

UNIVERSITE DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2015-2016

N° 063

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Marie PIERRÈS

Présentée et soutenue publiquement le 06 novembre 2015

**Persistance aux traitements par inhibiteurs de
l'aromatase : une étude de cohorte descriptive sur la base
de données de l'Assurance Maladie de la région Pays de la
Loire**

Président:

Pr Alain PINEAU, PU PH, Professeur de Toxicologie

Membres du jury :

Dr Caroline VICTORRI-VIGNEAU, MCU-PH, Service
de Pharmacologie Clinique – Addictovigilance, CHU
Nantes

Dr Anne-Lise RUELLAN, Pharmacien, Centre Régional
de Pharmacovigilance, CHU Nantes

*« Pour ce qui est de l'avenir, il ne s'agit pas de le prévoir,
mais de le rendre possible »*

Antoine de Saint-Exupéry

Remerciements

A Monsieur Alain Pineau, Président du jury

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour votre pédagogie tout au long du cursus de pharmacie. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Madame Caroline Victorri-Vigneau, Directeur de thèse

Pour m'avoir accueillie dans votre service le temps d'un stage et pour m'avoir offert l'opportunité de découvrir la pharmaco-épidémiologie. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour tout le soutien que vous m'avez apporté lors de mon choix d'orientation professionnelle. Je vous remercie pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, auquel vous portez un intérêt particulier, pour m'avoir encadrée, pour le temps que vous m'avez consacré, pour vos conseils avisés, pour les connaissances que vous m'avez apportées et pour l'ensemble de vos encouragements durant toute la durée de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Madame Anne-Lise Ruellan, Jury de thèse

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse pour juger ce travail. Je tiens à te remercier pour le temps que tu m'as accordé, pour ton accueil dans le service, pour ta disponibilité et pour ta gentillesse.

A Madame Fanny Feuillet, Biostatisticienne

Pour le temps que tu as accordé aux analyses de cette étude, pour ta disponibilité et pour ta gentillesse. Ce travail ne serait rien sans une biostatisticienne comme toi.

A Monsieur Anicet Chaslerie et à Monsieur Jacques Pivette,
Médecins de santé publique à la Caisse d'Assurance Maladie de la région Pays de la Loire

Pour le temps que vous avez accordé à ce projet ainsi que pour votre disponibilité.

Sans vous, ce projet n'aurait pas pu voir le jour.

A l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance et du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Nantes,

Pour votre accueil chaleureux et votre bonne humeur. C'est toujours un plaisir pour moi de revenir vous voir et d'avoir de vos nouvelles.

A l'ensemble du corps enseignant de la faculté de pharmacie de Nantes,

Pour m'avoir formée et m'avoir permis de devenir pharmacien.

A l'équipe pédagogique du Master 2 « Pharmaco-épidémiologie et Pharmacovigilance » de la faculté de Bordeaux,

Pour les enseignements de qualité que vous nous avez dispensés et pour nous avoir transmis l'envie d'exercer dans ce domaine.

A Madame Stéphanie Tcherny,

Pour m'avoir offert l'opportunité de débiter dans ce domaine, pour m'avoir encadrée durant mon stage de Master 2, pour l'expérience que ce stage m'a apportée, pour ta grande disponibilité et pour tous tes conseils avisés. Je tiens à te témoigner de ma sincère reconnaissance.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours soutenue durant ces longues années d'études et pour vos encouragements. Je ne serais pas là où j'en suis sans vous. Je vous en serai éternellement reconnaissante.

A toute ma famille,

Pour tout votre amour et votre soutien.

A mes amis, à la Team Pharma

Pour ces six années à vos côtés, que ce soit sur les bancs de la faculté, à la BU, en soirées, ou ailleurs. Que la suite soit belle pour vous tous et que nos chemins ne s'éloignent pas.

A ma binôme Marion Rolland,

Pour avoir rempli ces six années d'études de souvenirs et pour avoir toujours été présente.

A Emeric,

Pour m'avoir soutenue avec amour et patience lors de l'élaboration de ce travail. Pour tous tes encouragements.

Pour ta présence qui m'apaise et me rend heureuse chaque jour.

Merci à toi.

Table des matières

Remerciements.....	1
Liste des abréviations	7
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures	11

PREMIERE PARTIE

LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN HORMONOSENSIBLE..... 14

1. Le cancer du sein	15
1.1. Epidémiologie du cancer du sein.....	15
1.1.1. Incidence en France	15
1.1.2. Mortalité en France	16
1.2. Les différents types de cancers du sein	17
1.3. Les facteurs de risques.....	18
2. Place des inhibiteurs de l'aromatase dans la prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein	21
2.1. Prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein.....	21
2.1.1. Le traitement chirurgical.....	22
2.1.2. La radiothérapie	22
2.1.3. Le traitement systémique	23
2.2. L'hormonothérapie	25
2.2.1. Métabolisme des œstrogènes	25
2.2.2. Œstrogènes et cancer.....	26
2.2.3. Stratégies thérapeutiques	27
2.2.3.1. Suppression de la fonction ovarienne	28
2.2.3.2. Blocage des récepteurs aux œstrogènes	29
2.2.3.3. Diminution de la synthèse des œstrogènes	31
2.2.4. Durée de traitements recommandée de l'hormonothérapie	33

3.	Persistence et observance aux traitements par inhibiteurs de l'aromatase..	35
3.1.	Définitions	35
3.2.	Persistence et observance des inhibiteurs de l'aromatase	36
3.3.	Justification d'une étude descriptive	38

DEUXIEME PARTIE

UNE ETUDE DESCRIPTIVE DE LA PERSISTANCE ET DE L'OBSERVANCE AUX TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DE L'AROMATASE 40

1.	Objectifs de l'étude.....	41
2.	Matériels et méthodes	42
2.1.	Source de données	42
2.1.1.	La base de données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).....	42
2.1.2.	Description des données du SNIIRAM.....	43
2.1.3.	Intérêt du SNIIRAM	44
2.2.	Schéma de l'étude.....	44
2.3.	Population d'étude	45
2.4.	Expositions d'intérêt.....	45
2.5.	Périodes de l'étude.....	46
2.6.	Définitions des évènements d'intérêt	47
2.6.1.	Persistence aux traitements	47
2.6.1.1.	Arrêts de traitements	47
2.6.1.2.	Switch(s) de traitement	48
2.6.2.	Observance aux traitements	49
2.7.	Les variables recueillies.....	50
2.8.	Méthode d'analyse des données	53
2.8.1.	Approche descriptive	53
2.8.1.1.	Description de la persistance aux traitements	53
2.8.1.2.	Description de l'observance aux traitements	55
2.8.1.3.	Description des primo-prescripteurs des inhibiteurs de l'aromatase ..	55
2.8.1.4.	Description des primo-prescriptions d'inhibiteurs de l'aromatase	55
2.8.1.5.	Description des décès.....	55
2.8.2.	Analyse statistique	56

2.8.3. Arbre décisionnel	56
3. Résultats	57
3.1. Description de la population incluse	57
3.2. Description démographique de la population	59
3.3. Description de la persistance	61
3.3.1. Description des arrêts de traitements	61
3.3.1.1. Nature des arrêts de traitements	61
3.3.1.2. Délais de survenue des arrêts de traitements	63
3.3.2. Description des switches de traitements	65
3.3.2.1. Nombre de switches par patiente	65
3.3.2.2. Nature des premiers switches	69
3.3.2.3. Délais de survenue du premier switch	72
3.3.2.4. Nature des switches suivants	76
3.4. Description de l'observance	78
3.5. Description des primo-prescripteurs des inhibiteurs de l'aromatase	80
3.6. Description des primo-prescriptions d'inhibiteurs de l'aromatase	82
3.7. Description des décès	84
3.8. Synthèse des résultats	86

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION - CONCLUSION	88
--------------------------------------	-----------

Bibliographie.....	98
---------------------------	-----------

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ALD : Affection de Longue Durée

ASTIA : Arrêt et/ou Switch(s) sous Traitement par Inhibiteurs de l'Aromatase

ATC: Anatomique, Thérapeutique, Chimique

BRCA1: BReast Cancer 1

BRCA2: BReast Cancer 2

CIP: Code Identifiant de Présentation

CMU-C : Couverture Maladie Universelle Complémentaire

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DCI : Dénomination Commune Internationale

FSH: Follicle Stimulating Hormone

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

INCa : Institut National du Cancer

InVS: Institut de Veille Sanitaire

ISPOR: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

LDL: Low Density Lipoprotein

LH: Luteinizing Hormone

LH-RH: Luteinizing Hormone - Releasing Hormone

MSA : Mutualité Sociale Agricole

OMeDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RE α : Récepteur aux œstrogènes α

RE β : Récepteur aux œstrogènes β

RSI : Régime Social des Indépendants

SAS: Statistical Analysis System

SERD: Selective Estrogen Receptor Degradation

SERM: Selective Estrogen Receptor Modulators

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TSM : Taux Standardisé Monde

Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Recommandations de la HAS pour l'utilisation de l'hormonothérapie en traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 2: Variables initiales utilisées dans l'étude</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 3: Variables créées pour l'étude, à partir des variables initiales.</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 4: Description globale des âges des patientes incluses.</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 5: Ages des patientes selon la durée de traitement et la présence d'un switch.</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 6: Nature des arrêts de traitements selon la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 7: Nombre de switches de traitements par patiente, dans la population incluse.</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 8: Nombre de traitements d'hormonothérapie différents, délivrés pour chaque patiente ayant présenté au moins un switch de traitement.</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 9: Nombre de switches de traitements rencontrés par patiente, au cours de la période de suivi, selon la durée de traitement.</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 10: Nombre de traitements différents délivrés par patiente ayant présenté au moins un switch de traitement, selon la durée de traitement.</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 11: Nature des premiers switches de traitements dans la population incluse.</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 12: Nature des premiers switches parmi les femmes traitées au minimum 4.5 ans.</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 13: Nature des premiers switches parmi les femmes traitées moins de 4.5 ans.</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 14: Description globale du délai de survenue du premier switch.</i>	<i>72</i>
<i>Tableau 15: Délai de survenue du premier switch selon la durée de traitement.</i>	<i>72</i>
<i>Tableau 16: Nature des switches suivants, dans l'ensemble de la population incluse.</i>	<i>76</i>

