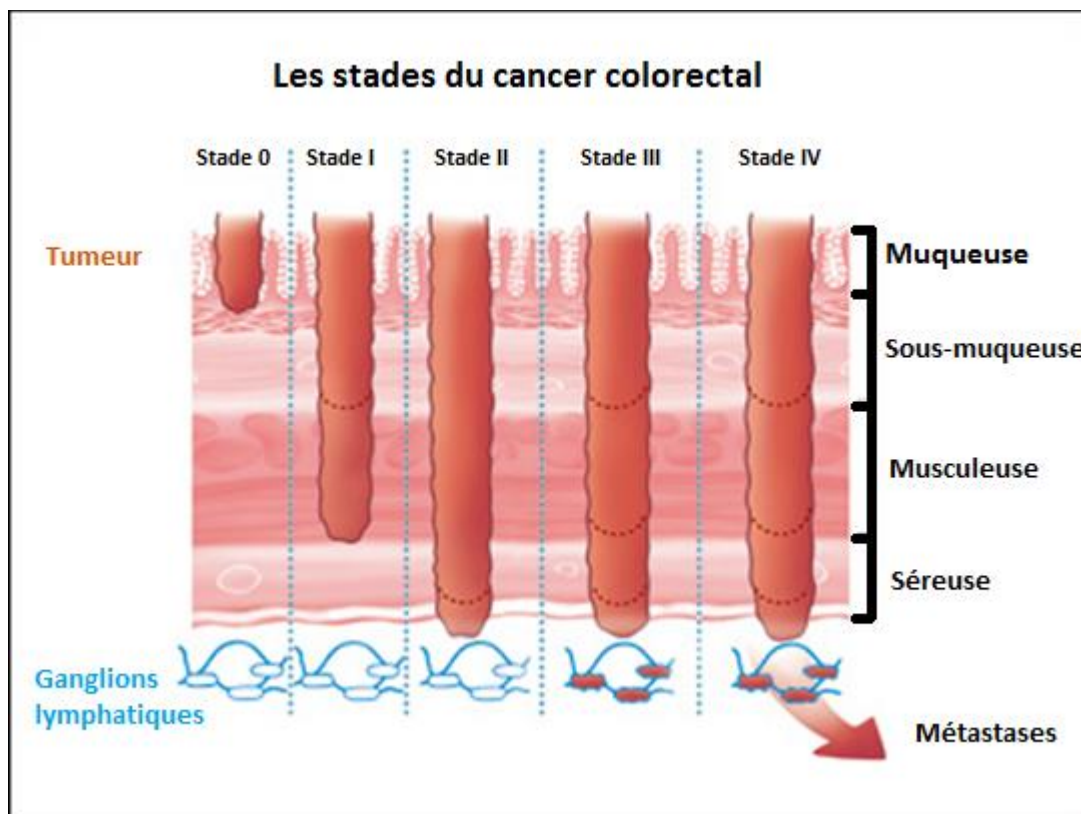


Figure 2 : Stades du cancer colorectal (25)

## Moyens thérapeutiques (22,26,27)

En 2015, 447 391 hospitalisations pour chirurgie de cancer (dont biopsies et exérèses de tumeurs malignes, *in situ* ou invasives) ont été réalisées en France. Le mode de prise en charge en ambulatoire est en expansion depuis ces dernières années, avec une augmentation du nombre de séjours de 63,9% entre 2010 et 2015, pour un total de 112 393 chirurgies ambulatoires en 2015 (soit environ un quart des chirurgies de cancer); cette évolution s'intègre dans le plan Cancer 2014-2019 (16). La chirurgie en cancérologie peut avoir plusieurs objectifs :

- Pour le diagnostic, pour lequel peut être réalisée une biopsie,
- Pour le traitement curatif ayant pour objectif l'exérèse de la tumeur et de ses extensions locorégionales, comme les ganglions. Une telle chirurgie est possible à un stade où le cancer n'est pas encore métastatique. L'exérèse est large et implique donc d'enlever une marge de tissus sains autour de la tumeur et les ganglions voisins qui seraient non atteints, afin de ne laisser aucune cellule cancéreuse qui ne serait pas détectable par l'imagerie.
- Pour faciliter un autre type de traitement : en effet, la chirurgie peut être indiquée, dans certains cas particuliers, pour l'exérèse d'une métastase, ou pour réduire une masse tumorale et faciliter un traitement ultérieur par chimiothérapie et/ou radiothérapie.
- Egalement, la chirurgie peut être employée à visée reconstructrice, à la fois pour améliorer la qualité de vie du patient (par exemple, suite à l'ablation d'un sein), et également car elle permettra une exérèse plus large, plus facilement acceptée du fait de la réparation ultérieure.

La radiothérapie, quant à elle, a permis de traiter 186 000 patients en 2015, pour un total d'environ 4 millions de séances en France. C'est une méthode utilisant les rayonnements ionisants, auxquels sont exposées les cellules cancéreuses, afin d'en altérer la structure des molécules d'ADN (modifications de base, cassures simple ou double brin) : ces lésions empêchent par la suite les cellules de se multiplier, et entraînent leur mort. Cela concerne à la fois les tissus sains et tumoraux, mais la capacité de réparation de ces lésions est plus

importante pour les tissus sains. L'efficacité de la radiothérapie repose ainsi sur cet effet différentiel. En pratique, une dose totale de radiation est déterminée avant le démarrage du traitement, dose qui est ensuite fractionnée et administrée sur plusieurs séances, étalées dans le temps. Ce fractionnement permet aux tissus sains traversés par le faisceau d'irradiation de se régénérer plus rapidement que la tumeur, entre chaque séance d'irradiation (28).

Comme la chirurgie, la radiothérapie peut être utilisée à des fins variées :

- La radiothérapie curative, destinée à guérir un cancer en détruisant la totalité des cellules cancéreuses,
- La radiothérapie palliative, destinée à freiner l'évolution de cancers trop évolués localement, ou métastatiques, qui ne peuvent pas être guéris.
- La radiothérapie symptomatique, destinée à soulager un symptôme. Elle est souvent utilisée à visée antalgique, notamment pour soulager les douleurs cancéreuses des métastases osseuses.

La chimiothérapie représente la troisième grande catégorie de traitements à disposition. En 2015, 308 634 patients ont été traités, pour environ 2,7 millions de séances ou séjours. Elle repose sur l'administration d'un ou plusieurs médicaments en association, détruisant ou arrêtant la multiplication des cellules cancéreuses.

Les indications de la chimiothérapie dépendront du stade d'avancement de la maladie. La chimiothérapie curative a pour objectif la guérison et la rémission du patient ; elle peut être administrée seule, ou en association avec la chirurgie ou la radiothérapie : une chimiothérapie néo-adjuvante sera administrée avant la chimiothérapie/radiothérapie, afin de réduire le volume tumoral à extraire/irradier, tandis qu'une chimiothérapie adjuvante sera administrée après la chimiothérapie/radiothérapie, afin d'éliminer des cellules possiblement non traitées, indétectables par l'imagerie. La durée du traitement, le nombre de cures est alors défini

La chimiothérapie est dite palliative en cas de maladie incurable. Son objectif est alors de prolonger l'espérance de vie du patient et de soulager les symptômes de la maladie. Le traitement peut alors être poursuivi pour une durée indéterminée, tant qu'il apporte un bénéfice au patient et que sa tolérance est acceptable.

Plusieurs grandes classes de médicaments peuvent être identifiées selon les principes de leurs mécanismes d'action :

- Les cytotoxiques : leur action est centrée sur l'ADN. Ils agissent sur les cellules à forte activité mitotique, c'est-à-dire à fort taux de renouvellement cellulaire. De ce fait ils vont être efficaces sur les cellules tumorales, mais aussi sur les tissus sains à prolifération rapide (follicules pileux, moelle osseuse, épithélium digestif), provoquant l'apparition d'effets secondaires digestifs, hématologiques, ou à type d'alopécie. Diverses lésions de l'ADN sont provoquées selon la classe pharmacologique :
  - Agents alkylants : forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la molécule d'ADN (ponts intra ou inter-brins), inhibant sa réplication.
  - Antimétabolites : leurs structures sont proches de celles des bases puriques, pyrimidiques ou des folates ; ils empêchent donc la synthèse des nucléotides et bloquent ainsi la duplication de l'ADN.
  - Agents intercalants : ils inhibent l'action des topoisomérases, des enzymes qui contrôlent la torsion et l'enroulement des brins d'ADN, en s'intercalant dans la double hélice ; ils bloquent ainsi le complexe entre les topoisomérases et les brins d'ADN, et donc sa transcription et sa réplication.
  - Médicaments agissant sur le fuseau mitotique : on distingue les poisons et les stabilisants du fuseau, bloquant la polymérisation ou la dépolymérisation de la tubuline qui le constitue. Le fuseau mitotique permet la répartition des deux brins d'ADN dans les cellules filles après sa réplication ; l'altération de ce dernier bloque la mitose de la cellule, entraînant la mort cellulaire.
  
- Les thérapies ciblées : ces thérapies visent à bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur, en agissant sur les voies de signalisation cellulaire. Différentes cibles peuvent être impliquées en fonction des médicaments ; ce sont en général des protéines ou des enzymes impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose, d'angiogénèse ou de régulation du cycle cellulaire :
  - Les facteurs de croissance, extracellulaires (EGF, VEGF)
  - Les récepteurs à ces facteurs de croissances (EGFR, récepteurs HER2)

- Les enzymes transmettant l'information de ces récepteurs au niveau intracellulaire (inhibiteurs de protéine-kinase, comme les inhibiteurs de tyrosine-kinase = ITK, ou de sérine-thréonine kinase comme mTOR)
- L'hormonothérapie : elle n'est une option que pour les cancers hormonodépendants, du sein ou de la prostate. Ces thérapies visent à bloquer la production ou les effets des hormones sexuelles (estrogènes pour le cancer du sein, androgènes pour le cancer de la prostate), qui induisent la prolifération et la différenciation cellulaire, notamment des cellules tumorales hormonodépendantes.
  - Les traitements immunomodulateurs (ou immunothérapies) : ces médicaments agissent au niveau du système immunitaire. L'un des rôles de ce dernier, dans les pathologies cancéreuses, est d'identifier et détruire les cellules tumorales, au fonctionnement anormal. Certaines peuvent développer des mécanismes de défense et passer inaperçu aux yeux du système immunitaire, et de l'inactiver afin de continuer à proliférer. Le rôle de l'immunothérapie est de rétablir une réponse immunitaire adaptée. Il existe actuellement deux types d'immunothérapies :
    - Celle des interférons, désormais rarement utilisée en cancérologie, et cantonnée à quelques indications particulières, par exemple en traitement adjuvant après une chirurgie pour les mélanomes. Leur action implique notamment, une fois fixé à la membrane cellulaire, la suppression de la prolifération cellulaire, l'augmentation de l'activité phagocytaire et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles (comme les cellules tumorales).
    - Celle des immunothérapies spécifiques, qui font leur apparition depuis quelques années. Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs présents sur les lymphocytes (comme le récepteur PD-1 ou CTLA-4) : alors que la cellule tumorale exprime les ligands de ces récepteurs et inhibe donc la réponse immunitaire, les anticorps monoclonaux bloquent le signal d'inhibition, lèvent donc cette dernière. Certains de ces anticorps peuvent aussi cibler les ligands de ces récepteurs, comme les anti PD-L1.



Plusieurs voies d'administration sont possibles en fonction des médicaments prescrits aux patients : la voie intraveineuse, qui nécessite une hospitalisation (en établissement de santé ou à domicile), les voies sous-cutanées et intramusculaire permettant des administrations à domicile par des infirmières libérales, ou par le patient lui-même lorsqu'il est éduqué, et enfin la voie orale, qui évite au patient l'hospitalisation ou l'intervention d'un professionnel pour l'administration de son traitement, mais génère d'autres contraintes.

## 2. Thérapies orales anticancéreuses

Face à l'augmentation du nombre de patients à traiter et à la complexité des pathologies cancéreuses, de nouveaux moyens thérapeutiques voient le jour ; les traitements oraux du cancer, qu'ils soient cytotoxiques ou thérapies ciblées, tendent à prendre une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique mis à disposition du patient et du clinicien, en relai d'autres traitements et notamment pour prendre en charge les cancers métastatiques. En effet, leur place pourrait atteindre 50% des traitements anticancéreux en 2020 (16) et leur essor s'intensifie puisqu'ils représentent près d'un quart des traitements anticancéreux actuellement en cours de développement (29). Fin 2014, on compte 73 médicaments anticancéreux par voie orale disponibles sur le marché (30), le plus souvent délivrés en officine, parfois en rétrocession à l'hôpital. Selon l'INCa, cette tendance pourrait cependant ne pas se confirmer : en 2015, 6 traitements injectables ont été autorisés *versus* 5 traitements oraux. De plus, l'essor et l'application des nouvelles immunothérapies (anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CTLA4, double immunothérapie) dans de nombreux types de cancers, avec une efficacité probante (31).

L'intérêt des thérapies orales par rapport aux traitements par voies injectables est double : supprimer les contraintes et les risques liés aux perfusions, et permettre au patient de suivre son traitement à domicile.

Les traitements par voie orale permettent en effet d'éviter les hospitalisations liées à l'administration de la chimiothérapie en perfusion, de fréquence et durée variables selon les protocoles, au profit d'un suivi lors de consultations régulières avec l'oncologue, ce qui

apporte un confort non négligeable pour le patient qui effectue moins de voyages, ou à défaut moins longs et contraignants, et est traité chez lui, dans un environnement plus agréable. L'Hospitalisation A Domicile (HAD) peut également fournir ce cadre, mais au prix de diverses contraintes de prise en charge ; la pertinence du développement de ce système de prise en charge, du point de vue économique et organisationnel, est actuellement en cours d'évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS) (32,33)). De plus, lorsque le choix leur est donné, les patients préfèrent l'administration d'un traitement *per os* par rapport à un traitement intraveineux (2-4,34).

Les risques d'infections sur cathéter (voies veineuses centrales, chambre implantables) sont ainsi évité, or ils sont particulièrement à considérer chez des patients au système immunitaire affaibli. On évite aussi les risques de complications locales ou vasculaires, comme l'extravasation ou les thromboses.

Cependant, ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables, et sont sources d'interactions médicamenteuses, qui peuvent impacter les patients, parfois démunis par rapport à la manière de les appréhender (5,6), et potentiellement entraîner une non observance avec les conséquences qu'elle implique : inefficacité du traitement, et donc une perte de chance pour le patient (16).

Les thérapies orales actuellement commercialisées en France, ou en ATU de cohorte (ATUc) ou nominative (ATUn), sont listées dans le tableau III. Cette liste est basée sur les données du Vidal (27) et de la liste des ATU fournies par l'ANSM (35,36), complétée pour certaines ATU par les données de l'HAS (37) ou du laboratoire, en date du 18 août 2017.

**Tableau III : Thérapies orales anticancéreuses en France**

Médicament DCI (Spécialité)	Classe	Cible/mécanisme d'action	Indication
<b>Altrétamine (HEXASTAT®, actuellement HEXALEN® ATUn)</b>	Cytotoxique	Alkylant Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN	Traitement de 2ème ligne du cancer de l'ovaire et du cancer bronchique à petites cellules.
<b>Anagrélide (XAGRID®)</b>	Cytotoxique	Le mécanisme n'est pas encore bien compris. Retardement de la maturation des mégacaryocytes et réduction de leur taille et de leur ploïdie	Traitement de la thrombocytémie essentielle (TE), pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque, présentant une intolérance à leur traitement actuel ou dont le nombre élevé de plaquettes n'est pas réduit à un niveau acceptable par leur traitement actuel.
<b>Busulfan (MYLERAN®)</b>	Cytotoxique	Alkylant Inhibition de la séparation et de la réplication de l'ADN	Traitement de la leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements et pour la préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques
<b>Capécitabine (XELODA®)</b>	Cytotoxique	Antimétabolite Transformation en 5FU cytotoxique après activation enzymatique.	Traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III (stade C de Dukes) après résection. Traitement du cancer colorectal métastatique. Traitement du cancer gastrique avancé en première ligne, en association à une chimiothérapie à base de sel de platine. Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique en association avec le docétaxel, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. Traitement en monothérapie du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline, ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.

<b>Chlorambucil (CHLORAMINOPHENE®)</b>	Cytotoxique	Alkylant Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN	Traitement de la leucémie lymphoïde chronique, des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Traitement de la glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire, et de la glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique.
<b>Cyclophosphamide (ENDOXAN®)</b>	Cytotoxique	Alkylant Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN	Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires. Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques, notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës, notamment lymphoïdes. A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, de la granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes corticorésistantes.
<b>Etoposide (CELLTOP®)</b>	Cytotoxique	Inhibiteur de topo-isomérase II  Induction de lésions simple brin de l'ADN par inhibition de la topoisomérase I qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN	Traitement des carcinomes embryonnaires du testicule ; cancers bronchiques à petites cellules ; choriocarcinomes placentaires ; cancers du sein antérieurement traités ; lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens ; leucémies aiguës : dans le traitement de l'induction de la rémission complète des formes en rechute et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète.