<i>Tableau 17: Nature des switchs suivants, parmi les femmes traitées au minimum 4.5 ans.....</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 18: Nature des switchs suivants, parmi les femmes traitées moins de 4.5 ans.</i>	<i>77</i>
<i>Tableau 19: Taux de couverture de l'ensemble de la population incluse.</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 20: Description des taux de couverture selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 21: Description des primo-prescripteurs d'inhibiteurs de l'aromatase, selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 22: Nature des primo-prescriptions selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.</i>	<i>82</i>
<i>Tableau 23: Description des décès selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 24: Synthèse des résultats.</i>	<i>87</i>

Liste des figures

<i>Figure 1: Evolution de l'incidence du cancer du sein de 1980 à 2012 - Taux standardisé monde (TSM) estimé pour 100 000 personnes-années.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 2: Prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein - Recommandations de la HAS.</i>	<i>21</i>
<i>Figure 3: Métabolisme des œstrogènes.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 4 : Structure du SNIIRAM.</i>	<i>43</i>
<i>Figure 5: Schématisation des périodes de l'étude.....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 6: Arbre décisionnel.</i>	<i>56</i>
<i>Figure 7: Répartition des patientes incluses selon leur durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.</i>	<i>57</i>
<i>Figure 8: Courbe de survie représentant les délais de survenue des arrêts de traitements au sein de la population incluse, durant la période de suivi.....</i>	<i>63</i>
<i>Figure 9: Délai de survenue d'un arrêt de traitement selon la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement, parmi les femmes traitées moins de 4.5 ans.</i>	<i>64</i>
<i>Figure 10: Courbes de survies représentant la probabilité de survenue d'un switch de traitement au cours de la période de suivi, selon la durée de traitement.</i>	<i>73</i>
<i>Figure 11: Distribution des délais de survenue des switchs selon la durée de traitement des patientes.</i>	<i>74</i>
<i>Figure 12: Distribution des délais de survenue des arrêts de traitements chez les femmes ayant présenté au moins un switch de traitement.</i>	<i>75</i>

Introduction

Le cancer du sein est au premier rang des cancers chez la femme. Il est un véritable problème de santé publique et son incidence ne cesse d'augmenter chaque année. Bien qu'il représente la première cause de décès par cancer chez la femme, les taux de mortalité diminuent un peu plus chaque année, et le nombre de femmes en rémission augmente.

La prise en charge thérapeutique de ces patientes repose sur trois stratégies souvent associées : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements systémiques parmi lesquels la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

L'hormonothérapie est systématiquement prescrite en cas de tumeur hormonosensible lors des rémissions des patientes afin de limiter les risques de récurrence et d'augmenter leur chance de survie. Elle est représentée par les inhibiteurs de l'aromatase et les anti-œstrogènes. Ces molécules sont donc d'un intérêt capital.

Les taux de survie sans récurrence et de survie globale ont été estimés dans un contexte d'essais cliniques. Or nous le savons, les essais cliniques, bien qu'indispensables, ne reflètent pas les conditions réelles de soins. En pratique, ces médicaments, utilisés par voie orale, à raison d'un comprimé par jour pendant une durée minimale de cinq ans, ne semblent pas être pris durant toute la durée d'utilisation recommandée. Or, leur bénéfice thérapeutique ne peut être perceptible que si l'observance est réelle et le renouvellement de l'ordonnance effectif. L'observance et la persistance sont donc deux enjeux majeurs dans la prise en charge thérapeutique de ces patientes. La non-persistance et la non-observance peuvent s'expliquer par le fait que les patientes ne perçoivent pas les bénéfices cliniques de leur traitement mais sont quotidiennement confrontées à leurs effets secondaires.

Il a donc été mené une étude observationnelle sur les bases de données de l'Assurance Maladie de la région Pays de la Loire, afin de quantifier la persistance et l'observance à ces traitements dans notre région, dans le but d'avertir les prescripteurs de l'ampleur de ce problème de santé publique. Cette étude s'est intéressée particulièrement aux patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase, et a été nommée ASTIA (Arrêt et/ou Switch(s) sous Traitement par Inhibiteurs de l'Aromatase).

Cette étude s'est inscrite dans le cadre d'un stage réalisé au cours de ma cinquième année de pharmacie, dans le but d'être initiée à la pharmaco-épidémiologie. J'ai donc participé aux réunions qui se sont tenues à la Caisse d'Assurance Maladie afin de définir la méthodologie de l'étude et participé à l'analyse des résultats.

PREMIERE PARTIE

Les inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein hormonosensible

1. LE CANCER DU SEIN

1.1.Epidémiologie du cancer du sein

1.1.1. Incidence en France

Avec 48 763 nouveaux cas estimés en 2012 par l’Institut de Veille Sanitaire (InVS), le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme, devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Ce cancer représente 31.5% des cancers chez la femme en France métropolitaine en 2012. Lors de leur diagnostic, ces femmes sont âgées de 63 ans en moyenne (1,2).

L’incidence de ce cancer a évolué dans le temps et est estimée à 88,0 cas pour 100 000 femmes en 2012. Ce taux a fortement augmenté entre 1980 et 2000, suite à l’amélioration des techniques de dépistage, avant de se stabiliser puis de diminuer en 2005 (Figure 1) (1).

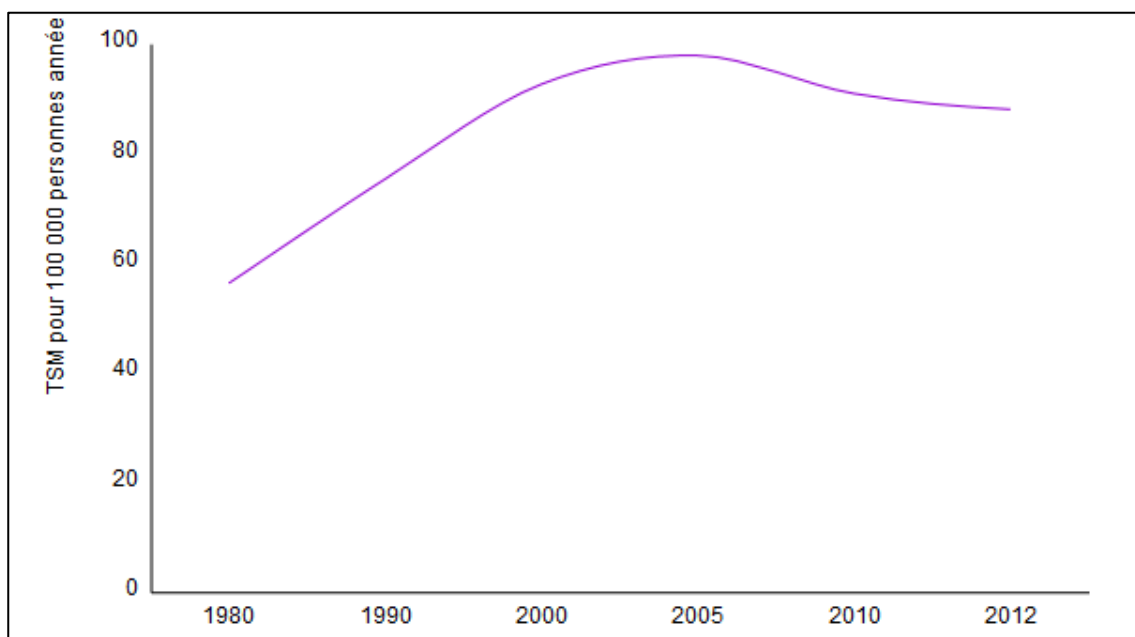


Figure 1: Evolution de l'incidence du cancer du sein de 1980 à 2012 - Taux standardisé monde (TSM) estimé pour 100 000 personnes-années. (Source : Institut National du Cancer ; INCA)

Cette diminution a été estimée à 1.5% par an entre 2005 et 2012, et pourrait être liée à la baisse de la prescription des traitements hormonaux de la ménopause ou à d'autres facteurs tels que l'effet de la saturation du dépistage organisé ou individuel (2).

1.1.2. Mortalité en France

Avec 11 886 décès estimés chez la femme, en 2012, en France métropolitaine, le cancer du sein représente la première cause de décès par cancer chez la femme (1).

Le taux de mortalité a été estimé à 15.7 décès pour 100 000 femmes en 2012 et est en baisse depuis les années 90. La mortalité a diminué de 0.6% par an en moyenne entre 1980 et 2012 et de 1.5% par an entre 2005 et 2012 (2).

Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic. En effet, le taux global de survie relative à cinq ans après le diagnostic du cancer est estimé à 89% (pour les cancers diagnostiqués entre 2001 et 2004), ce qui représente 8% de plus que pour un cancer diagnostiqué entre 1989 et 1991. Cette augmentation du taux de survie à cinq ans peut être expliquée par des dépistages de plus en plus précoces et par l'amélioration de la prise en charge thérapeutique (2).

1.2. Les différents types de cancers du sein

Un cancer est une maladie se caractérisant par la prolifération incontrôlée de cellules, suite à leur échappement aux mécanismes de régulation assurant l'homéostasie tissulaire.

Le cancer du sein est plus fréquent chez les femmes, mais peut également toucher les hommes dans moins de 1% des cas (3). Il se caractérise par une tumeur maligne de la glande mammaire pouvant se développer dans différents types de cellules. Plusieurs types de cancers du sein existent selon leur localisation dans le sein.

Dans 95% des cas, il se développe à partir des cellules épithéliales des canaux galactophores ou des lobules de la glande mammaire. Ces formes les plus fréquentes sont appelées adénocarcinomes (4).

Lorsque les cellules cancéreuses sont confinées à l'intérieur des canaux et des lobules de la glande mammaire, sans que les tissus environnants n'aient été envahis, le carcinome est dit *in situ*. Le carcinome canalaire *in situ* en est la forme la plus fréquente. Il représente huit à neuf cancers *in situ* sur dix, alors que le carcinome lobulaire *in situ* est une forme plus rare représentant 10 à 15 % des cancers non infiltrants (4).