<b>Fludarabine (FLUDARA®)</b>	Cytotoxique	Antimétabolite Inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines par le métabolite actif	Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B, chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes. Le traitement en première ligne avec Fludara 10 mg doit uniquement être initié chez les patients en stade avancé de la maladie, Raï stade III/IV (Binet stade C) ou Raï stade I/II (Binet stade A/B), lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie ou une maladie en progression.
<b>Hydroxycarbamide (HYDREA®)</b>	Cytotoxique	Le mécanisme n'est pas totalement connu, Inhibition de la synthèse de l'ADN sans altérer la synthèse de l'ARN	Traitement de la leucémie myéloïde chronique, de la polyglobulie primitive de la thrombocytémie essentielle, de la splénomégalie myéloïde, des myélofibroses.
<b>Idarubicine (ZAVEDOS®)</b>	Cytotoxique	Intercalant Inhibition de la synthèse des acides nucléiques	Traitement de la leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes : - chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées ; - risques liés à une aplasie prolongée, estimés supérieurs aux bénéfices potentiels.
<b>Iodure de sodium <sup>131</sup>I (CAPSION®)</b>	Cytotoxique	Irradiation de la glande thyroïde (rayonnement β-)	Traitement de l'hyperthyroïdie: maladie de Basedow, goitre multinodulaire toxique ou nodules autonomes. Traitement du carcinome thyroïdien vésiculaire et/ou papillaire, y compris en cas de métastases et de tissus thyroïdiens résiduels. Le traitement par l'iodure ( <sup>131</sup> I) de sodium est fréquemment associé à une intervention chirurgicale ou aux anti-thyroïdiens de synthèse.

<b>Lomustine (BELUSTINE®)</b>	Cytotoxique	Alkylant Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN	Traitement des tumeurs cérébrales primitives et secondaires, cancers broncho-pulmonaires épidermoïdes et à petites cellules, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, myélomes, mélanomes malins. La Bélustine est utilisée en mono ou en polychimiothérapie.
<b>Melphalan (ALKERAN®)</b>	Cytotoxique	Alkylant Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN	Traitement du myélome multiple, de l'adénocarcinome ovarien dans les stades avancés, du carcinome du sein dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.
<b>Mercaptopurine (PURINETHOL®)</b>	Cytotoxique	Antimétabolite Analogue des purines	Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, myéloblastiques. Traitement des leucémies myéloïdes chroniques.
<b>Méthotrexate (METHOTREXATE®)</b>	Cytotoxique	Antimétabolite Antifolate	Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques en entretien.
<b>Mitotane (LYSODREN®)</b>	Cytotoxique	Mécanisme inconnu	Traitement symptomatique du carcinome corticosurrénalien évolué (non opérable, métastatique ou récidivant).
<b>Panobinostat (FARYDAK®)</b>	Cytotoxique (autre agent antinéoplasique)	Inhibiteur de l'histone désacétylase (HDAC) qui inhibe l'activité enzymatique des HDACs	Traitement du myélome multiple en rechute et/ou réfractaire chez les patients adultes, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.
<b>Pipobroman (VERCYTE®)</b>	Cytotoxique	Alkylant Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN	Traitement de la polycythémie vraie (maladie de Vaquez).
<b>Procarbazine (NATULAN®)</b>	Cytotoxique	Alkylant Inhibition de la synthèse de l'ADN par alkylation	Traitement de la maladie de Hodgkin, des lymphomes non hodgkiniens, formes ganglionnaires et viscérales, des tumeurs cérébrales, du cancer du poumon à petites cellules.
<b>Témozolomide (TEMODAL®)</b>	Cytotoxique	Alkylant Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN	Traitement des patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie (RT) puis en traitement en monothérapie ; des enfants à partir de 3 ans, des adolescents et des patients adultes atteints d'un gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard.

<b>Tioguanine (LANVIS®)</b>	Cytotoxique	Antimétabolite Analogue des purines	Traitement d'entretien des leucémies aiguës myéloïdes.
<b>Topotécan (HYCAMTIN®)</b>	Cytotoxique	Inhibiteur de la topoisomérase I  Induction de lésions simple brin de l'ADN par inhibition de la topoisomérase I qui joue un rôle essentielle dans la réplication de l'ADN	Traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute, chez lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée.
<b>Trétinoïne (VESANOID®)</b>	Cytotoxique	Métabolite naturel du rétinol	Traitement des leucémies aiguës promyélocytaïres (LAP ; classification FAB : LAM3) en induction de rémissions. Ce traitement s'adresse à des patients n'ayant pas encore été traités ou en rechute après une chimiothérapie standard (anthracycline et cytosine arabinoside ou traitements équivalents) ou réfractaires à la chimiothérapie.
<b>Vinorelbine (NAVELBINE®)</b>	Cytotoxique	Poison du fuseau Blocage de la mitose en phase G2-M conduisant à la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.	Traitement du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer du sein métastatique.
<b>Abiratérone (ZYTIGA®)</b>	Hormonothérapie	Anti-androgène par inhibition de l-enzyme 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17)	Traitement en association avec la prednisone ou la prednisolone : - du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée - du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

<b>Anastrozole (ARIMIDEX®)</b>	Hormonothérapie	Inhibition de l'aromatase Réduction de la synthèse des œstrogènes au niveau des cellules tumorales	Traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs.
<b>Bicatulamide (CASODEX®)</b>	Hormonothérapie	Anti-androgène Blocage de l'activité des androgènes au niveau des cellules prostatiques	Traitement du cancer de la prostate : - métastasé en association à une castration médicale ou chirurgicale, - localement avancé à haut risque de progression, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie.
<b>Cyprotérone (ANDROCUR®)</b>	Hormonothérapie	Anti-androgène par inhibition compétitive du récepteur aux androgènes	Traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate.
<b>Diéthylstilbestrol (DISTILBENE®)</b>	Hormonothérapie	Estrogène de synthèse	Traitement du cancer de la prostate.
<b>Enzalutamide (XTANDI®)</b>	Hormonothérapie	Anti-androgène par inhibition de la liaison des androgènes à leur récepteur	Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique, et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.
<b>Exemestane (AROMASINE®)</b>	Hormonothérapie	Inhibition de l'aromatase Réduction de la synthèse des œstrogènes au niveau des cellules tumorales	Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène. Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes.
<b>Flutamide (FLUTAMIDE®)</b>	Hormonothérapie	Anti-androgène Blocage des récepteurs androgéniques prostatiques	Traitement du cancer de la prostate avec métastases



<b>Létrozole (FEMARA®)</b>	Hormonothérapie	Inhibiteur de l'aromatase Réduction de la synthèse des œstrogènes au niveau des cellules tumorales	Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce avec des récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans. Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes.
<b>Megestrol (MEGACE®)</b>	Hormonothérapie	Progestatif Effet anti-ostrogénique	Traitement palliatif des carcinomes du sein.
<b>Nilutamide (ANANDRON®)</b>	Hormonothérapie	Anti-androgène spécifique non stéroïdien	Traitement du cancer de la prostate métastasé en coprescription avec la castration chirurgicale ou chimique, l'efficacité s'observant chez les patients non traités antérieurement (moins de 10 % de réponses lorsqu'une première thérapeutique hormonale a été tentée et s'est avérée inefficace ou dépassée).
<b>Tamoxifène (NOLVADEX®)</b>	Hormonothérapie	Anti-œstrogène Inhibition de la multiplication des cellules cancéreuses hormonodépendantes par blocage de l'action de l'œstradiol qui la stimule	Traitement du carcinome mammaire : - soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences) - soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'œstradiol et/ou de la progestérone.
<b>Torémifène (FARESTON®)</b>	Hormonothérapie	Anti-œstrogène Inhibition de la multiplication des cellules cancéreuses hormonodépendantes par blocage de l'action de l'œstradiol qui la stimule	Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormonosensible de la femme ménopausée. Non recommandé chez les patientes dont les tumeurs n'ont pas de récepteurs aux œstrogènes.

<b>Estramustine (ESTRACYT®)</b>	Immunomodulateur	Alkylant Inhibition de la séparation et la réplication de l'ADN + Analogue des œstrogènes	Traitement des cancers prostatiques hormonorésistants. Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention du cancer de la prostate.
<b>Lénalinomide (REVLIMID®)</b>	Immunomodulateur	Antinéoplasique, anti-angiogène, proérythropoïétique, et immunomodulateur	Traitement du myélome multiple en association avec la dexaméthasone chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.
<b>Pomalidomide (IMNOVID®)</b>	Immunomodulateur	Effet cytotoxique, inhibition de la prolifération et induction de l'apoptose des cellules malignes hématopoïétiques	Traitement en association avec la dexaméthasone du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.
<b>Thalidomide (THALIDOMIDE®)</b>	Immunomodulateur	Antinéoplasique, anti-angiogène et immunomodulateur	Traitement en association avec le melphalan et la prednisone de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose. Thalidomide doit être prescrit et délivré conformément au programme de prévention des grossesses.
<b>Afatinib (GIOTRIF®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase Inhibiteur irréversible des récepteur de la famille ErbB (EGFR, HER2, ErbB3 et ErbB4)	Traitement en monothérapie : - des patients adultes naïfs d'ITK anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR. - des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine.
<b>Apilimod (LAM-002A) (ATUn)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase Inhibiteur de PIKfyve-kinase	Traitement du lymphome non hodgkinien à cellules B.

<b>Axitinib (INLYTA®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase Inhibiteur de tyrosine-kinase des récepteurs au VEGF	Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.
<b>AZD4547 (ATUn)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de FGFR	Traitement du cancer gastrique avancé, du cancer du bas-oesophage, avec surexpression de FGFR2.
<b>Bexarotène (TARGRETIN®)</b>	Thérapie ciblée	Activateur des récepteurs RXR régulant laprolifération cellulaires, l'apoptose et la sensibilisation à l'insuline	Traitement des manifestations cutanées des lymphomes cutanés T épidermotropes (LCT) de l'adulte, au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique.
<b>Bosutinib (BOSULIF®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la protéine-kinase BCR-ABL	Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB), précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.
<b>Brigatinib (ATUn)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase ALK	Traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules.
<b>Cabozantinib (CABOMETYX®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de MET et des récepteurs au VEGF	Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).
<b>Céritinib (ZYKADIA®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'ALK	Traitement en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes. Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.
<b>Cobimetinib (COTELLIC®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de MEK1 et MEK2	Traitement en association avec le vemurafenib des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E.

<b>Crizotinib (XALKORI®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la tyrosine-kinase du récepteur ALK, de l'HGFR, du ROS-1 et du RON	Traitement en première ligne des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé. Traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé. Traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.
<b>Dabrafénib (TAFINLAR®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur des protéines kinases RAF. Les mutations oncogéniques de BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK	Traitement en monothérapie ou en association au tramétinib des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. Traitement en association au tramétinib des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600E.
<b>Dasatinib (SPRYCEL®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase BCR-ABL Inhibition sélective de la prolifération et apoptose des cellules cancéreuses	Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à chromosome Philadelphie (Ph+) et de la LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.
<b>Erlotinib (TARCEVA®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur des récepteurs de l'EGFR qui induit l'apoptose des cellules tumorales exprimant ce facteur	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) des formes localement avancées ou métastatiques en échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Traitement du cancer du pancréas métastatique en association à la gemcitabine.

<b>Évérolimus (AFINITOR®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase inhibition sélective de la mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin-cible de la rapamycine chez les mammifères)	<p>Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.</p> <p>Traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résecables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.</p> <p>Traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résecables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte.</p> <p>Traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.</p>
<b>Géfitinib (IRESSA®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la tyrosine-kinase de l'EGFR	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK.
<b>Ibrutinib (IMBRUVICA®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la tyrosine-kinase de Bruton(BTK), importante dans les voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines	Traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire, de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.
<b>Idelalisib (ZYDELIG®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (P13Kδ) qui est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B	<p>Traitement en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.</p> <p>Traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.</p>

<b>Imatinib (GLIVEC®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la tyrosine-kinase BCR-ABL Inhibition sélective de la prolifération et apoptose des cellules cancéreuses	Traitement : - des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (BCR-ABL) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention. - des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique. - des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie. - des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie. - des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor). - des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRalpha.
<b>Ixazomib (NINLARO®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur du protéasome	Traitement du myélome multiple en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
<b>Lapatinib (TYVERB®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase de l'EGFR Inhibition sélective de la prolifération et apoptose des cellules cancéreuses	Traitement en association à la capécitabine du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs ErbB2 (HER2).
<b>Lenvatinib (LENVIMA®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur des VEGFR, FGFR, PDGFR, KIT et RET	Traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif.

<b>Lorlatinib (ATUn)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase ALK et ROS1	Traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules.
<b>Midostaurine (ATUc)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur des isoformes majeurs de la protéine kinase C	Traitement de la mastocytose agressive systémique ou de la leucémie à mastocytes chez les patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée et sous réserve de la validation préalable de chaque inclusion par une Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) nationale.
<b>Nilotinib (TASIGNA®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase BCR-ABL Inhibition sélective de la prolifération et apoptose des cellules cancéreuses	Traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
<b>Olaparib (LYNPARZA®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de PARP (Poly ADP-Ribose Polymérase)	Traitement d'entretien en monothérapie des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.
<b>Palbociclib (IBRANCE®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (CDK)	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain- 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif), en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH).

<b>Pazopanib (VOTRIENT®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de tyrosine-kinase des VEGFR-1 à 3, PDGFR- $\alpha$ et $\beta$ , KIT	Traitement du cancer du rein avancé (Renal Cell Carcinoma - RCC) en première ligne et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie. Traitement des sarcomes des tissus mous (Soft Tissue Sarcoma - STS) avancés, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo)adjuvant.
<b>Ponatinib (ICLUSIG®)</b>	Thérapie ciblée	Pan-inhibiteur puissant de la protéine BCR-ABL	Traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présente une résistance au dasatinib ou au nilotinib, une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I. Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib, une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.
<b>Régorafénib (STIVARGA®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase des VEGFR, BRAF, KIT, RET, RAF-1, PDGFR, FGFR	Traitement des patients adultes atteints : - d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR, - de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.
<b>Ruxolitinib (JAKAVI®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de JAK1 et JAK2	Traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive (appelée également myélofibrose chronique idiopathique), de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) ou de myélofibrose secondaire à la thrombocythémie essentielle. Traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.



<b>Sonidegib (ODOMZO®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de Hedgehog	Traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.
<b>Sorafénib (NEXAVAR®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase Inhibition de la prolifération et apoptose des cellules cancéreuses Inhibiteur de CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3 et de la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β)	Traitement du carcinome hépatocellulaire. Traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.
<b>Sunitinib (SUTENT®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de protéine-kinase (PDGFRα et PDGFRβ, VEGFR 1 à 3, KIT, FLT3, CSF-1R, RET) Inhibition sélective de la prolifération et apoptose des cellules cancéreuses	Traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance. Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.
<b>Tramétinib (MEKINIST®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur MEK1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2 et de l'activité des kinases	Traitement en monothérapie ou en association au dabrafénib des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E. Traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600, en association au dabrafénib.
<b>Vandétanib (CAPRELSA®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur du VEGFR-2 Inhibiteur des tyrosine-kinases de l'EGFR et de RET	Traitement du cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. Le vandétanib est indiqué pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans.
<b>Vémurafénib (ZELBORAF®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la sérine-thréonine kinase BRAF	Traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, en monothérapie. NB : L'indication AMM ne mentionne pas le traitement en association avec le

			cobimetinib, bien que ce dernier soit indiqué en association avec le vemurafenib dans les mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs de mutation BRAF V600E.
<b>Vénétoclax (VENCLYXTO®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2	Traitement en monothérapie de la leucémie lymphoïde chronique en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. Traitement en monothérapie de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
<b>Vismodégib (ERIVEDGE®)</b>	Thérapie ciblée	Inhibiteur de la protéine SMO de la voie Hedgehog	Traitement des patients adultes atteints de carcinome basocellulaire métastatique symptomatique, et de carcinome basocellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées

### 3. Observance thérapeutique

#### **Définition :**

L'observance est définie comme l'action d'obéir à une habitude, de se conformer à un modèle, une coutume ; elle représente une règle de conduite (38). Plus précisément, en thérapeutique, elle désigne « l'observation fidèle, par un patient, des prescriptions concernant, par exemple, un régime et/ou un traitement. [L'observance] est conditionnée par différents facteurs d'ordre émotionnel, cognitif, comportemental et social » (39). On peut la mesurer par le pourcentage de conformité d'un patient à une prescription donnée, c'est à dire sa capacité à respecter la prescription en matière de prises de médicaments.

De manière générale, un patient est défini comme observant s'il prend plus de 80% des unités de prise initialement prescrites, notamment dans les études réalisées en oncologie (12,13).

Le terme d'observance est à mettre en relation avec celui d'adhésion thérapeutique, qui implique la participation active du patient à son traitement, et suppose que celui-ci comprend et accepte les instructions et recommandations des professionnels de santé. Tandis que l'observance se définit comme le niveau d'adéquation entre le comportement du patient et les recommandations du médecin, l'adhésion thérapeutique désigne l'adéquation entre le comportement du patient et les recommandations sur lesquelles il s'est entendu avec un professionnel de santé (40,41).