Lorsque les cellules cancéreuses ont franchi la membrane basale des tissus qui les entoure, le carcinome est dit infiltrant. Les carcinomes infiltrants sont généralement des carcinomes canaux. Ils peuvent évoluer dans les ganglions axillaires puis métastaser dans l'organisme (4).

1.3. Les facteurs de risques

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle et un certain nombre de facteurs de risques ont été mis en évidence, même s'il existe encore actuellement des incertitudes quant à l'implication et le poids de plusieurs de ces facteurs.

Age

Plus de 99% des cancers du sein touchent les femmes et le risque augmente avec l'âge. L'âge est le facteur de risque le plus important. Près de 80% des cancers du sein sont diagnostiqués après 50 ans (50% sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans et environ 28% après 69 ans). Seuls 10% des cancers du sein se manifestent avant l'âge de 35 ans (5).

Antécédents personnels

Les femmes présentant des antécédents personnels de cancer du sein sont à risque de récidiver. Elles présentent trois à quatre fois plus de risques de développer un nouveau cancer du sein comparativement à une femme du même âge (5).

La présence d'antécédents d'affections bénignes mammaires, telles que les hyperplasies, sont également à l'origine d'une augmentation du risque de développer un cancer du sein (5).

Antécédents familiaux

L'histoire familiale est, elle aussi, régulièrement associée à un risque accru de cancer du sein. Ce risque est multiplié par deux lorsque la maladie s'est développée chez une parente au premier degré (mère, fille, sœur) ayant présenté un cancer du sein dont le diagnostic a été posé à un âge jeune (6).

Mutations génétiques

Certaines mutations génétiques rares sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Ces cancers représentent 5 à 10% des cancers du sein. Deux gènes semblent les plus impliqués : BRCA1 (*BReast Cancer 1*) et BRCA2 (*BReast Cancer 2*). La présence d'une mutation génétique sur l'un de ces deux gènes ne signe pas l'apparition du cancer, mais en augmente le risque. Il a été estimé que deux femmes sur mille sont porteuses d'au moins une de ces deux mutations (5,7).

Facteurs hormonaux

Une exposition prolongée à des œstrogènes endogènes, telle que la survenue précoce de la puberté chez les jeunes filles de moins de 12 ans, la ménopause tardive après l'âge de 55 ans ou une première grossesse tardive, accroissent le risque de survenue de cancer du sein (6,7).

Les expositions aux hormones exogènes telles que la prise d'une contraception orale ou d'un Traitement Hormonal Substitutif (THS) entraînent également un risque plus élevé de cancer du sein. Le risque est augmenté d'environ 25% chez les femmes utilisant couramment un contraceptif oral, mais il chute après l'arrêt de sa consommation. L'utilisation de THS pendant une durée minimale de cinq ans, augmenterait le risque de cancer du sein de 26% à 35%, comparativement à une personne non exposée (6,7).

Environnement et mode de vie

Des facteurs de risque externes liés à l'environnement et aux modes et conditions de vie, tels que la consommation d'alcool, de tabac, le surpoids et l'obésité, participent à l'augmentation du risque de survenue de cancer du sein. Une exposition à des radiations médicales au thorax en augmenterait également le risque (5,7).

Facteurs protecteurs

A l'inverse, des facteurs protecteurs sembleraient exister tels qu'une maternité précoce avant l'âge de 30 ans, une multiparité, un allaitement maternel et la pratique d'une activité physique régulière (6).

2. PLACE DES INHIBITEURS DE L'AROMATASE DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE D'UN CANCER DU SEIN

2.1. Prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein

Trois types de thérapies peuvent être proposés à l'issue du diagnostic de cancer du sein: la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux incluant chimiothérapie et hormonothérapie. Les modalités de traitement et les séquences d'administration des thérapeutiques sont adaptées à chaque patiente et sont discutées lors de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (8). La Figure 2, issue des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), illustre les principes de la prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein.

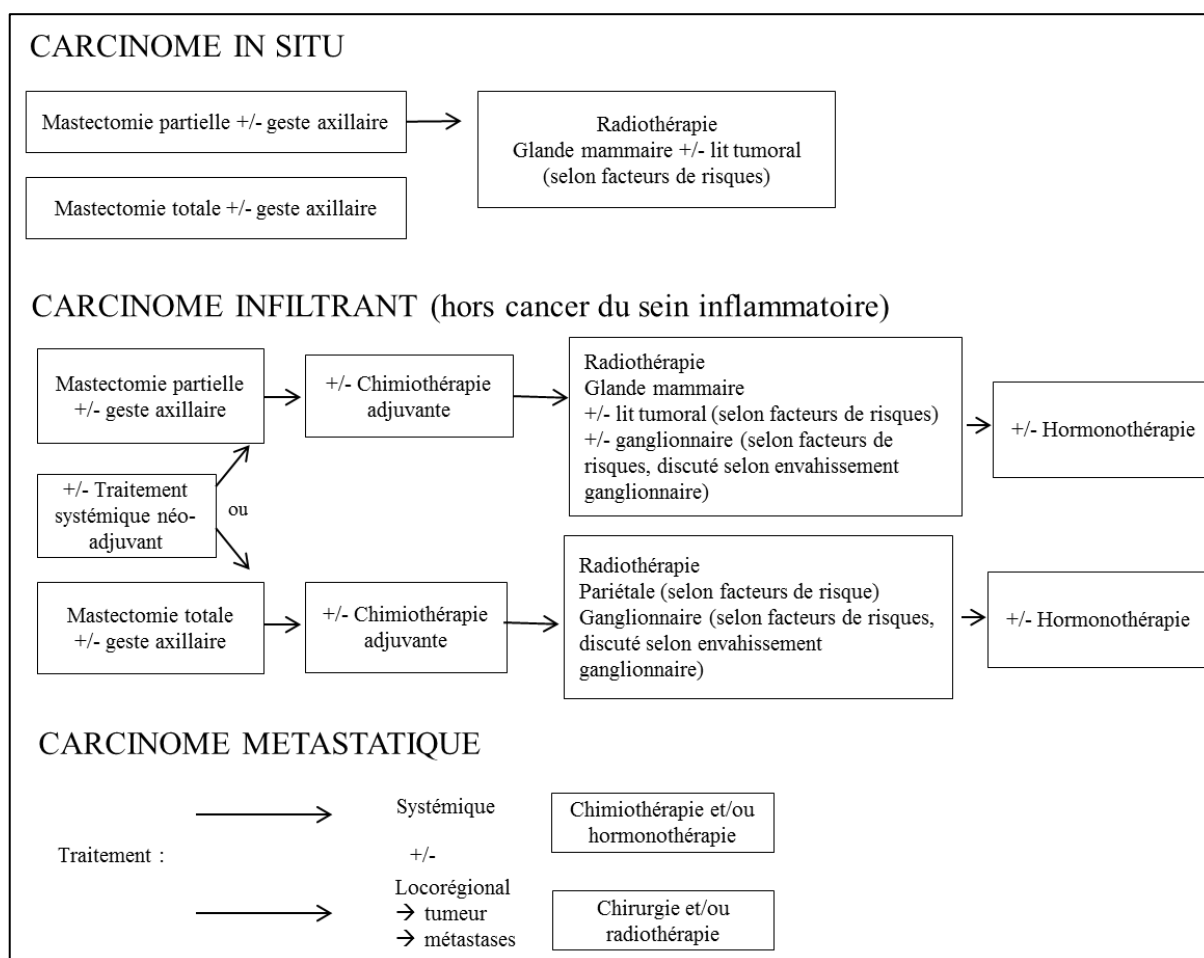


Figure 2: Prise en charge thérapeutique d'un cancer du sein - Recommandations de la HAS.
(Source: HAS)

2.1.1. Le traitement chirurgical

Dans le cadre d'un cancer du sein non métastatique, un traitement chirurgical est employé à visée curative dans le but d'éliminer les tissus cancéreux. Il est généralement réalisé en première intention et peut être suivi d'une radiothérapie et/ou d'un traitement systémique afin de compléter son action et de renforcer son efficacité. Il peut être précédé d'un traitement systémique appelé « néo-adjuvant » afin de réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'intervention (8).

L'intervention repose sur une chirurgie conservatrice (tumorectomie) ou sur une chirurgie non conservatrice (mastectomie totale). Le choix des techniques dépend de la tumeur elle-même et du choix de la patiente (8).

La chirurgie mammaire peut s'accompagner d'une exploration chirurgicale des ganglions axillaires selon la technique de recherche du ganglion sentinelle (recherche du premier ganglion recevant le drainage lymphatique axillaire du sein) et peut être complétée par un curage axillaire si le ganglion sentinelle est envahi (8).

Dans le cadre d'un cancer du sein métastatique, la chirurgie peut être employée à visée palliative ou curative, sur la tumeur elle-même ou sur les métastases (8).

2.1.2. La radiothérapie

Dans le cadre d'un cancer du sein non métastatique, la radiothérapie adjuvante est réalisée après la chirurgie. Son indication et la technique employée dépendent du type de cancer diagnostiqué et du type de chirurgie réalisée au préalable (8).

En effet, une irradiation de la glande mammaire est réalisée après mastectomie partielle. Une irradiation de la paroi thoracique est appréciée après une mastectomie totale (seulement dans le cadre d'un carcinome infiltrant). Et une irradiation ganglionnaire peut être justifiée dans le cadre d'un carcinome infiltrant (8).

Lorsqu'une radiothérapie est indiquée conjointement à une chimiothérapie, celle-ci est réalisée après la chimiothérapie (8).

Dans le cadre d'un cancer du sein métastatique, la radiothérapie peut être effectuée sur les métastases à des visées palliatives ou curatives, et sur la tumeur elle-même en cas de rémission (8).

2.1.3. Le traitement systémique

Le traitement systémique post-opératoire repose sur la chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées) et/ou sur l'hormonothérapie.

Ces traitements sont employés avant la chirurgie dans le cadre d'un traitement néo-adjuvant pour le traitement d'un cancer du sein inflammatoire ou d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée, et/ou sont employés après la chirurgie dans le cadre d'un traitement adjuvant pour le traitement d'un carcinome infiltrant.

Dans le cadre des cancers du sein non métastatiques, ces traitements adjuvants ont pour objectif de limiter le risque de récurrence et d'optimiser les chances de guérison. En revanche, dans le cadre d'un cancer du sein métastatique, ces traitements permettent de stabiliser et d'améliorer la qualité de vie des patientes, voire de permettre des rémissions plus ou moins prolongées dans le temps (8).

Quel que soit le type de cancer, le choix de ces traitements dépendra des facteurs pronostics, des facteurs prédictifs de réponse au traitement (taille et grade de la tumeur, atteinte des ganglions lymphatiques, caractère hormonodépendant et surexpression de la protéine HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*), des traitements antérieurs reçus et de leurs tolérances (8).

Les traitements systémiques adjuvants peuvent être employés seuls ou en association. Ils sont les suivants :

- La chimiothérapie : débutée trois à six semaines après la chirurgie. Les molécules principalement employées appartiennent à la classe des taxanes et des anthracyclines.
- La thérapie ciblée : débutée trois à six semaines après la chirurgie également. Elle est indiquée en cas de surexpression des protéines HER2 et est toujours administrée en association aux chimiothérapies.

- L'hormonothérapie : indiquée en cas de tumeur hormonosensible, c'est-à-dire lorsqu'elle exprime des récepteurs hormonaux à la progestérone et/ou aux œstrogènes. L'hormonothérapie est habituellement indiquée après une chimiothérapie et une radiothérapie lors de la rémission de la patiente (8).

2.2.L'hormonothérapie

2.2.1. Métabolisme des œstrogènes

Les œstrogènes sont des hormones sexuelles naturellement sécrétées par l'organisme. Les trois œstrogènes naturels sont l'estradiol, l'estriol et l'estrone. Ils sont responsables du développement et du maintien des caractères sexuels secondaires féminins à partir de la puberté et sont impliqués dans le contrôle du cycle menstruel jusqu'à la ménopause. Ces hormones possèdent également un rôle dans le système cardiovasculaire, musculo-squelettique et le système nerveux.

Leur synthèse est issue du cholestérol et leurs précurseurs directs sont des androgènes : l'androstènedione et la testostérone. Ces androgènes sont convertis en estrone et en estradiol grâce à une enzyme appelée aromatase (Figure 3).

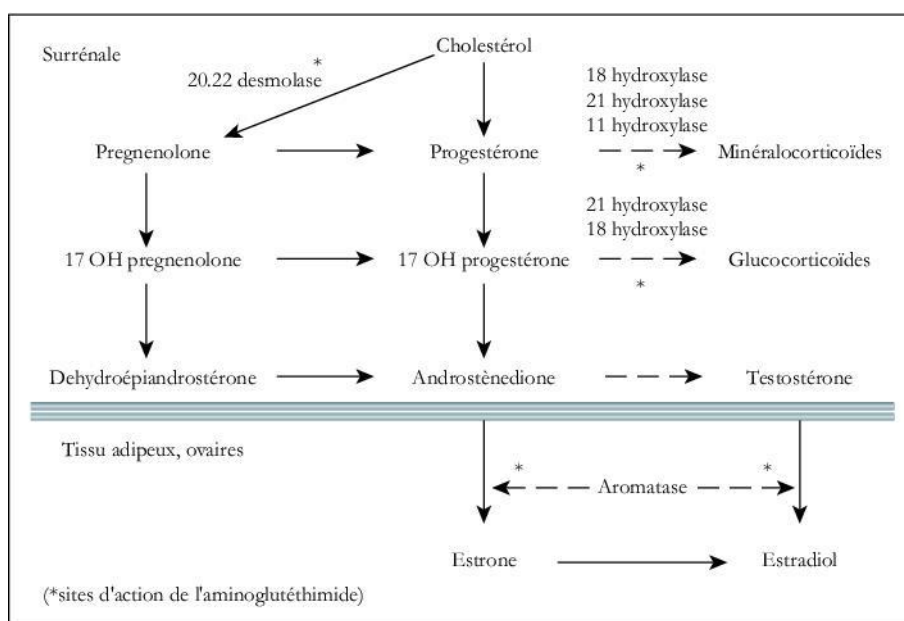


Figure 3: Métabolisme des œstrogènes. (Source : Cremoux P de, Diéras V, Poupon M-F, Magdelénat H, Sigal-Zafrani B, Fourquet A, et al. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2004;91(12):917-27)

Cette enzyme fait partie de la superfamille des cytochromes P450. Elle est responsable de la décarboxylation et de l'aromatisation de l'androstènedione et de la testostérone, principalement au niveau des ovaires et dans les tissus périphériques tels que les tissus adipeux, le foie, le sein normal et le sein tumoral. L'aromatisation est un processus spécifique et irréversible (9).

La sécrétion des œstrogènes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle s'effectue en cascade.

Chez la femme non ménopausée, la sécrétion est majoritairement d'origine ovarienne. L'hypothalamus sécrète de façon pulsatile une hormone appelée Gn-RH (*Gonadotrophin Releasing Hormone*), appelée aussi LH-RH (*Luteinizing Hormone- Releasing Hormone*), qui stimule l'hypophyse. En réponse, l'hypophyse sécrète la LH (*Luteinizing Hormone*) et la FSH (*Follicle Stimulating Hormone*). Ces hormones, libérées dans le sang, stimulent les ovaires qui, en réponse, sécrètent les œstrogènes. Les hormones ovariennes régulent à leur tour le fonctionnement de l'hypothalamus et de l'hypophyse par un rétrocontrôle négatif. Les contrôles de ces hormones varient suivant les phases du cycle menstruel (9,10).

Les œstrogènes sont également sécrétés, en plus petite quantité, par la conversion d'androgènes d'origine surrénalienne, au niveau des tissus périphériques et principalement dans les tissus adipeux (9,10).

A partir de la ménopause, la fonction ovarienne s'arrête, ce qui provoque une réduction de la sécrétion d'œstrogènes. La sécrétion est cependant maintenue dans les tissus périphériques et devient donc la principale source d'œstrogènes (9,10).

2.2.2. Œstrogènes et cancer

Un lien entre le rôle des œstrogènes et le cancer du sein a été mis en évidence, il y a plus de 100 ans, par Beatson (11). Depuis, de nombreux arguments épidémiologiques et biologiques accréditent le rôle des œstrogènes sur la prolifération des cellules cancéreuses mammaires.

On estime que 80% des cancers du sein sont hormonosensibles ou hormonodépendants, ce qui signifie que les cellules tumorales présentent à leur surface des récepteurs hormonaux ($RE\alpha$: Récepteurs aux œstrogènes α , et $RE\beta$: Récepteurs aux œstrogènes β), dont l'activation par les hormones naturellement produites par l'organisme (œstrogènes et progestérone) stimule leur croissance (10).

Les œstrogènes et leurs récepteurs représentent donc une cible thérapeutique majeure dans la prise en charge du cancer du sein hormonodépendant.

2.2.3. Stratégies thérapeutiques

L'hormonothérapie consiste à bloquer l'action ou la production des œstrogènes et/ou de la progestérone, naturellement produits par l'organisme, afin de supprimer la stimulation et donc le développement de la tumeur.

En pratique, un cancer du sein est dit hormonodépendant lorsque l'examen anatomopathologique de la tumeur révèle au moins 10% de cellules possédant des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone (8).

Plus le taux de récepteurs hormonaux est élevé, plus la tumeur est sensible à l'hormonothérapie. En revanche, l'hormonothérapie n'est pas efficace lorsque peu de récepteurs hormonaux ont été identifiés à la surface des cellules tumorales car cela signifie que les hormones n'affectent pas sa croissance.

Afin de bloquer l'effet prolifératif des œstrogènes sur la tumeur, différentes stratégies thérapeutiques existent et leur choix s'oriente selon le statut ménopausique de la patiente car les voies de synthèse des hormones diffèrent.

Trois stratégies thérapeutiques sont donc envisageables:

- Le blocage de la production d'œstrogènes d'origine gonadique, par suppression de la fonction ovarienne chez la femme non ménopausée,
- Un blocage des œstrogènes au niveau de leurs récepteurs ($RE\alpha$ et $RE\beta$), chez la femme ménopausée et non ménopausée,

- Une diminution de la synthèse des œstrogènes produits dans les tissus périphériques chez la femme ménopausée.

2.2.3.1. Suppression de la fonction ovarienne

Chez la femme non ménopausée, les œstrogènes sont produits essentiellement par les ovaires. Cette production peut être bloquée par la suppression de la fonction ovarienne.

La suppression de la fonction ovarienne peut se faire par une technique non médicamenteuse (ovariectomie ou irradiation des ovaires), ou médicamenteuse (analogues de la LH-RH).

Les traitements non médicamenteux consistent en une ablation des ovaires afin de stopper de manière définitive l'activité ovarienne et donc la production d'œstrogènes ovariens. Les ovaires peuvent être retirés au cours d'une chirurgie (ovariectomie) ou leur fonction peut être stoppée par irradiation, grâce à la radiothérapie. Dans ces deux cas, ces interventions entraînent une ménopause précoce chez la patiente.

Les traitements médicamenteux consistent en l'administration d'analogues de la LH-RH agissant au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les molécules commercialisées en France sont la goseréline et la leuproréline. Ils sont administrés par voie injectable dans le cadre des cancers du sein métastatiques hormonodépendants. Ces analogues d'hormone se fixent à l'hypophyse à la place des hormones naturelles (LH-RH/ GnRH) ce qui provoque une hyperstimulation de l'hypophyse entraînant donc sa désensibilisation. A l'issue de cette désensibilisation, l'hypophyse ne répondant plus aux hormones, elle ne sécrète plus de LH ni de FSH allant stimuler la production d'œstrogènes au niveau des ovaires. La production d'œstrogènes est donc arrêtée et la croissance des cellules cancéreuses hormonosensibles est stoppée. Ces traitements induisent une ménopause précoce. Cependant, à l'arrêt du traitement, les ovaires peuvent reprendre leur activité et produire à nouveau des œstrogènes (10).