#### **Données générales sur l'observance médicamenteuse :**

La prise de médicament reposant sur un acte humain, le risque de manquer une prise, quelle qu'en soit la raison, semble inévitable. En effet, comme représenté sur le tableau IV (42), l'inobservance semble exister dans de nombreuses situations, et peut représenter une perte de chance pour le patient, comme cela a déjà été démontré dans certaines pathologies qu'elles soient cancéreuses (mauvaise réponse clinique sous tamoxifène due à une mauvaise

observance (7)) ou non (43). Outre cet aspect d'efficacité moindre du traitement, l'inobservance peut avoir d'autres conséquences comme une augmentation du nombre de visites médicales, d'hospitalisations, mais également une prolongation des séjours hospitaliers voire un mauvais ressenti par le patient de sa prise en charge (44), mais aussi à une échelle plus large des conséquences épidémiologiques (augmentation de l'incidence ou de la prévalence d'une pathologie), économiques (surcoûts liés à des prises en charge de patients incorrectement traités (43)). L'intérêt d'identifier des facteurs de mauvaise observance semble alors primordial.

En oncologie, selon les populations analysées, les traitements prescrits et les pathologies traitées, les taux d'observance varient de manière importante de 46 à 100% (8). A l'exception des hémopathies pour lesquelles on dispose de données sur l'imatinib (45), les données concernant les thérapies anticancéreuses par voie orale sont plus que limitées. Elles concernent majoritairement l'hormonothérapie (cancers du sein ou de la prostate (9–12)), ou la capecitabine (cancers digestifs ou du sein chez les plus de 65 ans (13–15,46)), sans données répertoriées sur les thérapies ciblées.

**Tableau IV : Exemples de taux d'observance médicamenteuse selon le type de pathologie (42)**

Type de pathologie	Taux d'observance médicamenteuse (%)
<b>Transplantation cardiaque</b>	75-80 % à 1 an (47)
<b>Transplantation rénale</b>	48 % à 1 an (concernant les immunosuppresseurs) (48)
<b>Maladies cardio-vasculaires</b>	54 % à 1 an (concernant 4 médicaments : aspirine, bêtabloquant, IEC et statine) (49)
<b>Diabète</b>	31-87 % (études rétrospectives) / 53-98 % (études prospectives) 28 % des patients utilisent moins d'insuline que les doses prescrites (50)
<b>Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</b>	60-70 % (51,52)
<b>Troubles Psychiatriques</b>	50 % à 1 an, 25 % à 2 ans (53,54) à 18 mois, 74 % des patients inclus ont arrêté leur médicament antipsychotique (55,56)
<b>Asthme</b>	Adulte : 30 et 40% (57,58)
<b>Maladies rhumatologiques</b>	55-71 % (59) 1/3 des patients « adaptent » leurs prises de médicaments (dont 61 % de modifications intentionnelles) (60) 48-88 % (traitement hormonal substitutif, prévention de l'ostéoporose) (61)
<b>Epilepsie</b>	72 % (62)
<b>Hypertension</b>	40-72 % (63-65) 50% des patients prenant un antihypertenseur auront arrêté de le prendre dans un délai de 1 an (66)
<b>VIH</b>	54,8% à 87,5 % (67-69)
<b>Cancers</b>	Taux variables selon le type de cancer (chimiothérapies orales) (70) : Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens (chlorambucil, prednisolone ou dexaméthasone) 100% +/- 20.6% (71) Leucémie myéloïde chronique (imatinib) : médiane 98% (24 à 104%) (45) Cancer du sein (hormonothérapies, capécitabine) : 46 à 98 % (8,10-12,72-74) Prostate (abiratérone) : 86.6% à un an (9) Cancer du poumon à petites cellules (étoposide) : 93.2% (75)
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	80 % (Hémodialyse) (76) 65 % (Dialyse péritonéale) (77)

## **Facteurs influençant l'observance**

Le patient lui-même est évidemment le premier facteur qui conditionne l'observance à son traitement. Au-delà des oublis de prise ponctuels, l'âge, les antécédents personnels et familiaux peuvent influencer sur l'observance (12) : moins élevée plus le stade de la maladie est avancé, plus élevée chez les patients ayant des antécédents familiaux. Dans les études concernant la capécitabine, l'âge n'est pas identifié comme un facteur lié à l'inobservance. Les résultats sont partagés avec l'hormonothérapie, sans qu'une limite précise n'ait été mise en évidence. Dans tous les cas, il n'y a pas de données spécifiques concernant une comparaison entre deux classe d'âge : les facteurs associés à une meilleure observance pour la capécitabine (78) sont : patient retraité, rythme de vie routinier, ou la présence d'aidants disponibles. Avec ces éléments, on peut imaginer que les patients de 75 ans et plus sont les plus susceptibles de répondre à ces critères. A l'inverse, un patient âgé, plus susceptible de présenter des troubles cognitifs, est par conséquent plus susceptible de manquer des prises de médicament.

Certaines idées reçues, comme la croyance qu'un traitement oral est moins efficace qu'un traitement intraveineux (79,80), mais aussi qu'il présente moins d'effets indésirables, peuvent conditionner l'adhérence du patient au traitement. Une mauvaise compréhension du schéma de prise du médicament peut être également la source d'inobservance (81). D'une manière plus générale, le niveau socio-économique semble conditionner également l'observance, avec des résultats divergents (78,81).

Le traitement en lui-même, suite à la survenue d'effets indésirables, en cas de méconnaissance des mesures de gestion de ces événements, peut aussi provoquer une inobservance (6,82). Un effet indésirable peut aussi être la motivation à un arrêt volontaire, afin d'éviter sa survenue quand un patient privilégie sa qualité de vie lors de vacances, par exemple (43). Egalement, le traitement s'il est prolongé, comme dans les maladies chroniques, est plus susceptible de générer une inobservance ; l'OMS rapporte en effet des taux d'observance d'environ 50% avec les traitements chroniques (83,84) ; par exemple pour les traitements anti-hypertenseurs, l'observance est déjà limitée au terme du premier mois avec 46% des patients considérés comme observants, et diminue avec le temps puisque 26% seulement restent observants après douze mois de traitement (83).

Dans son rapport sur l'observance des traitements médicamenteux en France, l'Académie Nationale de Pharmacie énumère également des facteurs liés au médecin et à l'équipe de soin (notamment les attentes, l'appréciation de la compétence des professionnels de santé), au pharmacien (actions d'information et éducation thérapeutique, détection de l'inobservance, dialogue et écoute du patient) (43). Un patient mieux accompagné est plus susceptible d'être observant.

## **Méthodes de mesure de l'observance**

Différentes méthodes de mesure ou d'évaluation de l'observance sont utilisées dans les études traitant du sujet. La méthode la plus évidente de mesure de l'observance médicamenteuse est celle du comptage du nombre d'unité de prises administrées, par rapport au nombre théorique prescrit sur une période donnée. Il en existe d'autres, qui peuvent être regroupées en deux catégories (6,9,12,14,43,45,70,78,82,85,86) :

- Les méthodes directes
  - Dosages (sanguins, urinaires du médicament ou d'un métabolite, de marqueurs biologiques)
  - Evaluation de l'efficacité clinique, de l'apparition d'effets indésirables du traitement
  - Observation de la prise du médicament
  
- Les méthodes indirectes
  - Comptage des comprimés pris ou restants dans les conditionnements
  - Recueil de l'information directement auprès du patient : entretiens avec les patients, questionnaires, carnets remplis par le patient
  - Historique de dispensations (dossier pharmaceutique)
  - Systèmes électroniques permettant de tracer les prises de médicaments (piluliers, blisters ou flacons)

Chaque méthode présente des avantages et limites, il n'existe pas actuellement de méthode permettant une mesure sensible, spécifique, simple à mettre en œuvre et peu coûteuse. (43,87,88)

En effet, les méthodes impliquant le dosage du médicament ou des marqueurs biologiques dans le sang ou les urines du patient, bien qu'objectives, entraînent un surcoût, et peuvent paraître intrusives pour le patient. Elles ne sont pas forcément applicables à tous les médicaments, ne prennent pas en compte les variabilités pharmacocinétiques, ou biologiques, intra- ou interindividuelles. Pour les dosages de marqueurs, il faut pouvoir avoir une valeur précédant la mise en route du traitement, et supposer qu'aucun autre élément que le médicament ne puisse interférer. Enfin, il faut que la valeur rapportée par le dosage puisse être corrélée à l'observance pour pouvoir mesurer cette dernière précisément. Par exemple dans le diabète de type II, une diminution de l'hémoglobine glyquée en dehors des valeurs cibles témoigne malgré tout d'une efficacité partielle du traitement. Mais il est impossible de faire la différence entre une inefficacité due à une inobservance ou à un traitement insuffisant. En cancérologie, l'augmentation d'un marqueur biologique du cancer peut témoigner d'une inobservance ou d'une résistance de la pathologie à un traitement pourtant bien conduit.

L'efficacité clinique est une preuve objective d'observance, mais peu précise, de la même manière que pour les marqueurs biologiques. L'apparition d'effets indésirables pose le problème, dans certaines pathologies, d'évènements pouvant être imputés au traitement ou à la pathologie.

L'observation directe de la prise des médicaments par une tierce personne rassemble les critères de sensibilité et de spécificité ; c'est une méthode objective mais quasi-irréalisable en pratique puisqu'elle nécessite la disponibilité d'un personnel en continu.

Le décompte des unités de prise administrées est une méthode quantitative précise et spécifique de la consommation globale du médicament par le patient. Elle ne nécessite pas de moyen particuliers, mais peut être biaisée si le patient retire volontairement les unités de prise non administrées afin de masquer son inobservance. Le patient ne doit pas oublier de ramener ses boîtes de médicaments vides, qu'il peut avoir tendance à jeter. Il n'est pas possible d'évaluer si le schéma de prise est respecté, sans interroger le patient.



Les entretiens avec le patient ou sa famille, si ces derniers adhèrent au traitement prescrit, peuvent permettre de dégager des informations fiables concernant l'observance au traitement. L'objectif des entretiens doit être bien spécifié pour éviter une déformation des informations par le patient ou sa famille, qui peuvent se sentir surveillés.

Des questionnaires ou des carnets dédiés à remplir par le patient peuvent permettre de mesurer l'observance précisément par simple calcul du ratio de prise de médicaments, d'évaluer le respect du schéma de prises et de renseigner les motifs éventuels en cas de prises manquée. Le coût est faible et la méthode facile à mettre en place. Là encore, une relation de confiance entre le patient et le soignant est primordiale pour éviter la falsification des données par le patient.

Le dossier pharmaceutique (DP), s'il est fiable et donc fidèlement incrémenté, ou l'historique des délivrances à l'officine (ou en rétrocessions) peut fournir des données d'observance en considérant le délai de renouvellement des traitements ; le calcul repose alors sur le nombre de jours de traitements délivrés sur une période donnée par rapport à la durée totale de la période. Cette méthode est facilement mise en place puisqu'il suffit d'extraire les données du DP ou des bases de données de l'officine/établissement de santé. Encore une fois, cette méthode ne permet pas d'attester de la prise réelle du médicament, ni du respect du schéma de prise.

Enfin, il est possible d'utiliser des piluliers électroniques, capables de fournir des données fiables, à l'image de celles recueillies par comptage dans les conditionnements, avec la répartition des prises au cours de la journée. Leur coût n'est pas négligeable, et cette méthode peut sembler coercitive et intrusive, avec un appareil qui enregistre les activités du patient. Egalement, ce dernier peut prélever les unités de prise sans les ingérer.

#### 4. Contexte local : Consultations pluridisciplinaires de primoprescription de thérapies orales

Dans le cadre du plan Cancer 2014-2019 qui vise notamment à garantir la qualité et la sécurité des prises en charge, et à accompagner les évolutions technologiques et

thérapeutiques, un modèle de consultations renforcées pluridisciplinaires a été mis en place au centre Georges-François Leclerc, afin de sécuriser l'utilisation des chimiothérapies orales (hors hormonothérapie), et d'améliorer le lien ville-hôpital (16).

Elles sont effectuées en trois temps :

- Consultation médicale : le médecin, après évaluation clinique et biologique, prescrit la thérapie orale, choisie suite à la décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il explique les modalités de la prise du traitement lors de la rédaction de l'ordonnance. Il prescrit le bilan en vue de la prochaine consultation.
- Consultation pharmaceutique : le pharmacien vérifie l'absence d'interactions médicamenteuses avec le traitement habituel du patient. Il explique les principales toxicités du traitement, comment les gérer, l'intérêt des co-médications. Il clarifie les modalités de prise du traitement (notamment les moments de prise, pendant ou à distance des repas ...). Il remet au patient une fiche conseil sur le médicament concerné [Annexe 1]. Enfin, il transmet au pharmacien d'officine l'ordonnance, ainsi qu'une fiche destinée aux professionnels de santé [Annexe 2], pour les traitements disponibles en ville.
- Consultation infirmière : l'infirmier(-ère) explique et organise des consultations téléphoniques hebdomadaires, répétées jusqu'à la prochaine consultation médicale de suivi. Elle rappelle les règles d'hygiène de vie et hygiéno-diététiques pour prévenir les principaux effets indésirables.

Le rôle de chacun à cette étape, dont celui du pharmacien, est déterminant pour l'observance du traitement.

Par la suite, le patient est revu à 15 jours ou 1 mois, puis lors de consultations de suivi mensuelles ou bimestrielles, selon les pratiques de l'oncologue.

Dans ce contexte de suivi renforcé, nous avons entrepris d'étudier l'observance des thérapies orales anticancéreuses chez les patients traités dans notre centre. L'objectif est d'évaluer l'observance des thérapies anticancéreuses par voie orale de manière générale, avec

un suivi sur 3 mois, et d'identifier les facteurs associés à la non observance, en particulier l'âge (plus de 75 ans comparés aux patients de moins de 75 ans), tout en déterminant l'impact de cette non observance du point de vue de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Le choix de différencier la population de plus ou moins de 75 ans en objectif secondaire est motivé par le fait que les patients de plus de 75 ans sont des patients particuliers en matière de prise en charge. En effet, de par leur âge et leurs comorbidités (potentiels troubles cognitifs, entre autres), ils relèvent d'une prise en charge onco-gériatrique. Ce sont des patients souvent plus fragiles, plus poly-médicamentés que les patients plus jeunes. Il semble nécessaire de comprendre l'impact et les motifs de l'inobservance chez ses patients.

**OBSERVANCE DES THERAPIES ORALES  
ANTICANCEREUSES DANS UN CENTRE DE LUTTE  
CONTRE LE CANCER**

## 1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'observance à 3 mois des thérapies anticancéreuses par voie orale.

Les objectifs secondaires sont de :

- évaluer l'observance à 3 mois en fonction de l'âge des patients (moins de 75 ans *versus* 75 ans et plus),
- évaluer l'observance à 1 et 2 mois,
- évaluer la toxicité selon les critères CTCAE 4.03 (89), en fonction de l'observance,
- évaluer la réponse au traitement à 3 mois en fonction de l'observance,
- décrire les motifs de non observance.

## 2. Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique de soins courants, prospective, observationnelle, non randomisée, menée au Centre Georges-François Leclerc (CGFL) dont l'investigateur principal est le Dr Leïla Bengrine-Lefevre. La figure 2 représente le schéma simplifié de l'étude. Baptisée ObservAG, elle a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes, réuni le 17 novembre 2016 au centre hospitalier La Chartreuse à Dijon.

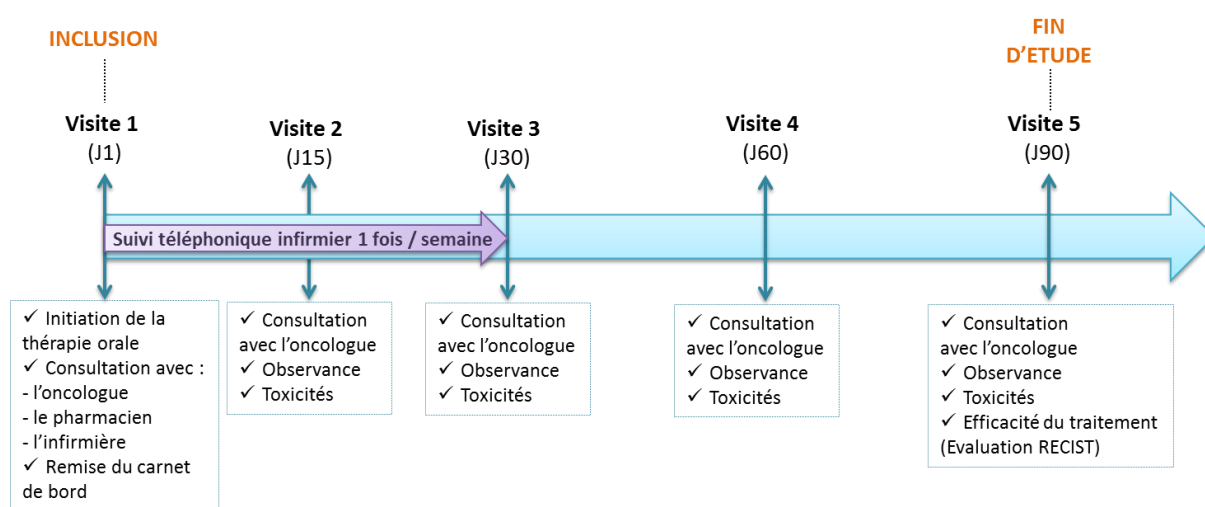


Figure 3 : Schéma simplifié de l'étude ObservAG

### a. Critères de jugements

Le critère de jugement principal, pour mesurer l'observance au traitement, a été évalué par le nombre d'unité de traitement prises par rapport à la quantité prescrite. Il reposait sur le comptage des comprimés, gélules, ou capsules pris par les patients à l'aide des boîtes, plaquettes ou flacons de médicaments (vides ou non) ramenés par les patients à chaque consultation ainsi que les carnets de suivis des prises de médicaments remplis par les patients,

remis lors des consultations par les pharmaciens ou internes en pharmacie. En cas de discordance, la valeur véritable était retenue suite à l'interrogatoire du patient.