2.2.3.2. Blocage des récepteurs aux œstrogènes

Les anti-œstrogènes sont des traitements rentrant en compétition avec les œstrogènes naturellement produits par l'organisme. En se fixant aux récepteurs aux estrogènes (RE α et RE β) présents dans les cellules, ils bloquent la stimulation des cellules cancéreuses. Ils sont donc indiqués aussi bien chez les femmes non ménopausées que chez les femmes ménopausées (10).

En France, le tamoxifène, le torémifène et le fulvestrant sont les trois anti-œstrogènes ayant une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le cadre du traitement du cancer du sein.

Parmi ces trois anti-œstrogènes, deux stratégies pharmacologiques sont distinguées: l'effet modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulators*) et l'effet antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes (SERD : *Selective Estrogen Receptor Degradation*).

Les SERMs

Les SERMs sont représentés par le torémifène et le tamoxifène. Leur action varie selon les tissus et le type de récepteur hormonal auquel ils se fixent.

Au niveau du sein, du vagin et du système nerveux central, les SERMs exercent une activité anti-œstrogénique par inhibition compétitive des œstrogènes au niveau du site de liaison à leurs récepteurs spécifiques. En se liant aux récepteurs cytosoliques des œstrogènes présents dans les cellules tumorales, le tamoxifène et le torémifène empêchent l'œstradiol de s'y fixer et donc d'exercer son action trophique (9).

Sur d'autres tissus tels que l'os et l'endomètre, les SERMs possèdent une activité œstrogénique. Cette propriété agoniste explique certains effets secondaires observés lors de l'utilisation de ces médicaments, comme une hypertrophie de l'endomètre responsable de l'augmentation de l'incidence des cancers de l'endomètre chez les patientes traitées, et une diminution de la densité osseuse. Cette diminution de la densité osseuse s'observe également chez les patientes pré-ménopausées en raison de l'effet agoniste inférieur à celui des

œstrogènes endogènes. L'effet agoniste du tamoxifène et du torémifène présente néanmoins un effet bénéfique sur le métabolisme lipidique en entraînant une diminution modérée de la cholestérolémie totale et de la teneur plasmatique en LDL (*Low Density Lipoprotein*) (9).

Le tamoxifène est indiqué pour le traitement du carcinome mammaire, de manière adjuvante dans le but de prévenir des récurrences, ou en traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique (12).

Le torémifène est indiqué en première intention du cancer métastatique du sein hormonosensible de la femme ménopausée (13).

Le tamoxifène et le torémifène se présentent sous forme de comprimés et sont administrés par voie orale.

Les SERDs

Les SERDs sont représentés par le fulvestrant. Il s'agit d'un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes avec une affinité comparable à l'estradiol.

Contrairement à l'action des SERMs qui ne fait que déplacer les hormones naturelles de leur récepteur, la liaison entre la molécule de fulvestrant et le récepteur à l'estradiol entraîne une altération de ce dernier. Cette altération empêche définitivement les œstrogènes de se fixer à leur récepteur et donc d'exercer leur action trophique sur les cellules cancéreuses. Ce mécanisme d'action est associé à une réduction des taux d'expression du récepteur aux œstrogènes (9,14).

Le fulvestrant est indiqué dans la prise en charge du cancer du sein hormonodépendant localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène, ou en cas de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogènes (14).

Il se présente sous forme de solution injectable et est administré par voie intramusculaire.

2.2.3.3. Diminution de la synthèse des œstrogènes

Chez la femme ménopausée, la production ovarienne d'œstrogènes ayant cessée, la principale source d'œstrogènes provient de l'aromatisation des androgènes d'origine surrénalienne, dans les tissus périphériques. Comme décrit précédemment, cette aromatisation est permise par un enzyme appelée aromatase.

Cette enzyme peut être inhibée par des traitements appelés inhibiteurs de l'aromatase. Cette inhibition permet de diminuer la biosynthèse des œstrogènes au niveau de tous les tissus où ce complexe enzymatique est présent, afin de diminuer la stimulation hormonale des récepteurs hormonaux de la tumeur. Des études ont montré que l'activité de cette enzyme pouvait être inhibée à plus de 98% (9,15,16).

Ces médicaments ne sont indiqués que chez la femme ménopausée car ils ont une efficacité réduite sur l'aromatase ovarienne chez les femmes non ménopausées, du fait du nombre important de substrats enzymatiques. De plus, chez ces femmes, la déprivation oestrogénique provoquée par ces molécules augmentent la stimulation gonadotrope (9,17).

De par leur structure chimique et leur mécanisme d'action, on peut distinguer deux groupes d'inhibiteurs de l'aromatase : les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens et les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens. Plusieurs générations d'anti-aromatases ont été développées. On distingue donc une première, une deuxième et une troisième génération. Tous ont en commun l'inhibition sélective de l'aromatase sans interférence avec les autres hormones stéroïdes (9).

Les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens

Les anti-aromatases stéroïdiens sont structurellement apparentés au substrat physiologique de l'aromatase : l'androstènedione. Ce sont des analogues structuraux de cette hormone.

En se fixant au site catalytique de l'enzyme, ces analogues entrent en compétition avec l'androstènedione. Ils exercent une action inhibitrice en empêchant toute activité d'aromatisation du substrat naturel par l'enzyme et donc toute biosynthèse des œstrogènes

dans les tissus où cette enzyme est présente. Ces molécules se lient de manière covalente et irréversible, ainsi une synthèse *de novo* de l'aromatase est nécessaire pour la restauration de l'activité enzymatique. On parle d'inhibiteurs suicides (9).

La première génération d'anti-aromatases stéroïdiens est représentée par le testolactone, la deuxième génération par le formestane, puis la troisième génération par l'exémestane (16).

Les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens

Les anti-aromatases non stéroïdiens sont eux des dérivés azolés. Ils inhibent l'enzyme aromatase en se liant de façon compétitive à un atome d'azote du radical hème de l'aromatase. Contrairement aux inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens, l'interaction entre la molécule et l'aromatase est réversible et se fait par l'intermédiaire de liaisons hydrogènes ou des liaisons de Van der Waals, ce qui permet à de nouvelles molécules de se fixer à l'enzyme (9).

Les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens de première génération sont représentés par l'aminoglutéthimide, la deuxième génération par le fadrozole et le rogletimide, puis la troisième génération par l'anastrozole et le létrozole (16).

Les générations d'inhibiteurs de l'aromatase

Chaque génération d'anti-aromatase successive a été associée à une amélioration de la spécificité des molécules pour l'enzyme, une meilleure suppression de l'activité enzymatique et une diminution de leurs effets secondaires (17). Du fait de leur manque de spécificité et de leurs effets indésirables, les inhibiteurs de l'aromatase de première et deuxième génération n'ont pas été utilisés comme traitement hormonal adjuvant mais en tant que traitement des cancers métastatiques (18). Actuellement, seuls les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération sont utilisés car ils sont davantage spécifiques et mieux tolérées par les patientes. En France, les molécules employées sont l'exémestane, le létrozole et l'anastrozole (9).

Les études menées jusqu'à présent ne montrent pas de supériorité de l'une de ces molécules vis-à-vis des autres (15). En revanche, ces molécules ont montré plus d'efficacité que le tamoxifène en termes de prévention des récurrences de cancer du sein (19).

2.2.4. Durée de traitements recommandée de l'hormonothérapie

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'utiliser ces traitements adjuvants sur une durée totale de 5 ans et de manière plus ou moins associée selon le statut ménopausique de la patiente et la tolérance des molécules (Tableau 1).

Tableau 1: Recommandations de la HAS pour l'utilisation de l'hormonothérapie en traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant. (Source HAS)

Femme non ménopausée		Femme ménopausée
Tamoxifène	Seul pendant 5 ans	• Pendant 2 à 3 ans, en alternance avec un inhibiteur de l'aromatase, pour une durée totale de l'hormonothérapie de 5 ans au minimum. • Ou seul pendant 5 ans, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase
Anastrozole, Létrozole, Exémestane	Contre-indiqué	• Seul pendant 5 ans • Ou après le tamoxifène pour une durée totale de l'hormonothérapie de 5 ans au minimum.
Suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes	Au cas par cas (technique non définitive de préférence)	Non indiquée

La durée de traitement de l'hormonothérapie avait communément été admise sur la base des études cliniques qui avaient été menées sur l'utilisation du tamoxifène en traitement adjuvant (15,17-21).

Cinq ans de traitement hormonal adjuvant par tamoxifène avaient montré une réduction du risque relatif de récurrence à 15 ans, de 40.0% (un gain de 13.2% par rapport à l'absence de traitement) ainsi qu'une diminution de la mortalité à 15 ans avec un risque relatif de 0.7 et un bénéfice absolu de 9.2% (18).

Suite au développement des inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération, des études ont comparé l'efficacité de ces molécules selon différents schémas d'administration (inhibiteurs de l'aromatase en monothérapie pendant 5 ans, tamoxifène en monothérapie pendant 5 ans, 2-3 ans de tamoxifène suivi de 2-3 ans d'inhibiteurs de l'aromatase). Les inhibiteurs de l'aromatase utilisés seuls pendant 5 ans et l'utilisation séquentielle des molécules ont montré une meilleure efficacité que le tamoxifène utilisé en monothérapie pendant 5 ans, en termes de diminution du risque relatif de récurrences. En revanche, il n'a pas été montré de supériorité du schéma séquentiel en comparaison de l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase en monothérapie pendant 5 ans (18).

De récentes études semblent aller dans le sens d'une prolongation de ces traitements au-delà de 5 ans. Il a en effet été montré que près de 50% des récurrences surviendraient au-delà des cinq années qui suivent le diagnostic du cancer, et que le risque de récurrence chez ces patientes persisterait au-delà de 15 ans. Ces résultats ont ainsi relancé le débat concernant la durée et les schémas de traitements optimaux. Des études sont actuellement en cours de réalisation afin de déterminer la durée et les combinaisons optimales de ces traitements adjuvants (15,18,19,22,23).

Bien que les résultats des premières études soient en faveur d'un bénéfice de l'extension de la durée de traitement à 10 ans, il doit être gardé à l'esprit qu'une augmentation de la durée de traitement peut être à l'origine d'effets indésirables survenant au long terme et pouvant amener à une discontinuation du traitement (24). Ces effets sont donc à prendre en compte dans la détermination de la durée optimale de traitement, dans la mesure où le bénéfice de ces traitements n'est envisageable que si la patiente est persistante et observante.

3. PERSISTANCE ET OBSERVANCE AUX TRAITEMENTS PAR INHIBITEURS DE L'AROMATASE

3.1.Définitions

La persistance et l'observance thérapeutique sont deux paramètres permettant d'expliquer les comportements en santé des patients.

Haynes a été le premier à définir l'observance thérapeutique en 1979, comme « l'importance avec laquelle les comportements d'un individu, en termes de prise médicamenteuse, de suivi de régimes ou de changement des habitudes de vie, coïncident avec les conseils médicaux et de santé ». Actuellement, il n'existe pas de véritable consensus dans la définition, mais les travaux récemment publiés s'accordent à dire que l'observance ou la compliance à un traitement, peuvent être définies comme le fait de suivre des prescriptions médicales. Ces termes peuvent être associés au terme d'adhérence, faisant référence à la participation active, impliquée et rigoureuse du patient vis-à-vis de ses propositions thérapeutiques, en tenant compte des dimensions psychologiques et environnementales (25).

En revanche, la persistance est un terme récent. Elle est définie par l'ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and outcomes Research*) comme l'« action du patient de *poursuivre* son traitement ou de continuer de le renouveler pendant une durée déterminée » (25).

3.2.Persistance et observance des inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase, sont donc prescrits en tant que traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant chez la femme ménopausée. Ils ont montré une efficacité supérieure au tamoxifène sur cinq ans dans l'allongement de la durée de survie sans rechute.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés par ces femmes traitées, sont liés à l'effet anti-oestrogénique de ces médicaments provoquant une déplétion hormonale. Ces effets sont de l'ordre de bouffées de chaleur, d'asthénie, de troubles du métabolisme osseux (fractures, ostéoporose,...), de troubles musculo-squelettiques (arthralgies, myalgies,...) et de troubles métaboliques (hypertension, dyslipidémie, ...) (10,15,26–28). Ces effets ne sont pas rares et certains, tels que les troubles musculo-squelettiques, ont été rapportés chez près d'une femme traitée sur deux (29).

Ces effets indésirables ont été identifiés comme des déterminants majeurs de la non-adhérence et de la discontinuation des traitements (29,30). Une étude a montré que près de 20% des femmes présentant des arthralgies, discontinuaient leur traitement suite à ces douleurs (29). Ces effets secondaires seraient donc un frein majeur à la poursuite du traitement (30,31). Or, une discontinuation et/ou une mauvaise adhérence à des traitements anticancéreux oraux, réduisent l'efficacité de ces molécules, induisant une accélération de la progression de la maladie et une diminution des taux de survie. Hershman *et al.* a démontré une augmentation de plus de 7% du risque absolu de la mortalité chez les femmes ayant présenté un arrêt prématuré de traitement en comparaison des femmes traitées 4.5 ans (32). Il a également été montré que la non-adhérence aux traitements de l'hormonothérapie augmente avec le temps contrairement à la persistance qui, elle, diminue au cours du temps (30).

La discontinuation à ces traitements a été décrite lors d'essais cliniques, rapportant des taux non négligeables allant de 8% à 28% des patientes traitées. Les essais cliniques étant considérés comme un cadre idéal pour la poursuite et l'adhésion à un traitement, ces taux sont sous-estimés par rapport aux pratiques réelles de soins (33).

En effet, des taux très variables de discontinuation et d'adhérence ont été retrouvés dans des études non interventionnelles. Les taux de discontinuation aux traitements hormonaux adjuvants s'élèvent à plus de 50% et les taux de non-adhérence à près de 60%

(34,35). Ces taux ne distinguent pas les inhibiteurs de l'aromatase du tamoxifène, et certains ne prennent en compte que le tamoxifène. En effet, les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération ayant été commercialisés plus tardivement, la majorité des études est menée sur l'utilisation du tamoxifène. Les études menées entre 2000 et 2007 sont exclusivement réalisées sur le tamoxifène dans un contexte d'essais cliniques. Les premiers résultats sur les inhibiteurs de l'aromatase ont pu être publiés en 2008 pour l'anastrozole (30). Cependant, une revue récente a distingué les inhibiteurs de l'aromatase et le tamoxifène. Cette revue a montré que le taux de discontinuation des inhibiteurs de l'aromatase était compris entre 18,9% et 24.7% et le taux d'adhérence compris entre 62.0% et 94.7%. Ces taux prennent en compte trois études (30).

Les différences observées entre les études s'expliquent en partie par des périodes d'études différentes, le recours à des outils de mesure et des bases de données différentes et à des définitions de l'adhérence et de la discontinuation différentes (30).

Il est donc évident que la prise d'inhibiteurs de l'aromatase est associée à une mauvaise adhérence et une mauvaise persistance, non sans conséquences, puisque ces pratiques ont un impact sur l'efficacité du traitement et donc sur la progression de la maladie et les chances de survie des patientes.

L'adhérence (ou l'observance) et la persistance à ces traitements sont donc des enjeux majeurs dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, car les femmes ne ressentent pas le bénéfice du traitement au quotidien mais sont confrontées au quotidien des effets indésirables (30,31,36–38).

3.3. Justification d'une étude descriptive

L'âge moyen des femmes lors d'un diagnostic de cancer du sein est de 63 ans (1). Au vu du statut ménopausique de la majorité d'entre-elles, les inhibiteurs de l'aromatase se trouvent en première ligne thérapeutique comme traitement adjuvant d'un cancer du sein hormonosensible.

Ces traitements sont actuellement prescrits sur 5 ans, pour leur efficacité sur le taux de survie sans récurrence et de survie globale. Cependant, ces médicaments sont sources d'effets secondaires pouvant être à l'origine d'une mauvaise observance et d'une non-persistance. Or l'efficacité de ces traitements a été calculée dans la mesure où les patientes étaient observantes et persistantes. Les études actuelles rapportent des taux de non-persistance non négligeables et supérieurs à ceux décrits dans les essais cliniques.

La non-persistance et la mauvaise observance n'étant pas prises en compte dans les calculs des taux de survie des patientes lors de l'utilisation de ces molécules, il est nécessaire de mettre en œuvre des études pragmatiques observationnelles dans la « vraie vie » pour évaluer ces comportements, afin d'améliorer au mieux les prises en charge des patientes. Les taux de survie sans récurrence et de survie globale calculés pour les inhibiteurs de l'aromatase, ont été déterminés dans un contexte d'essai clinique, dans un cadre optimal de prise en charge, et sont donc par conséquent probablement surestimés par rapports aux taux pouvant être retrouvés en « vraie vie ».

Une étude en « vraie vie », nommée ASTIA (Arrêts et/ou Switch sous Traitement par Inhibiteurs de l'Aromatase) a ainsi été menée afin d'estimer les taux de persistance et d'observance aux inhibiteurs de l'aromatase dans la région Pays de la Loire. Contrairement aux études actuellement publiées, elle distingue deux événements majeurs: l'arrêt et/ou le switch de traitement. L'arrêt signe la non-persistance et le switch indique un problème de tolérance et doit donc être surveillé car il pourrait constituer un indicateur de future non-persistance. Le switch de traitement étant favorisé lors de survenue d'effets indésirables, il est une variable indispensable à prendre en compte dans le calcul du taux de persistance.

Une estimation des taux d'observance et de persistance des inhibiteurs de l'aromatase, au niveau régional, permettrait de réaliser des actions ciblées auprès des professionnels de

santé afin d'améliorer la prise en charge de ces patientes et d'optimiser leur chance de survie sans récurrence.

Et la quantification des taux de persistance et d'observance aux inhibiteurs de l'aromatase à l'échelle régionale pourrait également apporter des informations indispensables aux autorités de santé pour la prise d'une décision quant aux pratiques de prescription de ces molécules vers un allongement de la durée de traitement.

DEUXIEME PARTIE

**Une étude descriptive de la persistance et de
l'observance aux traitements par inhibiteurs de
l'aromatase**

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est de décrire la persistance des traitements par inhibiteurs de l'aromatase, au travers la caractérisation des switch(s) et/ou des arrêts de traitements chez les femmes traitées par inhibiteurs de l'aromatase dans la région Pays de la Loire.

En second lieu, cette étude a pour objectif de décrire l'observance des patientes vis-à-vis de ces traitements, de décrire les pratiques de primo-prescription des inhibiteurs de l'aromatase, de décrire la spécialité des primo-prescripteurs ainsi que de décrire le taux de survenue des décès au sein de cette population.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1.Source de données

2.1.1. La base de données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)

Le Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) est une base de données nationale créée en 1999 par la loi de financement de la sécurité sociale.

Cette base de données a pour objectif de suivre et d'analyser les dépenses en santé, de contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux prestataires de soins les informations pertinentes relatives à leur activité, à leurs recettes et à leurs prescriptions (39,40).

Le SNIIRAM regroupe les données exhaustives individualisées et anonymes des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'Assurance Maladie pour les soins du secteur libéral (39) :

- Le régime général (Caisse Nationale d'Assurance Maladie de Travailleurs Salariés, CNAMTS),
- La caisse nationale d'assurance pour les salariés et exploitants agricoles (Mutuelle Sociale Agricole, MSA),
- La caisse nationale d'assurance des travailleurs indépendants (Régime Social des Indépendants, RSI),
- Douze régimes supplémentaires.

Les informations issues de ces remboursements sont collectées de manière nominative, puis regroupées après anonymisation au sein d'une banque de données. Cette banque de données peut-être chaînée à la base de données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) afin d'apporter des informations sur les séjours hospitaliers des patients, en particulier sur les diagnostics et les actes médicaux réalisés (Figure 4) (40).