Un patient est considéré comme observant s'il a reçu au moins 80% de la dose initialement prescrite.

Concernant les critères de jugement secondaire :

- La toxicité du traitement a été évaluée et gradée, à chaque consultation médicale, selon la classification NCI-CTCAE V4.03. La toxicité sera évaluée chez les patients observants et chez les non observants.
- Les motifs de non observance ont été répertoriés lors des consultations par l'interrogatoire du patient, suite au comptage des unités de traitement prises et à la consultation du carnet.

#### b. Population

Les patients porteurs d'un cancer, traités par thérapie par voie orale (thérapie ciblée ou chimiothérapie) à l'exclusion de l'hormonothérapie en monothérapie, ont été inclus.

#### **Critères d'inclusion :**

- Age > 18 ans
- Cancer prouvé histologiquement.
- Patient recevant une première prescription de thérapie anticancéreuse par voie orale (thérapie ciblée ou chimiothérapie), hors hormonothérapie
- Maladie mesurable ou évaluable par imagerie
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale
- Patient ayant été informé de l'étude
- Non opposition du patient

### **Critères d'exclusion :**

- Contre-indication à un traitement oral
- Refus du patient
- Patient sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice
- Maladie psychiatrique et/ou état du patient compromettant la compréhension de l'information ou la réalisation de l'étude.

#### c. Procédure d'inclusion

Suite à leur identification et à la décision de traitement prise lors des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), les patients sont pris en charge par le pôle de thérapie orale. Ils bénéficient d'une prescription de thérapie anticancéreuse par voie orale lors d'une consultation médicale, correspondant à la visite 1 de l'étude. Ils sont donc inclus lors de la consultation de primo-prescription. Après vérification des critères d'éligibilité, chaque patient est informé de l'étude par le médecin investigateur.

#### Le médecin investigateur :

- présente l'étude au patient et répond à ses interrogations le cas échéant
- lui remet la note d'information
- vérifie les critères d'inclusion et de non inclusion
- recueille la non-opposition du patient

#### Suite à l'inclusion, le pharmacien :

- rencontre le patient, évalue la compréhension et s'assure de son adhésion
- lui remet un carnet patient [Annexe 3]. Il permet de suivre son observance. Ce carnet permet également au patient de noter les raisons éventuelles qui seraient liées à des sauts de prises de traitements et de recueillir les effets secondaires.



d. Procédure en soin courant et paramètres recueillis à chaque visite

Le suivi clinique, biologique et radiologique des patients se fait selon les schémas habituels de traitement et de surveillance. Selon les recommandations, la prise en charge au centre Georges-François Leclerc des patients avec une thérapie orale se déroule de la façon suivante (cf. schéma simplifié de l'étude). Aucune modification de la prise en charge classique n'est apportée, aucune visite ou procédure n'est ajoutée.

### **Consultation pluridisciplinaire initiale, Visite V1**

Elle est effectuée par un trio médecin, pharmacien, infirmière.

Chaque intervenant est vu successivement de manière individuelle.

- Le médecin, après évaluation clinique et biologique, prescrit la thérapie orale, choisie suite à la décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il explique les modalités de la prise du traitement lors de la rédaction de l'ordonnance. Il prescrit le bilan en vue de la prochaine consultation.
- Le pharmacien vérifie l'absence d'interactions médicamenteuses avec le traitement habituel du patient. Il explique les principales toxicités du traitement, comment les gérer, l'intérêt des co-médications. Il clarifie les modalités de prise du traitement (notamment les moments de prise, pendant ou à distance des repas ...). Il remet au patient une fiche conseil sur le médicament concerné. Enfin, il transmet au pharmacien d'officine l'ordonnance, ainsi qu'une fiche destinée aux professionnels de santé, pour les traitements disponibles en ville.
- L'infirmière explique les consultations téléphoniques et rappelle les règles d'hygiène de vie et hygiéno-diététiques pour prévenir les principaux effets indésirables.

Les paramètres recueillis lors de cette visite sont les suivants :

- données cliniques, démographiques : âge, sexe, poids, tension artérielle, symptômes associés à la maladie

- données relatives à la situation familiale : enfants à charge, vit en couple, présence d'un aidant principal au domicile
  
- données médicales :
  - Performance Status (OMS), [Annexe 4]
  - score de gériatrie G8 [Annexe 5], réalisation d'une évaluation oncogériatrique
  - données d'autonomie (aidants/aides à domicile)
  - statut de la maladie cancéreuse (localisation, stade, type histologique)
  - comorbidités
  - nombre de lignes de traitement antérieur
  - nombre de traitements concomitants
  
- données biologiques :
  - NFS
  - Ionogramme
  - Urémie
  - Créatininémie
  - Bilan hépatique
  - TSH (si disponible)
  - CRP
  - Albumine
  - Marqueurs tumoraux (si disponibles)
  
- données sur le traitement instauré :
  - molécule
  - posologie : dose, rythme d'administration
  - les interactions éventuelles avec le traitement habituel du patient
  - le nombre de prises jusqu'à la prochaine consultation

## **Suivi téléphonique infirmier**

Le suivi téléphonique effectué par une infirmière est réalisé une fois par semaine entre les deux premières consultations avec l'oncologue soit :

- si la visite 2 à lieu, un suivi téléphonique est effectué entre la visite 1 et la visite 2 (15 jours puis arrêt)
- si la visite 2 n'a pas lieu, un suivi téléphonique est effectué entre la visite 1 et la visite 3 (1 mois puis arrêt)

Le paramètre recueilli pour le suivi téléphonique est la notion d'une modification ou non du traitement à son issue.

## **Visites de suivi V2, V3 et V4**

Ces visites ont lieu en général deux semaines (V2), un mois (V3) ou deux mois (V4) après le début du traitement avec l'oncologue qui réalise un examen clinique, relève les toxicités éventuelles. Ces délais peuvent varier en fonction des schémas thérapeutiques (par exemple, pour la capécitabine prise deux semaines sur trois, les patients sont revus toutes les trois semaines). L'interne en pharmacie vérifie l'observance du traitement. Les visites V2 et V4 sont réalisées à la discrétion de l'investigateur, et peuvent selon la pratique de chacun d'entre eux, ne pas être réalisées.

Les données recueillies lors de ces visites sont les suivantes :

- données cliniques: poids, tension artérielle, symptômes associés à la maladie
- données biologiques :
  - NFS
  - Ionogramme
  - Urémie
  - Créatininémie
  - Bilan hépatique
  - TSH (si disponible)
  - CRP

- Albumine
  - Marqueurs tumoraux (si disponibles)
- données sur le traitement :
- adaptations éventuelles du traitement, modification de posologie (dose, rythme d'administration, augmentation ou diminution), voire arrêt du traitement
  - le nombre de prises jusqu'à la prochaine consultation
- données sur l'observance :
- nombre de prises de médicaments administrées en fonction des données du carnet de bord, et en fonction des conditionnements retournés
  - calcul de l'observance entre deux visites
- effets indésirables survenus et leurs grades selon la classification NCI CTCAE V4.03
- données biologiques :
- NFS
  - Ionogramme
  - Urémie
  - Créatininémie
  - Bilan hépatique
  - TSH (si disponible)
  - CRP
  - Albumine
  - Marqueurs tumoraux (si disponibles)

## Visite de fin de suivi V5

Cette visite a lieu 3 mois après le début du traitement avec l'oncologue qui réalise un examen clinique, relève les toxicités éventuelles. Un scanner d'évaluation est également réalisé afin d'évaluer la réponse au traitement. L'interne en pharmacie vérifie l'observance du traitement.

Sont recueillies les mêmes données qu'aux consultations de suivi V2, V3 et V4 ainsi que les résultats de l'évaluation tumorale morphologique par scanner selon les critères RECIST 1.1.

### e. Analyse des paramètres

Les données recueillies sont colligées dans une base informatisée Clinsight<sup>®</sup>. Les analyses sont effectuées sur les patients avec données complètes concernant l'observance. Les variables quantitatives sont décrites par leur moyenne avec écart type et leur médiane avec étendues. Les groupes observant et non observant sont comparés sur ces variables à l'aide du test de Student. Les variables qualitatives sont décrites par des fréquences ou pourcentages et comparées entre les 2 groupes par des tests du Chi2 ou de Fisher.

L'observance est calculée en fonction du nombre de prises réellement administrées par rapport au nombre de prises théoriques, c'est-à-dire prescrites pendant la durée du suivi. L'observance globale, l'observance recueillie à chaque visite et l'observance en fonction de l'âge et du type de thérapie orale sont décrites avec leur intervalle de confiance à 95%. Les taux d'observance sont comparés entre deux groupes à l'aide du test de Student. Le seuil de significativité est choisi à 5%, les tests sont effectués en bilatéral au risque de première espèce de 5%. Les analyses sont réalisées sous R<sup>®</sup> 3.1.1.

### 3. Résultats

Les données présentées dans ce travail ont été recueillies du 28 novembre 2016 au 23 mai 2017.

a. Caractéristiques de la population étudiée :

#### Caractéristiques épidémiologiques :

Cent-neuf patients ont été inclus (28 hommes et 81 femmes), dont l'âge moyen était de 63,4 ans (écart-type 14,49 ans). L'âge médian était 64 ans, avec des extrêmes de 25 à 91 ans. Vingt-six patients étaient âgés de plus de 75 ans, et quatre-vingt-trois de moins de 75 ans. L'ensemble des patients présentaient une tumeur solide. Les types de pathologie et leur répartition sont détaillés dans la figure 4 ci-dessous :

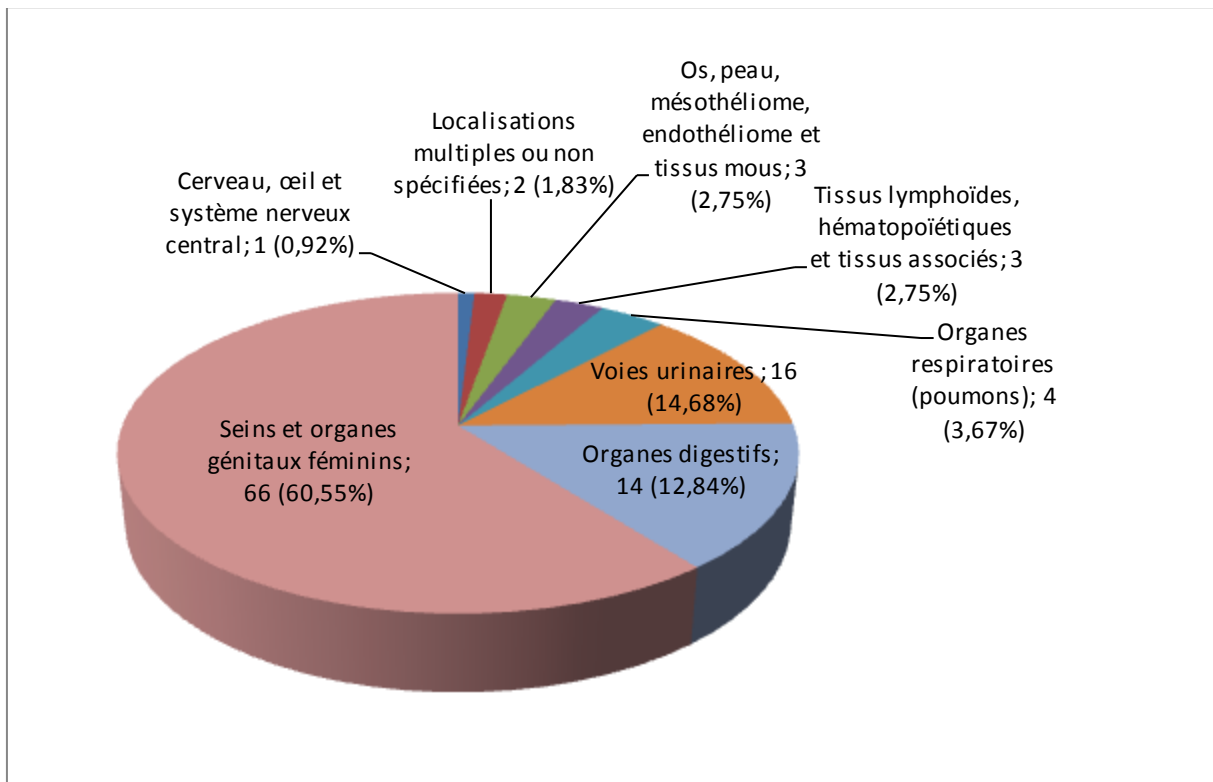


Figure 4 : Répartition des aires pathologiques

Parmi les 66 patientes traitées pour un cancer du sein ou des organes génitaux féminins, 52 patientes étaient atteintes d'un cancer du sein, 9 de l'ovaire, 4 de l'utérus. Pour l'une d'entre elles, le primitif était inconnu.

Les 16 cancers des voies urinaires étaient des cancers rénaux.

Parmi les 14 cancers digestifs, 4 d'entre eux étaient des cancers du pancréas, 3 du foie, 2 du rectum, 2 du colon, 2 de l'estomac, 1 de l'anus.

Les 3 patients traités pour un cancer des tissus lymphoïdes étaient atteints de cancers du thymus.

Enfin, pour les deux localisations multiples ou non spécifiées, il s'agissait de 2 primitifs inconnus.

Le statut métastatique a été recensé pour 95 patients (tableau V ; dans 14 cas, la donnée n'a pas pu être obtenue via le dossier patient).

**Tableau V : Statut métastatique**

<b>Statut métastatique</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Non métastatique (M0)</b>	15	15,79
<b>Métastatique (M1)</b>	66	69,47
<b>Inconnu (Mx)</b>	14	14,74

**Tableau VI : Nombre de lignes de traitement antérieur**

<b>Lignes de traitement antérieur</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>	<b>Pourcentage cumulé</b>
<b>Aucune</b>	12	11,21	11,21
<b>1</b>	20	18,69	29,91
<b>2</b>	23	21,50	51,40
<b>3</b>	23	21,50	72,90
<b>4</b>	7	6,54	79,44
<b>5</b>	4	3,74	83,18
<b>6</b>	10	9,35	92,52
<b>7</b>	3	2,80	95,33
<b>8</b>	2	1,87	97,20
<b>9</b>	2	1,87	99,07
<b>10</b>	1	0,93	100,00

Pour deux patients, le nombre de lignes de traitement antérieur (tableau VI) n'a pas pu être retrouvé dans le dossier patient. Ainsi, une majorité de patients était naïve de traitement ou n'avait pas bénéficié de plus de deux lignes de traitement antérieur.



**Tableau VII : Performance Status OMS**

PS OMS	Nombre de patients âgés de moins de 75 ans (pourcentage)	Nombre de patients âgés de 75 ans et plus (pourcentage)	Total (pourcentage)
0	39 (50,00)	9 (36,00)	48 (46,60)
1	29 (37,18)	10 (40,00)	39 (37,86)
2	9 (11,54)	6 (24,00)	15 (14,56)
3	1 (1,28)	0 (0,00)	1 (0,97)
Total	78	25	103

La plupart des patients (84,46%) présentaient un état général pas ou peu altéré (PS OMS 0 et 1). Cette donnée est manquante dans 6 cas. Aucun patient inclus ne présentait de statut OMS 4.

**Tableau VIII : Patients vivants seuls à leur domicile**

Vit seul	Nombre de patients âgés de moins de 75 ans (pourcentage)	Nombre de patients âgés de 75 ans et plus (pourcentage)	Total (pourcentage)
Non	43 (74,14)	17 (65,38)	60 (71,43)
Oui	15 (25,86)	9 (34,62)	24 (28,57)
Total	58 (69,05)	26 (30,95)	84 (100)

Dans 25 cas, cette donnée était manquante.

**Tableau IX : Enfant(s) à charge**

Enfant(s) à charge	Nombre de patients âgés de moins de 75 ans (pourcentage)	Nombre de patients âgés de 75 ans et plus (pourcentage)	Total (pourcentage)
<b>Non</b>	47 (85,45)	25 (96,15)	72 (88,89)
<b>Oui</b>	8 (14,55)	1 (3,85)	9 (11,11)
<b>Total</b>	55 (67,90)	26 (32,10)	81 (100)

Dans 28 cas, cette donnée était manquante.

La majorité des patients ne vivait donc pas seul à domicile (71,43% d'entre eux), et n'avait pas d'enfants à charge (88,89%).