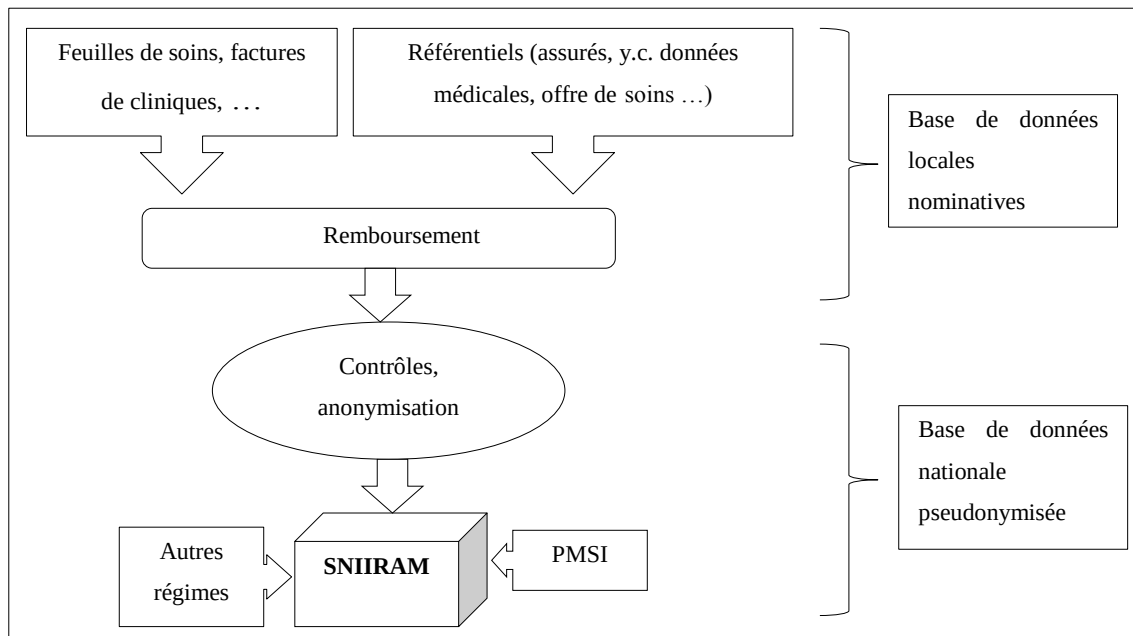


Figure 4 : Structure du SNIIRAM.

Le SNIIRAM constitue donc une base de données complète rapportant les parcours de soins détaillés des patients.

2.1.2. Description des données du SNIIRAM

La base de données SNIIRAM enregistre de manière exhaustive toutes les données brutes suivantes (41) :

- Sur les patients : âge, sexe, bénéfice de la Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C), commune et département de résidence, diagnostic d’Affection de Longue Durée (ALD) et date de décès.
- Sur la consommation de soins de ville : prestations remboursées avec codage des actes médicaux, des examens biologiques, des dispositifs médicaux et des médicaments.
- Sur la consommation de soins en établissement : séjours en cliniques privées et séjour du PMSI pour l’ensemble des établissements sanitaires.

- Sur l'offre de soins : spécialité du prescripteur, spécialité ou catégorie de l'exécutant, lieu d'exécution, département et commune d'implantation, statut conventionnel et juridique.
- Sur les pathologies traitées : diagnostics codés ou information de nature médicale.

Les données médicales et les données permettant une ré-identification indirecte des bénéficiaires sont accessibles uniquement pour un nombre restreint d'utilisateurs sous la responsabilité d'une autorité médicale et selon des profils de droits d'accès spécifiques (42).

2.1.3. Intérêt du SNIIRAM

Le SNIIRAM constitue donc une base de données médico-administrative complète sur le parcours de soins des patients. Il s'agit d'un outil de recherche reconnu par la communauté scientifique et par les autorités de santé (43,44).

Cette base de données présente un avantage certain dans la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques, puisqu'elle est valide, permanente, réactive, de grande taille, sans perdus de vues et exhaustive (la CNAMTS couvre environ 86% de la population française, le MSA et le RSI environ 5% chacun et les autres les 4% restants).

Cette base de données est entièrement adaptée à la réalisation d'une étude d'utilisation sur les inhibiteurs de l'aromatase en « vie réelle ». En effet, ces médicaments sont entièrement remboursés par le système d'Assurance Maladie, donc l'ensemble des délivrances de ces médicaments dans la région Pays de la Loire a été enregistré de manière exhaustive. Cette base de données permettra donc une estimation précise et valide des taux de persistance et d'observance à ces traitements parmi les femmes traitées dans la région Pays de la Loire.

2.2.Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle réalisée à partir de la base de données de l'Assurance Maladie de la région Pays de la Loire.

Une cohorte a été constituée à partir d'une population source représentée par l'ensemble des assurés et bénéficiaires des régimes de l'Assurance Maladie de la région Pays de la Loire.

2.3.Population d'étude

L'étude a ciblé une population féminine, principale utilisatrice des inhibiteurs de l'aromatase. Ainsi, la population cible de l'étude a été définie comme toutes les femmes de la population source initiant un traitement par un des trois inhibiteurs de l'aromatase commercialisés en France : le létrozole, l'anastrozole et l'exémestane.

Les traitements par inhibiteurs de l'aromatase étant prescrits chez l'adulte, les patientes âgées de moins de 18 ans ont été exclues de l'étude.

2.4.Expositions d'intérêt

L'exposition d'intérêt est représentée comme l'exposition aux inhibiteurs de l'aromatase commercialisés en France : l'anastrozole, l'exémestane et le létrozole. Les génériques de ces médicaments n'ont pas été différenciés des princeps car seules les Dénominations Communes Internationales (DCI) ont été prises en compte dans cette étude.

L'initiation à ces traitements a été définie comme suit : Toute première délivrance d'anastrozole, d'exémestane ou de létrozole au cours de la période d'inclusion. Afin de s'assurer du caractère incident de l'exposition, cette délivrance ne devait pas être précédée d'une délivrance d'inhibiteurs de l'aromatase ou de médicaments comparables dans les 6 mois précédant la période d'inclusion.

Les médicaments comparables ont été définis comme les autres médicaments faisant partie de l'hormonothérapie, utilisés pour la même indication que les inhibiteurs de l'aromatase. Ces médicaments sont représentés par les SERMs (tamoxifène) et les SERDs

(fulvestrant). Le torémifène n'a pas été considéré comme médicament comparable, car il ne s'agit pas d'un traitement adjuvant dans la prise en charge du cancer du sein.

Les consommations d'inhibiteurs d'aromatase par voie orale et des médicaments comparables par voie orale ont été suivies dans le temps.

2.5. Périodes de l'étude

Les patientes ont été incluses du 1^{er} juillet 2009 au 31 décembre 2009. Ainsi, toute patiente de plus de 18 ans, initiant un traitement par inhibiteurs de l'aromatase dans la région Pays de la Loire au cours de cette période, a été incluse.

La date d'inclusion correspond à la date d'initiation de l'inhibiteur de l'aromatase. Cette date a été appelée date index. Pour chaque patiente, cette date index est précédée d'une période de « wash-out » correspondant aux 6 mois précédant la première délivrance de l'inhibiteur de l'aromatase. Au cours de cette période, aucun traitement par inhibiteurs de l'aromatase ou traitement comparable (tamoxifène et fulvestrant) ne devait être délivré, afin de s'assurer du caractère incident de l'exposition à l'inclusion. Cette période a débuté au plus tôt le 1^{er} janvier 2009 pour les patientes incluses au 1^{er} juillet 2009 et au plus tard le 30 juin 2009 pour les patientes incluses au 31 décembre 2009 (Figure 5).

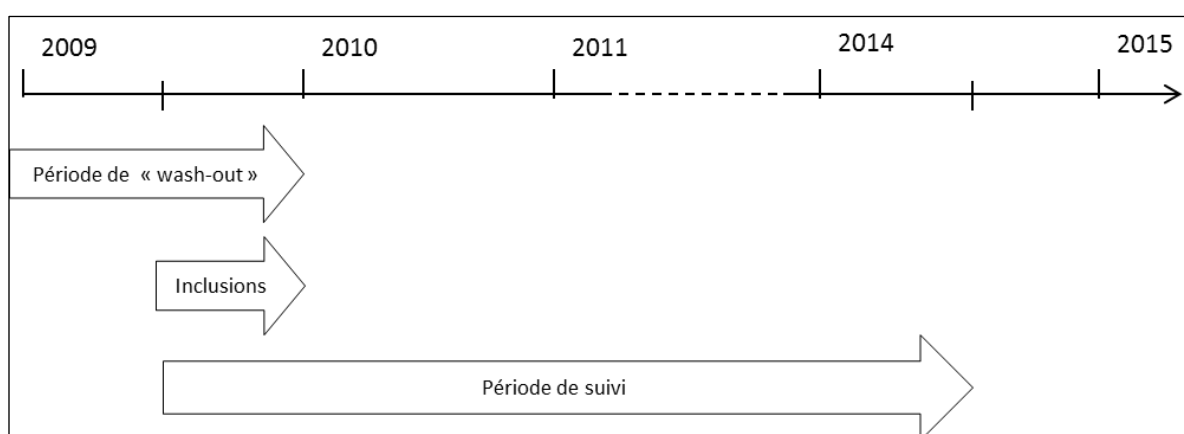


Figure 5: Schématisation des périodes de l'étude.

Les consommations des inhibiteurs de l'aromatase et des médicaments comparables utilisés par voie orale (tamoxifène) ont été suivies dans la population d'étude pendant au minimum 4.5 ans et au maximum 5 ans suivant la date index. Pour chaque patiente, la période de suivi s'est étendue de la date index jusqu'à une date de censure (date de décès, date d'arrêt des traitements) ou jusqu'à la fin de la période de suivi (date de point ou cut-off) (Figure 5).

2.6.Définitions des événements d'intérêt

2.6.1. Persistance aux traitements

La persistance dans notre étude est définie par la période couverte par un inhibiteur de l'aromatase ou par du tamoxifène : c'est la période pendant laquelle la femme va recevoir un traitement d'hormonothérapie oral du cancer du sein.

2.6.1.1. Arrêts de traitements

Un arrêt est défini comme une durée de traitement inférieure à 4.5 ans. Pour cela, une durée de traitement a été calculée pour chaque patiente. Cette durée a été calculée de la manière suivante : « nombre de jours entre la date de la dernière délivrance et la date index ».