Enfin, la principale pathologie retrouvée dans leurs antécédents médicaux était l'HTA (37,61%, tableau X). 52 patients présentaient au moins une comorbidité.

**Tableau X : Nature des comorbidités et répartition**

Comorbidité	Fréquence	Pourcentage
<b>HTA</b>	41	37,61
<b>Diabète type II</b>	7	6,42
<b>Troubles du rythme</b>	3	2,75
<b>Insuffisance rénale</b>	2	1,83
<b>Insuffisance cardiaque</b>	2	1,83
<b>Insuffisance respiratoire</b>	1	0,92
<b>BPCO</b>	1	0,92

## **Caractéristiques des patients âgés de 75 ans et plus**

Parmi les 26 patients âgés de 75 ans ou plus, 10 d'entre eux bénéficiaient d'un aidant à domicile, 10 n'en bénéficiaient pas ; ce paramètre est manquant pour 6 patients.

Les aidants sont majoritairement un membre de la famille (conjoint, enfant ...), dans 8 cas sur 10, médical dans un cas sur 10 (infirmière à domicile). Un patient bénéficiait d'un aidant à domicile médical et familial.

Le score G8 a été calculé pour 24 des 26 patients relevant de l'oncogériatrie : 18 (75%) ont présenté un score inférieur ou égal à 14, tandis que 6 (25%) ont un score supérieur à 14.

Enfin, pour 19 patients âgés de 75 ans et plus, aucune consultation d'oncogériatrie n'a été réalisée avant l'instauration du traitement anticancéreux par voie orale ; cette consultation a été réalisée dans 2 cas (5 données manquantes) ; 9,52% de ces patients ont donc bénéficié de cette consultation, contre 90,48% chez qui elle n'a pas eu lieu.

## Caractéristiques des traitements prescrits

Tableau XI : Thérapies orales prescrites

Thérapie(s) orale(s) prescrite(s)	Fréquence	Pourcentage
Everolimus (AFINITOR®)	21	19,27
Palbociclib (IBRANCE®)	20	18,35
Capecitabine (XELODA®)	18	16,51
Sunitinib (SUTENT®)	8	7,34
Olaparib (LYNPARZA®)	7	6,42
Pazopanib (VOTRIENT®)	6	5,50
Regorafenib (STIVARGA®)	5	4,59
Cyclophosphamide (ENDOXAN®)	4	3,67
Lapatinib (TYVERB®)	4	3,67
Cabozantinib (CABOMETYX®)	3	2,75
Etoposide (CELLTOP®)	3	1,83
Afatinib (GIOTRIF®)	2	1,83
Sorafenib (NEXAVAR®)	2	1,83
Axitinib (INLYTA)	1	0,92
Ceritinib (ZYKADIA®)	1	0,92
Imatinib (GLIVEC®)	1	0,92
Melphalan (ALKERAN®)	1	0,92
RUXOLITINIB (JAKAVI®)	1	0,92
Tramétinib (MEKINIST®) + Drabafénib(TAFINLAR®)	1	0,92

Les trois thérapies les plus prescrites étaient l'évérolimus (AFINITOR®), le palbociclib (IBRANCE®) et la capécitabine (XELODA®). Dans un seul cas, une bithérapie (tramétinib + dabrafénib) était prescrite. Plus largement, on comptait 83 patients (76.15%) traités par ITK et 26 patients (23.85%) par thérapie cytotoxique. Le nombre médian de prise

par jour, dont la répartition est détaillée dans le tableau XII, était d'une prise par jour. En majorité, les patients prenaient leur traitement en continu (49,54%), ou trois semaines sur quatre (25,69%) (tableau XIII).

**Tableau XII : Nombre de prises par jour**

Nombre de prises par jour	Fréquence	Pourcentage
1	82	75,23
2	27	24,77

**Tableau XIII : Rythme d'administration du traitement**

Rythme d'administration du traitement	Fréquence	Pourcentage
Tous les jours (en continu)	54	49,54
Trois semaines sur quatre	28	25,69
Deux semaines sur trois	17	15,60
Quatre semaines sur six	7	6,42
Deux semaines sur quatre	2	1,83
Cinq jours toutes les quatre semaines	1	0,92

Le nombre de médicaments pris par le patient au moment de l'inclusion (qui fait partie des critères du score G8 d'oncogériatrie) a été relevé pour l'ensemble des patients : 49 d'entre eux en prenaient plus de 3 (44,95%), tandis que 60 en prenaient entre 0 et 3 (55,05%).

Ces comédications ont entraîné une interaction avec la thérapie orale anticancéreuse pour 9 patients (8,26%) (pas de différence significative entre les sujets de plus ou moins de 75 ans,  $p=0.21$ ). Ces interactions ont entraîné une correction dans 5 cas sur 9, 4 fois par une adaptation du traitement habituel, et une seule fois par adaptation de la thérapie anticancéreuse.

**Tableau XIV : Interaction entre la thérapie orale et le traitement habituel du patient**

Interaction entre la thérapie orale et le traitement habituel du patient	Nombre de patients < 75 ans (pourcentage) (pourcentage dans la classe d'âge)	Nombre de patients ≥ 75 ans (pourcentage) (pourcentage dans la classe d'âge)	Total (pourcentage)
<b>Non</b>	78 (71,56) (93,98)	22 (20,18) (84,62)	100 (91,74)
<b>Oui</b>	5 (4,59) (6,02)	4 (3,67) (15,38)	9 (8,26)
<b>Total</b>	83 (76,15)	26 (23,85)	109 (100,00)

### Statut du suivi des patients

Lors de l'extraction des données, 33 patients avaient terminé le suivi à 3 mois, 46 patients étaient encore en cours de suivi, 30 ont été sortis prématurément de l'étude :

- 4 patients sont décédés avant la fin de l'étude,
- 3 patients ne voulaient plus participer à l'étude
- 2 patients poursuivaient leur suivi oncologique dans un autre centre, ne permettant donc pas de continuer à les suivre dans l'étude
- 1 patient a été admis en SSR, ne permettant donc pas d'évaluer son observance
- 20 patients ont quitté l'étude suite à une décision médicale
  - 6 pour progression de la maladie et/ou changement de ligne de traitement
  - 12 pour toxicité du traitement
  - 2 patients n'ont finalement pas débuté le traitement suite à une consultation avec le cardiologue, et à un passage en soins palliatifs

## b. Observance

L'observance globale totale moyenne est de 97,34%. Elle est calculée chez 92 patients au stade le plus avancé de leur suivi, elle n'est pas calculée sur les 109 patients car certains patients n'avaient pas atteint la première visite de suivi ; c'est la moyenne de l'observance par rapport au nombre d'unité de prises théorique au stade le plus avancé du suivi. Son écart-type est de 6,99%. La plus petite observance constatée est de 62,30%, la plus élevée de 100% (l'observance médiane est à 100%). Elle n'est pas significativement différente entre les patients âgés de moins ou de plus de 75 ans ( $p= 0,30$ ) d'après les données du tableau XV.

**Tableau XV : Observance totale et en fonction de l'âge**

Age	Nombre de patients	Variable	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
<b>Moins de 75 ans</b>	71	Observance (%)	97,75	5,84	100,00	68,29	100,00
		Nb de visite	2,22	1,01	2,00	1,00	4,00
<b>75 ans et plus</b>	21	Observance (%)	95,94	10,03	100,00	62,30	100,00
		Nb de visite	2,33	1,02	2,00	1,00	4,00
<b>Total</b>	92	Observance (%)	97,34	6,99	100,00	62,30	100,00
		Nb de visite	2,25	1,01	2,00	1,00	4,00

En moyenne, l'observance a donc été évaluée sur plus de 2 visites par patient. Les intervalles de confiance à 95% pour chaque moyenne d'observance sont les suivants :

- [96,37 ; 99,13] % pour les moins de 75 ans
- [91,38 ; 100,5] % pour les 75 ans et plus
- [95,89 ; 98,78] % pour la population globale.

Les taux d'observance rapportés à chaque visite et les motifs d'inobservance pour les patients ayant manqué des prises sont détaillés dans le tableau XVI.

A V2 l'observance moyenne était de 94,62% (calculée sur 46 patients, IC à 95% [91,31 ; 97,93] %). 34 patients avaient alors 100% d'observance, trois ont été considérés comme inobservants (patients 013, 042, 059) avec 33,33%, 42,77% et 52,63% de prises de médicament réalisées.

A V3, l'observance moyenne était de 99,01% (avec ou sans visite V2, IC à 95% [97,87 ; 100,15] %) sur 77 patients. 67 d'entre eux avaient 100% d'observance. L'observance minimale était de 57,49% (patient 010, seul patient considéré comme inobservant) sur les prises à réaliser depuis la visite d'inclusion. Les taux d'observance des patients inobservants à V2 sont de 100% pour les patients 013 et 042, 97,22% pour le patient 059.

A V4, l'observance moyenne était de 97,31% (IC à 95% [94,42 ; 100,20] %, sur 42 patients). 35 d'entre eux avaient 100% d'observance et un seul a été considéré comme inobservant, avec 17,86% de prises de médicament réalisées depuis la V3. Il s'agit du patient 055, observant à 100% à V2 et V3, dont l'inobservance est due à un refus de prise pour toxicité.

Enfin, à V5, l'observance moyenne était de 97,76% (IC à 95% [95,85 ; 99,66] %, sur 42 patients). 35 d'entre eux avaient une observance de 100%, la plus basse étant de 53,06% depuis la V4. Il s'agit du patient 035, observant à 100% à V3, et à 95,24% à V4, dont l'inobservance à V5 est due à un refus de prise pour toxicité.

Dans quatre cas, il a été retrouvé une discordance entre le taux d'observance rapporté par le carnet du patient et par le comptage des unités de prise, sur un total de 207 visites. Dans deux cas, nous avons retenu la donnée rapportée par le carnet, dans deux autres celle du comptage.



**Tableau XVI : Taux d'observance par visite et motifs d'inobservance des patients ayant manqué des prises de médicament**

[En rouge : patients de plus de 75 ans. En gras : patients inobservants <80% ]

Numéro d'identification du patient	Taux d'observance en %				Globale en % (nb prises administrées/nb prises théorique)	Motifs d'inobservance
	V2	V3	V4	V5		
001	100,00	100,00		94,12	96,55	Oubli de prise
<b>010 (bithérapie trametinib et dabrafenib)</b>		57,49 (93,94 et 48,51)	98,00 (96,67 et 98,33)	100,00	<b>78,55</b>	Oubli de prise 2 fois + Mauvaise compréhension du schéma de prise
<b>013</b>	33,33	100,00		100,00	<b>77,78</b>	Mauvaise compréhension du schéma de prise
027	100,00	92,86	92,86	100,00	96,43	Oubli de prise
033	100,00	100,00		98,81	99,31	Oubli de prise
<b>035</b>		100,00	95,24	53,06	<b>73,63</b>	Oubli de prise + Refus de prise pour toxicité
041	88,89		96,15		92,45	Oubli de prise + Démarrage tardif du traitement
<b>042</b>	42,77	100,00			<b>68,29</b>	Mauvaise compréhension du schéma de prise
045	80,00				80,00	Mauvaise compréhension du schéma de prise
049	52,63	97,22	100,00	96,67	91,65	Oubli de prise 3 fois + Refus de prise pour toxicité
050	95,24	100,00			99,22	Démarrage tardif du traitement
051	100,00	90,48			94,74	Refus de prise pour toxicité

053		100,00		95,24	96,83	Renouvellement tardif
054		97,96			94,33	Oubli de prise 3 fois + Refus de prise pour toxicité
<b>055</b>	100,00	100,00	17,86		<b>62,30</b>	Refus de prise pour toxicité
057	88,89				88,89	Oubli de prise
060		100,00	100,00	96,43	98,81	Oubli de prise
063	97,06			100,00	99,08	Oubli de prise
070	100,00	100,00	100,00	71,43	94,15	Refus de prise pour toxicité
073	92,86	100,00			96,43	Oubli de prise
082		100,00	96,43		98,18	Oubli de prise
<b>083</b>	85,71				85,71	Démarrage tardif du traitement
<b>086</b>		97,44		100,00	98,95	Démarrage tardif du traitement
089		97,06	100,00		98,81	Démarrage tardif du traitement
092		96,97	100,00		97,96	Démarrage tardif du traitement + Oubli de prise
105	95,24	96,43			95,92	Refus de prise pour toxicité + Oubli de prise

Si l'on se base sur l'observance globale, 5 patients au total ont pu être considérés comme inobservants (moins de 80% de prises administrées), soit 5,43% des 92 patients s'étant rendus au moins à une visite de suivi. En se basant sur le nombre de prises exact, ils étaient 4 (résultats d'observance en gras). Deux patients de plus de 75 ans étaient inobservants.

L'observance en fonction du type de thérapie orale prescrite (ITK ou cytotoxique) a été évaluée ; elle n'est pas significativement différente entre les deux groupes ( $p = 0.54$ ).

**Tableau XVII : Observance en fonction du type de thérapie orale**

Type de thérapie orale	Nombre de patients	Libellé	Moyenne	Ecart-type
Cytotoxique	20	Observance (%)	96,49	8,33
		Nb de visites	2,23	1,01
ITK	72	Observance (%)	97,85	6,62
		Nb de visites	2,26	1,00

c. Motifs d'inobservance

**Tableau XVIII : Motifs d'inobservance**

Motifs d'inobservance	Nombre	Pourcentage
Oubli de prise	20	53%
Refus pour cause de toxicité	7	18%
Mauvaise compréhension du schéma posologique	4	11%
Traitement démarré en retard	6	16%
Renouvellement tardif	1	3%
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>

Parmi les 26 patients qui ont manqué des prises de leur thérapie orale, 7 d'entre eux l'ont fait pour plusieurs motifs, sur une ou plusieurs visites, ce qui explique le total de 38 motifs d'inobservance recueillis au total, dans le tableau XVIII. Les cas de mauvaise compréhension du schéma concernent des patients qui n'ont pris qu'un seul comprimé ou une seule gélule au lieu de 2 ou 3 à chaque prise, sauf pour un patient qui n'a pas respecté le schéma de prise discontinu de son médicament. Les oublis de prises étaient ponctuels, de 1 à 2 journées et dans un seul cas de 3 journées consécutives. Le retard de renouvellement a entraîné 1 jour de prise manquée et les démarrages du traitement en retard ont duré de 1 à 4 jours.

Les refus de prise pour toxicité concernaient les patients 035, 049 (cumulé dans ce cas avec des oublis et une mauvaise compréhension du schéma), 051, 054, 055, 070 et 105. Dans le tableau XVI, cela correspond respectivement à des valeurs d'observance entre deux visites de 53,06%, 52,63%, 90,48%, 97,96%, 17,86%, 71,43% et 95,24%. Ce motif d'inobservance entraîne donc un plus grand pourcentage de prises manquées que les autres. Dans 3 cas, le traitement a été poursuivi, il a été arrêté une fois au terme des trois mois de suivi. 3 arrêts ont fait sortir le patient prématurément de l'étude.

Chez les 5 patients inobservants (<80%), les motifs recueillis étaient le refus de prise pour toxicité chez 2 patients, la mauvaise compréhension du schéma de prise chez 3 autres patients. L'oubli de prise s'est cumulé chez 3 de ces patients.

**Tableau XIX : Caractéristiques des patients ayant manqué des prises de thérapie orale**

Patient	Localisation cancer	Molécule prescrite	Lignes de traitement antérieur	Traitements concomitants	Vit seul	PS OMS	Nombre de prises par jour	Schéma discontinu	Au moins une comorbidité
001	Rein	Cabozantinib	3	> 3	Non connu	1	1	Non	Oui
010	Peau	Trametinib + Dabrafenib	2	≤ 3	Non	0	2	Non	Non
013	Sein	Capecitabine	1	≤ 3	Non connu	0	2	Oui	Oui
027	Sein	Capecitabine	3	≤ 3	Non connu	0	2	Oui	Non
033	Ovaire	Olaparib	3	≤ 3	Non connu	1	2	Non	Non
035	Sein	Palbociclib	4	≤ 3	Non	0	1	Oui	Oui
041	Rein	Sunitinib	1	> 3	Non	1	1	Oui	Oui
042	Sein	Capecitabine	3	> 3	Oui	1	2	Oui	Non
045	Rectum	Regorafenib	3	> 3	Oui	1	1	Oui	Oui
049	Inconnu	Olaparib	3	> 3	Non	0	2	Non	Oui
050	Sein	Everolimus	1	≤ 3	Non	0	1	Non	Oui
051	Rein	Pazopanib	0	> 3	Non	1	1	Non	Non
053	Sein	Palbociclib	9	≤ 3	Non	0	1	Oui	Oui
054	Ovaire	Olaparib	2	> 3	Oui	0	2	Non	Non
055	Sein	Everolimus	2	≤ 3	Oui	0	1	Non	Oui
057	Foie	Regorafenib	2	≤ 3	Oui	1	1	Oui	Non
060	Sein	Capecitabine	3	≤ 3	Non	2	2	Oui	Non
063	Pancréas	Olaparib	2	> 3	Oui	2	2	Non	Oui

<b>070</b>	Estomac	Capecitabine	0	> 3	Non	0	2	oui	Oui
<b>073</b>	Péritoine	Cyclophosphamide	4	> 3	Non	0	1	Non	Oui
<b>082</b>	Sein	Everolimus	3	≤ 3	Non	Non connu	1	oui	Non
<b>083</b>	Rein	Cabozantinib	3	> 3	Oui	2	1	Non	Oui
<b>086</b>	Rein	Pazopanib	1	> 3	Non	Non connu	1	Non	Oui
<b>089</b>	Poumon	Everolimus	3	≤ 3	Non	0	1	Non	Non
<b>092</b>	Ovaire	Cyclophosphamide	6	> 3	Non	2	1	Non	Oui
<b>105</b>	Rein	Sunitinib	1	≤ 3	Oui	0	1	Oui	Non

**Tableau XX : Caractéristiques de patients âgés de 75 ans et plus ayant manqué des prises de thérapie orale**

Patient	Score G8	Consultation d'oncogériatrie	Aidant
035	≤ 14	Non	Non connu
055	≤ 14	Oui	Non
083	≤ 14	Non	Non
086	≤ 14	Non	oui

La comparaison entre patients observants et inobservants (moins de 80% de prises administrées, seulement 5 patients) ne retrouve pas de différences significatives en fonction :

- de la thérapie orale prescrite (p=0,58)
- de la localisation du cancer (p=0,38)
- de la ligne de traitement, en regroupant les patients ayant 4 lignes de traitement antérieur et plus (p=0,81)
- du nombre de traitements concomitants (p=1)
- du fait de vivre seul ou pas à domicile (p=0,17)
- du PS OMS (p=0,53)
- du nombre de prises par jour (p=0,087)
- du schéma posologique continu ou discontinu (p=1)
- de l'existence de comorbidités (p=0,65)

Entre les patients observants et inobservants âgés de plus de 75 ans (respectivement 18 et 2), il n'y a pas non plus de différence significative en fonction du G8 (p=1), la réalisation ou non d'une consultation d'oncogériatrie (p=0,095) ou de la présence ou absence d'un aidant à domicile (p=1).

Les caractéristiques des patients ayant manqué des prises ont également été comparées à celle de la population observante à 100%. Une différence significative est retrouvée entre les deux populations en fonction de la thérapie orale prescrite (p=0.042). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes en fonction :

- de la localisation du cancer (p=0,70)
- de la ligne de traitement, en regroupant les patients ayant 4 lignes de traitement antérieur et plus (p=0,12)

- du nombre de traitements concomitants (p=1)
- du fait de vivre seul ou pas à domicile (p=0,39)
- du PS OMS (p=0,33)
- du nombre de prises par jour (p=0,057)
- du schéma posologique continu ou discontinu (p=0,82)
- de l'existence de comorbidités (p=0,16)

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, les résultats des tests sont les mêmes que pour la population observante *versus* inobservante.

#### d. Toxicités

66 patients ont présenté au moins un effet indésirable pendant leur suivi, soit 71,7% des patients revus au moins à une consultation de suivi. 26 patients n'ont pas présenté d'effet indésirable. 281 effets indésirables ont été répertoriés. Parmi les 5 patients inobservants, 4 ont présenté au moins un effet indésirable. Chez les 26 patients ayant manqués au moins une prise, 15 ont présenté au moins un effet indésirable.

La moyenne d'effets indésirables par patient était de 3,05 (écart-type = 3,06), la médiane de 2. Un même effet indésirable a pu être répertorié plusieurs fois chez un même patient, si celui-ci s'est répété plusieurs fois entre les consultations de suivis ; le minimum d'effet indésirable rencontré par patient est donc de 0, le maximum de 13. Le tableau XXI détaille la répartition des effets indésirables en fonction de leur grade.

Aucune différence significative n'a été observée entre les proportions de patients observants et inobservants ayant présenté au moins un effet indésirable *versus* ceux n'ayant pas présenté d'effet indésirable (p=1), ni entre les observants à 100% et les patients ayant manqué des prises de traitement (p=0,08).

Aucune différence significative n'a été observée dans la répartition des grades de toxicités entre observants et inobservants (p=0,57), ni entre les observants à 100% et les patients ayant manqué des prises de traitement (p=0,68).



Il n'a pas été noté de différence significative entre la moyenne d'effets indésirables par patient entre la population observante et inobservante ( $p=0,39$ ), ni entre la population observante à 100% et celle ayant manqué des prises de traitement ( $p=0,76$ ).

Ces moyennes sont décrites dans les tableaux XXII et XXIII.

**Tableau XXI : Répartition des effets indésirables relevés lors des visites de suivi**

Toxicité	Grade NCI-CTCAE v4.03				Total
	1	2	3	4	
Asthénie, fatigue	23	10	2	0	35
Nausées	21	4	1	0	26
Neutropénie	7	5	12	1	25
Diarrhées	21	3	1	0	25
Aphtes, mucite	16	4	1	0	21
Anorexie	13	2	2	0	17
Acné, éruption cutanée, érythème, prurit	14	3	0	0	17
Anémie	7	7	1	0	15
Syndrome mains pieds	6	5	1	0	12
Vomissements	4	2	1	1	8
Thrombopénie	1	4	2	0	7
Epistaxis	7	0	0	0	7
Hypertension	3	0	2	1	6
Céphalées	6	0	0	0	6
Perte de poids	6	0	0	0	6
Douleurs abdominales	3	2	0	0	5
Neuropathie périphérique	4	0	0	0	4
Dyspnée	2	1	0	1	4
Anomalie bilan hépatique	3	0	1	0	4
Constipation	3	0	0	0	3
Alopécie	2	1	0	0	3
Hyperkératose	3	0	0	0	3
Arthralgies	2	1	0	0	3
Infection	1	1	0	0	2
Affection oculaire, vision trouble	2	0	0	0	2
Toux	2	0	0	0	2
Myalgies	2	0	0	0	2
Anomalie bilan lipidique	1	1	0	0	2
Hypothyroïdie	1	1	0	0	2
Dysgueusie	0	0	1	0	1
Dysphonie	1	0	0	0	1
Vertiges	1	0	0	0	1
OMI	1	0	0	0	1
Pneumopathie interstitielle	1	0	0	0	1
Encéphalopathie	0	0	0	1	1
Pigmentation cutanée	0	1	0	0	1
	190	58	28	5	281

**Tableau XXII : Effets indésirables chez les observants *versus* inobservants**

Population	Nombre de patients	Moyenne d'EI par patient	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
<b>Observants</b>	87	2,98	3,08	2	0	13
<b>Inobservants</b>	5	4,2	2,95	5	0	8
<b>Total</b>	92	3,05	3,06	2	0	13

**Tableau XXIII : Effets indésirables chez les observants à 100% *versus* patients ayant manqué des prises de thérapie orale**

Population	Nombre de patients	Moyenne d'EI par patient	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
<b>Observants à 100%</b>	66	3,02	2,83	2	0	12
<b>Patients ayant manqué des prises</b>	26	3,23	3,66	2	0	13
<b>Total</b>	92	3,05	3,06	2	0	13

e. Efficacité

L'étude étant encore en cours lors de la rédaction de ce travail, l'efficacité n'a pas encore été évaluée (et le sera à la fin de l'étude), car elle nécessite la comparaison des résultats de scanner avant et après les 3 mois de suivis. A titre indicatif, 72,7 % des patients arrivés au terme des trois mois de suivi poursuivaient leur thérapie orale. Parmi les patients inobservants, trois étaient arrivés au terme des trois mois de suivi et un poursuivait son traitement par la suite.

## 4. Discussion

### **Discussion de la méthode :**

L'originalité de cette étude est de ne pas se limiter à un médicament en particulier, ce qui permet de pouvoir comparer l'observance de patients traités avec des thérapies différentes (notamment les thérapies ciblées pour lesquelles les données d'observance sont peu documentées), pour des cancers différents, dans le cadre d'un même suivi. Nous avons choisi de quantifier l'observance par deux méthodes (carnet de suivi et comptage des unités de prise) qui impliquent le patient dans le recueil des données. Le biais principal est que le patient peut intentionnellement falsifier les données pour paraître plus observant, en remplissant dans son carnet de suivi de faux horaires de prises, en jetant ou détruisant des unités de prises non administrées, mais faussement comptées comme administrées puisqu'absentes des conditionnements lors du comptage.

Cependant, l'étude et son intérêt dans la détermination de facteurs d'inobservance, pour tenter à terme de les limiter et donc améliorer la prise en charge et l'efficacité des traitements prescrits, ont été présentés aux patients lors de leur inclusion. Nous avons donc bon espoir qu'ainsi, les patients aient été moins tentés de falsifier les données, conscients des implications que cela pourrait entraîner et qu'il ne s'agissait pas d'une simple surveillance, intrusive.

A l'instar des autres moyens de recueil d'observance, le fait de devoir remplir un carnet de suivi peut servir de rappel de prise au patient, et donc augmenter l'observance par rapport à un patient qui n'en dispose pas. Si tel est le cas, la remise d'un carnet à tous les patients en pratique courante représente un réel intérêt, pour un coût très limité.

Aussi, lorsqu'une inobservance liée à une mauvaise compréhension du schéma de prise a été détectée (par exemple, une unité de prise administrée au lieu de plusieurs à chaque prise), une action corrective a pu être appliquée. C'est un biais lié à la démarche prospective de l'étude qui augmente l'observance finale des patients, mais cela démontre également un deuxième intérêt du carnet de suivi en pratique courante.

## Discussion des résultats :

L'observance dans notre étude est très élevée avec une moyenne de 97,34%. Cela est supérieur à la plupart des résultats retrouvés dans la littérature concernant l'oncologie, tous types de thérapies orales confondus. Dans une méta analyse publiée par Greer *et al.* (8), les taux varient en effet de 46 à 100%. C'est également supérieur ou équivalent aux études menées dans le cancer du sein (hormonothérapies, capecitabine), les taux d'observance fluctuant de 46% (à 5 ans) à 98% (à 3 mois), avec des valeurs de 86,3% à 3 ans, 77% à 4,4 ans (8,11,12,72–74), dans le cancer de la prostate, avec 86,6% d'observance à un an, (9), ou dans le cancer du poumon (étoposide), avec 93.2% d'observance à 6 semaines (75).

Parmi les études employant des modes de recueil similaires à la nôtre, une étude utilisant également des carnets de suivi à remplir par le patient montre un pourcentage de patients observants de 91% pour la capecitabine après un premier cycle de traitement (2 semaines sur 3), sur un total 177 patients (cancer du sein ou digestif) (15). Waterhouse *et al.* compare chez 26 patients les taux d'observance du tamoxifène à 3 mois dans le cancer du sein (73), en utilisant 3 méthodes différentes : comptage des comprimés, pilulier électronique et questionnaire/carnet de suivi). Les taux sont respectivement de 92,1%, 85,4% et 97,9% : ce résultat est très proche du notre, bien que concernant peu de patients ainsi qu'une classe thérapeutique exclue de notre étude. Il pose la question de la surestimation des données rapportées par le patient par rapport aux méthodes électronique ou au comptage des unités de prise. Dans notre étude, seulement quatre cas de discordance ont été relevés entre le comptage et les données du carnet de suivi, ce qui peut nous rassurer sur la fiabilité des informations rapportées par les patients.

Dans une étude de phase I menée par Mayer *et al.* (90), l'observance est également très élevée (98% avec le gefitinib et 99% avec la capecitabine). Cependant cette étude ne concerne que 12 patients ayant rempli un carnet de suivi, avec un biais de sélection puisqu'il s'agit d'une étude de phase I.

Le taux d'observance très élevé retrouvé dans notre étude peut avoir plusieurs origines : les patients sont traités pour une pathologie grave (métastatique dans 69,5% des cas) pour laquelle ils ont déjà été sensibilisés et traités auparavant (il s'agissait d'une première ligne de traitement pour seulement 11,2% des patients). Le suivi renforcé mis en place (consultation

pluridisciplinaire de primoprescription, entretiens téléphoniques avec les infirmiers) permet aux patients d'être mieux encadrés ; ils sont bien informés sur la conduite à tenir lors de l'apparition d'un effet indésirable (prise d'anti-nauséeux, d'anti-diarrhéiques, crème hydratante en cas de syndrome main-pieds, contacter le médecin à l'apparition de certains signes), ce qui leur évite de dramatiser les effets ressentis et réduit l'inobservance par toxicité supposée du traitement. Ces deux facteurs d'éducation du patient, tant sur sa pathologie que sur son traitement, permettent ainsi d'optimiser l'adhérence, et donc l'observance au traitement : aucun patient n'a mentionné une inefficacité supposée des traitements comme motif d'inobservance.

De plus, une toxicité du traitement est plus facilement détectée par l'entretien téléphonique : les patients sont appelés toutes les semaines jusqu'à la première consultation, mais ils disposent également du numéro de téléphone de l'infirmier du pôle thérapie orale qu'ils peuvent contacter à la demande. L'infirmier(-ère), en cas d'effet indésirable, informe alors le médecin référent qui peut décider d'interrompre le traitement momentanément avant de revoir le patient en consultation ; les prises non administrées pendant ce laps de temps ne peuvent donc être considérées comme de l'inobservance puisqu'elles sont la conséquence d'une décision médicale.

Dans 12 cas, le traitement a été définitivement stoppé pour cause de toxicité, faisant sortir le patient prématurément de l'étude : ce résultat est à mettre en relation avec le nombre de refus de prise pour toxicité ayant entraîné une inobservance, qui n'est que de 7 (dont 3 des sorties prématurées d'étude) et entraîne certaines des valeurs les plus faibles d'observance entre deux visites. Dans les 9 autres cas de sortie prématurée, la toxicité n'a donc pas engendré d'inobservance, en raison du suivi rapproché. Sans ce dernier, il est donc probable que les motifs d'inobservance pour toxicité supposée du traitement aient été plus nombreux, et l'observance globale diminuée.

Par ailleurs, nous retrouvons très peu de refus de prise pour toxicité, en comparaison avec le nombre de patients touchés par des effets indésirables (66 patients). La littérature rapporte généralement des taux d'inobservance liés à une toxicité supérieurs au notre (18%), de 34 à 44% d'après Timmers *et al.* (86,91), 51% d'après Amlani *et al.* (82).

D'autre part, le suivi des patients dans cette étude est limité à 3 mois : les phénomènes de lassitude que l'on peut rencontrer avec les traitements à long terme, comme pour l'hormonothérapie au terme de 3 à 5 ans de prise de traitement, n'existent pas à ce stade. Cela aurait pu être le cas, cependant, pour les patients déjà traités par plusieurs lignes de traitement, mais nous avons pu constater que la ligne de traitement n'influence pas significativement l'observance.

Certains motifs de sortie précoce de l'étude peuvent dissimuler une inobservance : en effet, 3 patients ont manifesté le refus de continuer à être suivis dans l'étude. Ces patients ont pu exprimer ce refus pour cacher leur inobservance, ou à l'inverse parce que le remplissage du carnet leur semblait futile car leur traitement était bien conduit.

Le contrecoup de cette observance élevée est qu'il n'est à ce stade pas possible d'isoler de facteur significatif d'inobservance, chez les patients dont l'observance est inférieure à 80%. Le seul facteur lié au manque de prise (en étendant l'analyse à tous les patients dont l'observance est inférieure à 100%) semble être le type de thérapie orale : en effet, 4 des 6 patients traités par olaparib, les 2 patients traités par cabozantinib, 2 des 4 patients traités par cyclophosphamide et 2 des quatre patients traités par regorafenib ont manqué des prises de traitement. Cependant, aucune caractéristique n'est commune à ces molécules (une ou plusieurs unités de prise par moment de prise, une ou deux prises par jour, rythme continu ou discontinu), caractéristiques qui plus généralement ne sont pas significativement différentes entre patients observants ou non.

Quelques tendances peuvent toutefois être remarquées, bien que non significatives, chez les patients inobservants : le nombre de prise quotidien de thérapie orale ( $p=0,087$ ) et l'isolement social ( $p=0,17$ ), dont le degré de significativité reste relativement faible. La poursuite de l'étude localement, et dans d'autres centres appliquant le même système de suivi des thérapies orales, pourrait permettre d'identifier plus de patients inobservants, dont l'effectif n'est que de 5, et ainsi permettre de confirmer ou d'infirmer cette tendance, et d'isoler d'autres critères significatifs d'inobservance.

La poursuite de l'étude pourrait également permettre d'observer s'il existe un effet de saison sur l'observance des traitements : en effet, la période estivale n'étant pas évaluée, il est possible qu'à son issue nous puissions détecter des motifs d'inobservance pour toxicité

supposée du traitement (nombre d'entre eux sont photosensibilisants, ce qui peut entamer l'adhérence du patient qui veut profiter de ses vacances), ou encore pour renouvellement tardif (oubli de l'ordonnance au domicile avant de partir sur le lieu de vacances).

Il est intéressant de constater que les patients âgés de 75 ans et plus sont aussi observants que les patients de moins de 75 ans. Deux seulement ont été inobservants, alors qu'ils sont 75% à avoir un score G8 pathologique. Les patients restent sous-évalués par le gériatre, avec seulement 9,52% de consultations oncogériatrique.

Par ailleurs, une interaction entre la thérapie orale anticancéreuse et le traitement habituel du patient a pu être détectée dans 8,26% des cas lors de la consultation pharmaceutique. Cette dernière permet ainsi des optimisations thérapeutiques comme l'adaptation de la thérapie orale anticancéreuse, du traitement habituel ou du suivi thérapeutique du patient dans un nombre de cas non négligeable.

La mise en place d'une HAD chez les patients identifiés comme inobservants pourrait être discutée au cas par cas, afin de s'assurer de l'administration des thérapies orales chez ces patients, en fonction des motifs d'inobservance et des caractéristiques, sous réserve de l'évaluation de la pertinence de cette prise en charge par l'HAS (32).

L'impact de l'inobservance sur l'efficacité des thérapies orales reste à étudier.

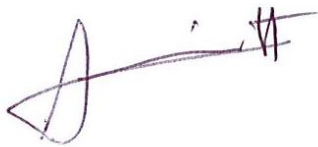


**MEMOIRE DE D.E.S SOUTENU par M. Bastian FOUQUIER**

**CONCLUSIONS**

Nous avons réalisé une étude visant à évaluer l'observance des thérapies orales anticancéreuses. Les patients se voyaient remettre à l'initiation du traitement, dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire, un carnet de suivi des prises à remplir pendant 3 mois. Cent-neuf patients de plus de 18 ans ont été inclus dans l'étude, dont 26 patients de plus de 75 ans, dans un cadre de suivi renforcé. L'observance globale à l'issue des 3 premiers mois était de 97,34%, sans différence significative entre les patients de plus ou moins de 75 ans. De même, il n'existait pas de différence significative entre la prise d'inhibiteurs de protéines-kinases et de cytotoxiques. 26 patients ont manqué des prises de médicament (observance inférieure à 100%) : les oublis de prise représentaient 53% des motifs de non observance, les refus de prise pour toxicité 18%, un retard au démarrage du traitement 16%, une mauvaise compréhension du schéma posologique 11% et les renouvellements tardifs 3%. Parmi ces 26 patients, seulement 5 étaient considérés comme inobservants (moins de 80% de prises administrées). L'observance globale dans notre étude est élevée en comparaison aux publications, ce qui peut s'expliquer par le suivi rapproché mis en place. Ce suivi a permis de mettre en évidence 8,3% d'interactions médicamenteuses entre la thérapie orale prescrite et le traitement habituel du patient. Le remplissage d'un carnet peut rappeler aux patients de prendre leur thérapie orale : c'est un des biais de notre étude ; cependant il pourrait être intéressant de fournir à tous les patients un carnet de suivi en pratique courante. La poursuite de cette étude localement ou sa réalisation dans d'autres centres pourrait permettre d'identifier des facteurs significatifs d'inobservance, dont les données sont limitées à quelques patients.

Le Directeur de thèse,



Le Président,



Vu pour l'autorisation de

Soutenance

Dijon le 15/09/2014



# BIBLIOGRAPHIE

1. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 18 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
2. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1609-21.
3. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1 janv 1997;15(1):110-5.
4. Ishitobi M, Shibuya K, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Preferences for oral versus intravenous adjuvant chemotherapy among early breast cancer patients. *Patient Prefer Adherence*. 22 nov 2013;7:1201-6.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, Stagl J, et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *The Oncologist*. 1 mars 2016;21(3):354-76.
9. Smith AD, Olson C, Lyons B, Tran D, Blackburn DF. Adherence to abiraterone among the first 86 recipients after release in Saskatchewan. *Curr Oncol*. févr 2015;22(1):64-7.
10. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai W-Y, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2010;28(27):4120-8.
11. Neugut AI, Subar M, Wilde ET, Stratton S, Brouse CH, Hillyer GC, et al. Association Between Prescription Co-Payment Amount and Compliance With Adjuvant Hormonal Therapy in Women With Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 juin 2011;29(18):2534-42.

12. Brito C, Portela MC, de Vasconcellos MTL. Adherence to hormone therapy among women with breast cancer. *BMC Cancer*. 3 juin 2014;14:397.
13. Partridge AH, Archer LE, Kornblith AB, Gralow JR, Grenier D, Perez EA, et al. CALGB 60104: Adherence with adjuvant capecitabine among women age 65 and older with early stage breast cancer treated on CALGB 49907. *ASCO Meet Abstr*. mai 2008;26(15\_suppl):6542.
14. 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*. 10 mai 2010;28(14):2418-22.
15. Winterhalder R, Hoesli P, Delmore G, Pederiva S, Bressoud A, Hermann F, et al. Self-reported compliance with capecitabine: findings from a prospective cohort analysis. *Oncology*. 2011;80(1-2):29-33.
16. République Française - Plan Cancer 2014-2019 - Février 2015 [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: [http://www.e-cancer.fr/content/download/123552/1485522/file/Plan\\_cancer\\_2014-2019-PNRT.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/123552/1485522/file/Plan_cancer_2014-2019-PNRT.pdf)
17. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.
18. Les cancers en France en 2016 L'essentiel des faits et chiffres | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 18 juill 2017]. Disponible sur: [http://www.e-cancer.fr/content/download/183576/2424633/file/Les\\_cancers\\_en\\_France\\_en\\_2016\\_L\\_essentiel\\_des\\_faits\\_et\\_chiffres\\_me1\\_20170203.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/183576/2424633/file/Les_cancers_en_France_en_2016_L_essentiel_des_faits_et_chiffres_me1_20170203.pdf)
19. Principaux facteurs de risque de cancer - Comment prévenir au mieux les cancers? | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 18 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
20. Les cancers les plus fréquents - Epidémiologie des cancers | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 18 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents>
21. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P, et al. Rapport technique. 2015 [cité 6 août 2017]; Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/content/download/119170/419329/version/2/file/rapport\\_projection\\_incidence\\_mortalite\\_cancer\\_france\\_2015.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/content/download/119170/419329/version/2/file/rapport_projection_incidence_mortalite_cancer_france_2015.pdf)
22. Les traitements - Professionnels de santé | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements>

23. Association canadienne du cancer colorectal - ACCC [Internet]. [cité 17 août 2017]. Disponible sur: <http://www.colorectal-cancer.ca/fr/les-faits-detour/cancer-quoi/>
24. Etapes et stades du cancer - Qu'est-ce qu'un cancer? | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Etapes-et-stades-du-cancer>
25. Stades du cancer colorectal - Cancer du côlon | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stades-du-cancer-colorectal>
26. Les traitements des cancers - La Ligue Contre le Cancer - Mars 2009 [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/traitements-cancers.pdf>
27. VIDAL - Antinéoplasiques: Classification Vidal [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:270/n:Antin%25C3%25A9oplasiques/>
28. Les principes de la radiothérapie - Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: <http://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/applications-medicales/radiotherapie/radiotherapie-generalites/Pages/1-principes-radiotherapie.aspx#.WZbSvVHP5QI>
29. 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.
30. La chimiothérapie orale du cancer en 2014 | Institut National du Cancer | Décembre 2015 [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/139229/1725214/file/La-chimioth%C3%A9rapie-orale-du-cancer-en-2014.pdf>
31. Développement des anticancéreux oraux - Projections à court, moyen et long termes | Institut National du Cancer [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: [http://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2017/06/Developpement\\_des\\_anticancereux\\_oraux\\_projections\\_a\\_court\\_moyen\\_long\\_termes\\_mel\\_20170619.pdf](http://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2017/06/Developpement_des_anticancereux_oraux_projections_a_court_moyen_long_termes_mel_20170619.pdf)
32. Pertinence du développement de la chimiothérapie en Hospitalisation à Domicile: analyse économique et organisationnelle - note de cadrage | HAS - novembre 2013 [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/chimiotherapie\\_en\\_hospitalisation\\_a\\_domicile\\_-\\_note\\_de\\_cadrage.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/chimiotherapie_en_hospitalisation_a_domicile_-_note_de_cadrage.pdf)
33. Conditions du développement de la chimiothérapie en HAD - Rapport [Internet]. [cité 6 août 2017]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015->

03/conditions\_du\_developpement\_de\_la\_chimiotherapie\_en\_hospitalisation\_a\_domicile\_-  
-\_rapport.pdf

34. 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.
35. ATU de cohorte en cours - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/2)
36. ATU nominatives - Spécialités autorisées entre le 01/01/2017 et le 30/06/2017 (11/07/2017) [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/download/107163/1358131/version/3/file/ATU-nominatives-+01\\_01\\_30\\_06\\_2017.xls](http://ansm.sante.fr/content/download/107163/1358131/version/3/file/ATU-nominatives-+01_01_30_06_2017.xls)
37. Haute Autorité de Santé - Les avis sur les médicaments [Internet]. [cité 18 août 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1500918/fr/les-avis-sur-les-medicaments](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1500918/fr/les-avis-sur-les-medicaments)
38. Larousse É. Définitions : observance - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/observance/55422>
39. Observance - Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Observance>
40. Adhésion thérapeutique : concepts et définitions [Internet]. CRIP. 2014 [cité 7 août 2017]. Disponible sur: <http://lecrip.org/2014/05/21/adhesion-therapeutique-concepts-et-definition/>
41. L'observance des traitements prescrits pour les maladies chroniques pose problème dans le monde entier - OMS - Rapport du 1er juillet 2003 [Internet]. WHO. [cité 7 août 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/fr/>
42. Arnoux L. Conception d'ateliers pédagogiques transversaux d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) sur le thème du médicament : D'une déclinaison pour différentes pathologies à la création d'un module de formation des étudiants de Pharmacie à la pratique des entretiens pharmaceutiques et de l'ETP. Thèse Doctorat de pharmacie et DES. Université Lorraine ; soutenue 1 octobre 2014.
43. « Observance des traitements médicamenteux en France », Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie, 15 décembre 2015 [Internet]. [cité 2 oct 2016]. Disponible sur: [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_1\\_observance\\_medicamenteuse\\_VF\\_CO\\_RR\\_DGS\\_2016.02.09.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_1_observance_medicamenteuse_VF_CO_RR_DGS_2016.02.09.pdf)
44. D'Amato S, Improving Patient Adherence with Oral Chemotherapy, *Oncology Issues* July/August 2008 [Internet]. [cité 17 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.accc->

45. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2010;28(14):2381-8.
46. Chevrier R, Praagh IV, Chollet P, Laurent A, Gaume N, Thivat E. Évaluation de l'observance des thérapeutiques orales en oncologie : résultats d'une étude pilote. *J Pharm Clin*. 1 juin 2011;30(2):83-93.
47. O'Brien RA, Aslani P, Ciccia MA, Brien JE. Medication adherence among heart and/or lung transplant recipients: An exploratory study. *Patient Prefer Adherence*. 2 févr 2008;2:115-20.
48. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wynn JJ, Rogers HE, et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation*. 27 oct 2000;70(8):1240-4.
49. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B, Heiss G, Peterson ED. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J*. janv 2006;151(1):185-91.
50. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*. déc 2007;33(6):1014-29; discussion 1030-1.
51. Robinson A. Review article: improving adherence to medication in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. mars 2008;27 Suppl 1:9-14.
52. Tahri N. Observance thérapeutique et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Presse Médicale*. 1 sept 2007;36(9):1236-43.
53. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull*. 1997;23(4):637-51.
54. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;21(3):419-29.
55. Charpentier A, Goudemand M, Thomas P. L'alliance thérapeutique, un enjeu dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. févr 2009;35(1):80-9.
56. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 22 sept 2005;353(12):1209-23.
57. Joshi AV, Madhavan SS, Ambegaonkar A, Smith M, Scott V (Ginger), Dedhia H. Association of Medication Adherence with Workplace Productivity and Health-Related Quality of Life in Patients with Asthma. *J Asthma*. 1 janv 2006;43(7):521-6.

58. Kinsman RA, Dirks JF, Dahlem NW. Noncompliance to prescribed-as-needed (PRN) medication use in asthma: usage patterns and patient characteristics. *J Psychosom Res.* 1980;24(2):97-107.
59. Smith M. Predicting and Detecting Noncompliance. In *Social and behavioural aspects of pharmaceutical care*. Smith MC, Wertheimer AI. editors, Pharmaceutical Products Press, New-York,1996; Chap 13: 340. CRC Press; 1996. 882 p.
60. Chewning B, Boh L, Wiederholt J, Kreling D, Koningsveld RV, Wilson D, et al. Does the concordance concept serve patient medication management? *Int J Pharm Pract.* 2001;9(2):71-9.
61. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 13 juin 2001;285(22):2891-7.
62. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Chadwick DW. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure.* avr 1997;6(2):87-93.
63. Karaeren H, Yokuşoğlu M, Uzun S, Baysan O, Köz C, Kara B, et al. The effect of the content of the knowledge on adherence to medication in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg AKD Anatol J Cardiol.* juin 2009;9(3):183-8.
64. Mobotuwana T, Warren J, Kennelly J. A computational framework to identify patients with poor adherence to blood pressure lowering medication. *Int J Med Inf.* nov 2009;78(11):745-56.
65. Vawter L, Tong X, Gemilyan M, Yoon PW. Barriers to antihypertensive medication adherence among adults--United States, 2005. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* déc 2008;10(12):922-9.
66. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ.* 17 mai 2008;336(7653):1114-7.
67. Harvey KM, Carrington D, Duncan J, Figueroa JP, Hirschorn L, Manning D, et al. Evaluation of adherence to highly active antiretroviral therapy in adults in Jamaica. *West Indian Med J.* juin 2008;57(3):293-7.
68. Hinkin CH, Barclay TR, Castellon SA, Levine AJ, Durvasula RS, Marion SD, et al. Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals. *AIDS Behav.* mars 2007;11(2):185-94.
69. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS Lond Engl.* 1 janv 2004;18 Suppl 1:S19-25.

70. 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.
71. Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Deshmukh AA. Patient compliance with oral chemotherapy as assessed by a novel electronic technique. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1992;10(6):1007-13.
72. Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, Tanaka JS, Bhardwaj S, Messe MR. Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. *Cancer.* 1 janv 1990;65(1):17-22.
73. 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.
74. Weaver KE, Camacho F, Hwang W, Anderson R, Kimmick G. Adherence to adjuvant hormonal therapy and its relationship to breast cancer recurrence and survival among low income women. *Am J Clin Oncol.* avr 2013;36(2):181-7.
75. 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.* 1993;67(3):630.
76. Horne R, Sumner S, Jubraj B, Weinman J, Frost S. Haemodialysis patients' beliefs about treatment: implications for adherence to medication and fluid-diet restrictions. *Int J Pharm Pract.* 1 sept 2001;9(3):169-75.
77. Bernardini J, Piraino B. Compliance in CAPD and CCPD patients as measured by supply inventories during home visits. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janv 1998;31(1):101-7.
78. Bourmaud A, Henin E, Tinquaut F, Regnier V, Hamant C, Colombari O, et al. Adherence to oral anticancer chemotherapy: What influences patients' over or non-adherence? Analysis of the OCTO study through quantitative–qualitative methods. *BMC Res Notes* [Internet]. 4 juill 2015 [cité 2 oct 2016];8. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490730/>
79. 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.
80. Torrecillas S, Perrot E, Gérinière L, Locatelli-Sanchez M, Laffay L, Souquet P-J, et al. [Patient's beliefs about oral targeted therapies and impact on drug adherence in lung cancer: A pilot prospective study]. *Rev Pneumol Clin.* févr 2016;72(1):25-34.
81. Davis TC, Wolf MS, Bass PF, Thompson JA, Tilson HH, Neuberger M, et al. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. *Ann Intern Med.* 19 déc 2006;145(12):887-94.



82. Amlani A, Kumar A, Ruan JY, Cheung WY. Compliance with adjuvant capecitabine in patients with stage II and III colon cancer: comparison of administrative versus medical record data. *Cancer Med.* 26 mai 2016;5(8):1776-82.
83. Bovet P, Burnier M, Madeleine G, Waeber B, Paccaud F. Monitoring one-year compliance to antihypertension medication in the Seychelles. *Bull World Health Organ.* 2002;80(1):33-9.
84. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. World Health Organization; 2003 [cité 18 août 2017]. Disponible sur: [https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=kcYUTH8rPiwC&oi=fnd&pg=PR5&dq=%22XII+%E2%80%93%22+%22V+%E2%80%93+Global+adherence+interdisciplinary+network%22+%22IV+%E2%80%93+Table+of+reported+interventions+by+condition+and%22+%22to+find+a+copy+of+this%22+%22XIV+%E2%80%93+Tobacco+smoking%22+%22&ots=tB-Lev2an-&sig=I4-L3gDO-RiG16GNLws\\_fOYWUA8](https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=kcYUTH8rPiwC&oi=fnd&pg=PR5&dq=%22XII+%E2%80%93%22+%22V+%E2%80%93+Global+adherence+interdisciplinary+network%22+%22IV+%E2%80%93+Table+of+reported+interventions+by+condition+and%22+%22to+find+a+copy+of+this%22+%22XIV+%E2%80%93+Tobacco+smoking%22+%22&ots=tB-Lev2an-&sig=I4-L3gDO-RiG16GNLws_fOYWUA8)
85. Aurélie Lun, Damien Rouvière. Le médecin généraliste face à l'observance d'un traitement chronique : le modèle des antiagrégants plaquettaires. [Internet]. [cité 19 juill 2017]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00746661/document>
86. Timmers L, Boons CCLM, Kropff F, Ven PM van de, Swart EL, Smit EF, et al. Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agents. *Acta Oncol.* février 2014;53(2):259-67.
87. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2 -. Médicaments. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2009. Français.
88. Benoît M, Pon J, Zimmermann MA. Comment évaluer la qualité de l'observance? *L'Encéphale.* 2009;35:S87-90.
89. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - v 4.03 [Internet]. [cité 31 août 2017]. Disponible sur: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
90. Mayer EL, Partridge AH, Harris LN, Gelman RS, Schurer 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.
91. Timmers L, Boons CCLM, Mangnus D, Ven V de, M P, Berg V den, et al. Adherence and Patients' Experiences with the Use of Capecitabine in Daily Practice. *Front Pharmacol* [Internet]. 2016 [cité 13 sept 2017];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2016.00310/full>

# ANNEXES

## ANNEXE 1 :



# IRESSA<sup>®</sup> Géfitinib

PATIENT

### - PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE



Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre **médecin hospitalier oncologue ou compétent en oncologie**. Il est disponible **dans les pharmacies de ville**.

Lorsque vous quittez votre domicile, pensez à prendre vos ordonnances et faites activer votre dossier pharmaceutique.

**Si votre traitement est définitivement interrompu, ne jetez pas les boîtes entamées, ni les comprimés restants dans votre poubelle, mais rappez-les à votre médecin prescripteur.**

### - PRESENTATIONS ET CONSERVATION



Boîte de 30 comprimés pelliculés ronds, bruns, dosés à 250 mg (2287,89 €).

Conservez ce médicament à une **température inférieure à 25°C**, à l'abri de la lumière et de l'humidité. **Gardez-le hors de portée et de la vue des enfants.**

### - MODE D'EMPLOI



La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. **Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement.**

Les comprimés d'Iressa<sup>®</sup> sont à avaler **entiers** avec un verre d'eau **une fois par jour, au même moment tous les jours**, de **préférence le matin** avec ou sans aliment.

**N'écrasez pas ou ne mastiquez pas les comprimés.** Si vous ne pouvez pas avaler les comprimés, placez les comprimés dans un peu d'eau tiède. Mélangez jusqu'à ce que le comprimé se soit brisé en très petites particules. Buvez sans attendre.

Ajoutez un peu d'eau, remuez et buvez de façon à récupérer le maximum de médicament resté au fond du verre.

Votre pharmacien ou médecin peut vous aider.

**Le pamplemousse (jus, pulpe) est à éviter pendant votre traitement par IRESSA<sup>®</sup>, car il majore les toxicités.**

### - INTERACTIONS



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Par exemple, il faut éviter la prise du **millepertuis** (*Hypericum perforatum*) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...) qui diminue l'efficacité.

**N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre.** En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.

Évitez les médicaments utilisés pour traiter les brûlures d'estomac (antiacides). En cas de besoin, ces médicaments doivent être pris à distance d'Iressa<sup>®</sup>. Demandez conseil à votre pharmacien.



## EFFETS INDESIRABLES

<b>Rougeur de la peau, acné, démangeaisons, assèchement...</b>	⇒	Préférez un savon doux et un agent hydratant. Évitez les expositions prolongées au soleil, utilisez une protection solaire écran total. Possibilité d'une prévention par antibiothérapie.	⇒	En cas de symptômes persistants ou gênants, prévenez le médecin. Des traitements médicaux peuvent vous soulager.
<b>Difficulté à respirer, toux</b>	⇒	Limitez si possible les contacts avec des personnes ayant une infection contagieuse.	⇒	Contactez le médecin si ces signes surviennent.
<b>Diarrhée</b>	⇒	C'est un effet qui arrive souvent : évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	⇒	Suivez la prescription médicale contre la diarrhée. Buvez si possible 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (plus de 3 diarrhées par jour).
<b>Nausées et vomissements</b>	⇒	Mangez lentement et faites plusieurs petits repas légers. Évitez les aliments gras, frits et épicés. Buvez plutôt entre les repas.	⇒	Prenez les médicaments prescrits contre les nausées et vomissements en respectant les doses. Prévenez votre médecin dès les premiers signes persistants (à partir de deux vomissements par jour).
<b>Fatigue</b>	⇒	Il est normal d'être fatigué au cours du traitement. Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	⇒	Soyez à l'écoute de votre corps. Prudence en cas de conduite de véhicules. En cas de fatigue persistante inhabituelle, informez votre médecin.

**Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.**

**Une perte de cheveux peut survenir, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin.**

**Si vous ressentez des effets non mentionnés, n'hésitez pas à en parler à votre prescripteur, généraliste ou pharmacien.**

## QUELQUES CONSEILS



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- Essoufflement anormal, toux, difficultés à respirer
- Aggravation d'une éruption cutanée (bulles sur la peau).

**N'arrêtez jamais le traitement ou ne modifiez jamais le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.**

**En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures, prenez la dose.**

**En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures, ne prenez pas la dose manquée.** La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain. Merci de le noter dans votre carnet de suivi.

Évitez l'exposition prolongée au soleil et protégez-vous si vous devez le faire.

*Ce document d'information n'a pas de valeur contractuelle : malgré le soin apporté à la rédaction de ces fiches, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs*



# IRESSA<sup>®</sup> Géfitinib

## INDICATION AMM

Le géfitinib est un agent antinéoplasique inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur de l'EGF (EGFR) qui induit l'apoptose des cellules tumorales exprimant ce facteur.

Iressa<sup>®</sup> est indiqué chez les adultes dans le traitement du **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

Médecament soumis à **prescription hospitalière** (LISTE I). Prescription et renouvellement **réservés** aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans **les pharmacies de ville**.

**Médecament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.**

## PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES

Une présentation est disponible sous plaquettes thermoformées :

Boîte de 30 comprimés pelliculés ronds, biconvexes, bruns, dosés à 250 mg (2287,89 €).

Conserver ce médicament à une **température inférieure à 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, et hors de portée des enfants**.

## POSOLOGIE

La posologie recommandée d'Iressa<sup>®</sup> est de 1 comprimé de 250 mg une fois par jour.

Utiliser avec précautions en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale.

## INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via les CYP 3A4 et 2D6 : chez les patients avec un génotype CYP2D6 métaboliseur lent ou avec un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du géfitinib. A l'initiation d'un traitement par un inhibiteur du CYP3A4, la survenue d'effets indésirables chez ces patients doit être étroitement surveillée.

INHIBITEURS CYP 3A4 : augmentation de la toxicité du géfitinib	INDUCTEURS CYP 3A4 : moindre efficacité du géfitinib	Inhibiteurs du CYP2D6 : augmentation de la toxicité du géfitinib
Pamplemousse et son jus, gingko biloba, ginseng Amiodarone, quinidine, nifédipine Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéases	Anticonvulsivants Anti-infectieux Griseofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ), curcuma, thé vert Corticoïdes à fortes doses Fenofibrate	Béta-bloquants, Antiarythmiques Antidépresseurs antalgiques (codéine, oxycodone, ...) Neuroleptiques Antiviraux

Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H2 : à éviter ou prendre en fonction de l'horaire de l'Iressa<sup>®</sup>.

L'association des AVK (surveillance accrue de l'INR) doit être faite avec précautions (risque d'hémorragies gastro-intestinales).

L'Iressa<sup>®</sup> contient du lactose. Les patients souffrant de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

**Une liste complète des médicaments pris par le patient, même ceux vendus sans ordonnance devra être établie.**

NB : le tabac diminuant les concentrations plasmatiques, les fumeurs devront être incités à arrêter de fumer.

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux plantes dont les interactions sont mal connues.

## EFFETS INDESIRABLES



<p><b>Eruptions cutanées, acné, démangeaisons, assèchement...</b></p>	<p>Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions prolongées au soleil et utiliser une protection solaire adaptée. Possibilité d'une prévention par antibiothérapie (type cyclines).</p>	<p>Ces symptômes pourront être soulagés par l'usage d'une crème hydratante. En cas de gravité de ces effets, une réduction des doses est à voir avec le spécialiste. En cas d'éruption bulleuse : arrêt immédiat du traitement. En cas de folliculite, prendre le traitement par cycline et corticoïdes locaux.</p>
<p><b>Nausées et vomissements</b></p>	<p>Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.</p>	<p>Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement &gt;1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.</p>
<p><b>Dyspnée, toux</b></p>	<p>Bilan pulmonaire régulier. Surveillance renforcée en cas d'infections respiratoires, irradiation, chimiothérapie.</p>	<p>En cas de majoration de toux ou de dyspnée, une recherche de pneumopathie interstitielle doit être effectuée, arrêt du traitement en attendant confirmation. En cas de confirmation du diagnostic, voir avec le spécialiste pour un arrêt du traitement.</p>
<p><b>Stomatite</b></p>	<p>Eviter les aliments épicés, chauds et aigres. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche au bicarbonate de sodium).</p>	<p>En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.</p>
<p><b>Affections oculaires</b></p>	<p>Evitez les situations qui provoquent l'accentuation des symptômes : une atmosphère trop sèche ou enfumée ou de longues stations devant l'ordinateur, par exemple.</p>	<p>Faire un lavage oculaire au sérum physiologique. Instiller des larmes artificielles ou de gel plusieurs fois par jour.</p>
<p><b>Diarrhée</b></p>	<p>Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable</p>	<p>Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Surveillance particulière chez les patients &gt; 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.</p>

*Une surveillance du bilan rénal et hépatique est recommandée.*

*Des céphalées et une fatigue inhabituelle surviennent fréquemment. La prudence est donc recommandée en cas de conduite de véhicule. La survenue d'infections est fréquente, le patient devra limiter les contacts avec les personnes malades.*

*La survenue d'une alopécie est fréquente.*

## RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



Iressa® est pris **une fois par jour**, au **même moment tous les jours**, de **préférence le matin**. Il doit être pris avec un verre d'eau avec ou sans aliment.

**Ne pas écraser ou mastiquer les comprimés.** Si l'administration des comprimés entiers n'est pas possible, les comprimés peuvent être administrés après dispersion dans l'eau (non pétillante). Sans l'écraser, le comprimé doit être mis dans un demi-verre d'eau. Le verre doit être remué de temps en temps jusqu'à dissolution du comprimé (cela peut prendre jusqu'à 20 minutes). La dispersion doit être bue immédiatement après dissolution totale (i.e. avant 60 minutes). Rincez correctement le verre avec un demi-verre d'eau qui doit aussi être bu. La dispersion peut être également administrée par sonde nasogastrique ou par sonde de gastrostomie.

En raison de son métabolisme (substrat et inhibiteur des CYP 3A4 et 2D6), éviter de manger des pamplemousses ou de boire du jus de **pamplemousse** pendant le traitement. Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, **les médicaments, plantes ou tisanes (ex : millepertuis) avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.

Eviter l'**exposition prolongée** au soleil et conseiller au patient de se **protéger**

La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués pendant le traitement par Iressa<sup>®</sup>. Une contraception efficace pendant le traitement et au moins 2 semaines après l'arrêt doit être mise en place.

Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

**En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures**, le patient doit prendre la dose.

**En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures**, le patient ne doit prendre la dose oubliée ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

**Interroger les patients sur les cas de :**

- troubles respiratoires (rechercher des signes de pneumopathie interstitielle).
- éruption cutanée bulleuse
- diarrhées mal contrôlées, déshydratation

*Ce document d'information n'a pas de valeur contractuelle : malgré le soin apporté à la rédaction de ces fiches, une erreur ou une coquille a pu s'y glisser et ne pourra pas être imputée aux auteurs.*

## ANNEXE 3 :

Les pages 3 à 6 du carnet sont identiques à la page 2, avec seulement le numéro de semaine qui varie de 3 à 5.



# ObservAG

## Etude observationnelle d'évaluation de l'observance des thérapies anticancéreuses par voie orale

# CARNET DE BORD PATIENT

MOIS \_

### IDENTIFICATION DU PATIENT :

Etiquette patient

### CONTACT DANS L'ETUDE :

Oncologue Médical :

Dr / Pr \_\_\_\_\_

N° Tel :

Pharmacien référent :

Dr \_\_\_\_\_

N° Tel :

## MEDICAMENT :

Nom du traitement(s) : \_\_\_\_\_

Posologie : \_\_\_\_\_

**MERCI DE RAMENER CE CARNET AINSI QUE VOS BOITES DE  
TRAITEMENTS A CHAQUE VISITE AVEC VOTRE ONCOLOGUE**

# SEMAINE 1

Jour	Heure et nombre de comprimés/gélules	Commentaires éventuels (Oubli de prise de médicaments, effets indésirables ...)
__ / __ / 201__	___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __	
__ / __ / 201__	___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __	
__ / __ / 201__	___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __	
__ / __ / 201__	___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __	
__ / __ / 201__	___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __	
__ / __ / 201__	___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __	
__ / __ / 201__	___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __ ___ pris à __ : __	



ANNEXE 4 :

	<b>Index de performance (PS) de l'OMS</b>
0	Activité normale
1	Activité restreinte : autonome et capable de travaux légers durant la journée
2	Activité réduite de 50% : autonome mais incapable de soutenir un travail
3	Confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps : autonomie réduite
4	Confiné au lit en permanence, totalement dépendant

ANNEXE 5 :

Items	Réponses possibles (score)
<b>Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?</b>	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
<b>Perte récente de poids (&lt; 3 mois).</b>	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg 3 : pas de perte de poids
<b>Motricité.</b>	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
<b>Problèmes neuro-psychologiques</b>	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
<b>Indice de masse corporelle (IMC)</b>	0 : IMC < 18,5 1 : IMC = 18,5 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 c 3 : IMC = 23 et > 23
<b>Prend plus de 3 médicaments</b>	0 : oui 1 : non
<b>Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?</b>	0 : moins bonne 0.5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
<b>Age :</b>	0 : >85 1 : 80-85 2 : <80
<b>TOTAL SCORE =</b>	0 - 17

Un score G8 est considéré comme pathologique quand inférieur ou égal à 14.

# TABLE DES MATIERES

PLAN.....	7
LISTE DES FIGURES .....	8
LISTE DES TABLEAUX .....	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	10
INTRODUCTION.....	11
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE .....	13
1. Cancer en France : Epidémiologie et moyens thérapeutiques .....	14
a. Epidémiologie .....	14
b. Classifications et moyens thérapeutiques .....	16
2. Thérapies orales anticancéreuses.....	23
3. Observance thérapeutique .....	41
4. Contexte local : Consultations pluridisciplinaires de primoprescription de thérapies orales.....	47
OBSERVANCE DES THERAPIES ORALES ANTICANCEREUSES DANS UN CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER.....	50
1. Objectifs de l'étude.....	51
2. Matériel et Méthodes .....	52
a. Critères de jugements .....	52
b. Population .....	53
c. Procédure d'inclusion .....	54
d. Procédure en soin courant et paramètres recueillis à chaque visite .....	55
e. Analyse des paramètres .....	59
3. Résultats .....	60
a. Caractéristiques de la population étudiée :.....	60
b. Observance .....	69
c. Motifs d'observance .....	74
d. Toxicités .....	78
e. Efficacité .....	81
4. Discussion.....	82
CONCLUSIONS .....	87
BIBLIOGRAPHIE .....	88
ANNEXES .....	96
ANNEXE 1 .....	96
ANNEXE 2.....	98
ANNEXE 3.....	101
ANNEXE 4.....	103
ANNEXE 5.....	104
TABLE DES MATIERES .....	105



**TITRE DE LA THÈSE : Observance des thérapies orales anticancéreuses dans un centre de lutte contre le cancer.**

**AUTEUR : Bastian Fouquier**

**RESUMÉ :**

Les progrès thérapeutiques ont permis le développement de médicaments *per os* en oncologie. Ces traitements posent la question de l'observance, peu documentée dans la littérature. Nous avons donc réalisé une étude dont l'objectif était d'évaluer l'observance des thérapies orales anticancéreuses, de la comparer entre les patients de moins de 75 ans *versus* ceux de 75 ans et plus, et de décrire les motifs de l'inobservance. Les patients, au cours d'une consultation pluridisciplinaire, se voyaient remettre un carnet de suivi d'observance à utiliser durant les 3 premiers mois de traitement. Cent-neuf patients ont été inclus dans l'étude, dont 26 patients de plus de 75 ans. Les localisations principales étaient des tumeurs du sein (47,3%), des voies urinaires (14,7%) et digestives (12,8%). Les principales molécules prescrites étaient évérolimus (19,3%), palbociclib (18,4%) et capécitabine (16,5%). L'observance globale à l'issue des 3 premiers mois a été de 97,34%, sans différence significative entre les patients de plus ou moins de 75 ans. Les oublis de prise représentaient 53% des motifs de non observance, les refus de prise pour toxicité 18%, un retard au démarrage du traitement 16%, une mauvaise compréhension du schéma posologique 11%, et les renouvellements tardifs 3%. L'observance dans cette étude est élevée en comparaison aux publications, ce qui peut s'expliquer par le suivi rapproché mis en place. La poursuite de cette étude pourrait permettre d'identifier des facteurs significatifs d'inobservance.

**MOTS-CLÉS : Observance, thérapie orale anticancéreuse, anticancéreux, prescription, personnes âgées, oncogériatrie**