La durée de suivi étant de minimum 4.5 ans et les délivrances des médicaments se faisant pour une durée minimale de 28 jours, nous avons estimé que 4.5 ans de traitement revenait à 1 671 jours de couverture médicamenteuse. Cette valeur a été calculée de la manière suivante : « 4.5×365 jours + 28 jours ».

Les patientes ont été considérées comme traitées moins de 4.5 ans lorsque leur durée de traitement était inférieure à 1 671 jours. Ces patientes ont été considérées comme non-persistantes. A l'inverse, toute patiente dont la durée de traitement était supérieure ou égale à 1 671 jours ont été considérées comme ayant été traitées au minimum 4.5 ans et ayant été persistantes à leur traitement.

Afin de différencier les arrêts des traitements probablement liés à des décès, des arrêts sans lien avec un décès, le calcul suivant a été réalisé :

« Date de décès – (date de la dernière délivrance + nombre de comprimés à la dernière délivrance) »

La date de décès correspond au mois et à l'année du décès des patientes. Nous avons considéré que les femmes étaient décédées au premier jour de chaque mois.

Lorsque la valeur obtenue était strictement inférieure à zéro, alors nous avons considéré un arrêt pour cause de décès. En revanche, lorsque la valeur obtenue était supérieure ou égale à zéro, nous avons considéré un arrêt de traitement suivi d'un décès.

2.6.1.2. Switch(s) de traitements

Un switch est défini comme la délivrance d'au minimum un inhibiteur de l'aromatase différent du traitement initialement prescrit à la date index, ou de la délivrance d'un traitement comparable par voie orale (tamoxifène), au cours de la période de suivi.

Chaque molécule possédant son propre code, l'identification d'un switch dans la base de données s'est faite par la présence d'un nombre de code supérieur à 1 au cours de la période de suivi. Les changements d'une molécule princeps par un générique, et les changements d'un générique par une molécule princeps n'ont pas été considérés comme des switches.

Suivant la nature des changements de traitements, deux types de switches ont été définis : le switch intra-classe et le switch inter-classe :

- Le switch intra-classe correspond au changement d'un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole ou létrozole ou exémestane) pour un autre inhibiteur de l'aromatase (anastrozole ou létrozole ou exémestane).
- Le switch inter-classe correspond au changement d'un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole ou létrozole ou exémestane) pour une molécule comparable par voie orale (tamoxifène).

A l'inverse, l'absence de switch de traitement au cours de la période de suivi a été définie comme la délivrance du même inhibiteur de l'aromatase durant toute la durée de traitement. En pratique, cette absence de switch s'observe par un nombre de code égal à 1 à la fin de la période de suivi, pour chaque patiente considérée.

2.6.2. Observance aux traitements

L'observance est définie comme la manière dont un patient suit, ou ne suit pas ses prescriptions médicales et coopère à son traitement. Afin de l'évaluer, un taux de couverture a été calculé pour chaque patiente. Il correspond au rapport du nombre d'unités thérapeutiques délivrées sur la durée totale de suivi. Ce calcul est possible car les posologies des inhibiteurs de l'aromatase sont toutes d'un comprimé par jour. Il n'y a donc aucune raison pour que la dose soit augmentée ou diminuée. Cette posologie est identique pour toutes les femmes traitées.

Il n'existe pas de consensus dans la définition d'une valeur seuil distinguant une bonne observance, d'une inobservance (45). Cette valeur seuil dépendrait du type de traitement pris par le patient. Cependant, dans la littérature, la valeur seuil utilisée pour définir l'observance à un traitement anticancéreux oral a été admise à 80% (34,35).

Nous avons donc utilisé cette borne de 80% pour caractériser l'observance des patientes :

- Une patiente est considérée comme observante lorsque le taux de couverture obtenu est supérieur ou égal à 0.80.
- Une patiente est considérée comme non-observante lorsque le taux de couverture obtenu est strictement inférieur à 0.80.

2.7. Les variables recueillies

Les bases originelles de l'Assurance Maladie contenaient un grand nombre de variables. Seules certaines d'entre elles nous ont été utiles. Ces variables concernaient des données relatives aux patients, aux prestations remboursées dans le cadre des soins réalisés en médecine de ville ainsi que les données relatives aux prescripteurs. Le Tableau 2 explicite les variables initiales, et le Tableau 3 les variables créées dont nous avons eu besoin pour réaliser l'étude.

Tableau 2: Variables initiales utilisées dans l'étude.

Nom de la variable	Descriptif
BEN_NIR_PSA	Numéro d'Inscription au Répertoire
BEN_RNG_GEM	Rang gémellaire
DATE_INIT	Date d'initiation du traitement par inhibiteurs de l'aromatase (date d'inclusion= date index)
DATE_EXECUTION	Date de délivrance des médicaments (inhibiteurs de l'aromatase et médicaments comparables) sur la période de suivi
ATC7	Code ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique)
LIBATC7	Libelle du code ATC
CIP_7	Code CIP (Code Identifiant de Présentation)
NOM_COURT	Nom court du code CIP
QUANTITE	Nombre de boîtes délivrées
NB_UNIT	Nombre de comprimés délivrés
MAX_DATE EXECUTION	Date maximale de délivrance d'un médicament suivi

DATE_DC	Mois et année de décès
DAT_MAX_SOINS	Date maximale d'exécution d'une prestation remboursée (calculée uniquement si la patiente est vivante, en l'absence de délivrance d'un médicament suivi à la date de fin du suivi) (mois/année). Cette date permet de s'assurer que la patiente n'est pas décédée malgré l'absence de délivrance de traitement.
AGE	Age à l'inclusion
NB_ATC7	Nombre de classes ATC différentes sur la période de suivi (pour déterminer le nombre de traitements différents dont la patiente a eu recours durant sa période de traitement)
NB DATE DELIVRANCES	Nombre de dates de délivrances
SPE1	Spécialité du prescripteur

Tableau 3: Variables créées pour l'étude, à partir des variables initiales.

Variables créées	Descriptif	Calculs
DECES	Décès sur la période d'étude (oui/non)	
DELAI	Délai entre les délivrances (jours)	$(DATE_EXECUTION)_n - (DATE_EXECUTION)_{n-1}$
PERIODE_SUIVI	Période de suivi (jours)	$(MAX_DATE_EXECUTION - DATE_INIT) + NB_UNIT$
DATE_ARRET	Date d'arrêt des traitements (jj/mm/aaaa)	$MAX_DATE_EXECUTION + NB_UNIT$
DELAI_ARRET_DECES	Délai entre l'arrêt du traitement et le décès, lors de la présence d'un décès (jours)	$DATE_DC - DATE_ARRET$
NB_TOTAL_CPR	Nombre total de comprimés pris sur la période de suivi (comprimés)	$SOMME(NB_UNIT)$
TAUX_COUVERTURE	Taux de couverture	$NB_TOTAL_CPR / PERIODE_SUIVI$

2.8.Méthode d'analyse des données

2.8.1. Approche descriptive

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, une approche descriptive a été mise en place.

Les variables catégorielles ont été présentées sous forme de quantité (n) et de proportion (%). Et les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne associée à l'écart-type, de minimum, de maximum, et de médiane associée aux écarts interquartiles (quartile 1 et quartile 3).

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SAS® 9.4.

2.8.1.1. Description de la persistance aux traitements

L'objectif principal de l'étude ASTIA étant de caractériser les arrêts et les switches de traitements afin de décrire la persistance aux traitements par inhibiteurs de l'aromatase, un arbre décisionnel a été créé afin de former des groupes de patientes et de les décrire (Figure 6).

2.8.1.1.1. Description des arrêts de traitements

Afin de caractériser les arrêts de traitements, les patientes incluses dans l'étude ont été divisées en deux groupes, selon leur durée de traitement enregistrée au cours de leur période de suivi:

- Les patientes présentant une durée de traitement supérieure ou égale à 1 671 jours. Ce groupe représente les patientes traitées au minimum 4.5 ans, soit n'ayant pas arrêté leur traitement au cours des 4.5 premières années qui ont suivi la mise en place de l'inhibiteur de l'aromatase.
- Les patientes ayant une durée de traitement inférieure à 1 671 jours. Ce groupe représente les patientes traitées moins de 4.5 ans, soit ayant arrêté leur traitement au

cours des 4.5 premières années qui ont suivi la mise en place de l'inhibiteur de l'aromatase.

La proportion de femmes présentant une durée de traitement inférieure à 1 671 jours a été définie comme le taux d'incidence des arrêts de traitements. Ce taux a été calculé globalement, puis en sous-groupes, selon la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement (Figure 6).

La nature des arrêts de traitements, leur délai de survenue et leur répartition dans le temps ont également été décrits.

2.8.1.1.2. Description des switches de traitements

Dans un second temps, afin d'analyser les switches de traitements, les deux groupes formés pour la description des arrêts ont chacun été divisés en deux sous-groupes, selon la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement :

- Les patientes dont les délivrances au cours de leur période de suivi n'ont concernées qu'une molécule d'intérêt (nombre de code enregistré = 1). Ce groupe représente les patientes traitées par le même inhibiteur d'aromatase que celui initié à l'inclusion. Ces patientes sont considérées comme n'ayant pas présenté de switch de traitement.
- Les patientes présentant, au cours de leur période de suivi, des délivrances d'au minimum une molécule différente de la molécule initiée à l'inclusion (nombre de code enregistré >1). Ce groupe représente les patientes ayant présenté au minimum un switch de traitement.

La proportion des femmes présentant plus d'un code au cours de leur période de suivi a été définie comme le taux d'incidence de survenue des switches de traitements.

Ont été également décrits : le nombre de switches présentés par patiente, le nombre de molécules d'intérêt auxquelles elles ont eu recours durant leur période de suivi, la nature et le délai de survenue des premiers switches, la nature des switches suivants et la répartition des switches dans le temps.

2.8.1.2. Description de l'observance aux traitements

Pour chacune des patientes incluses, un taux de couverture a été calculé afin de déterminer le taux d'observance des patientes vis-à-vis de leur traitement. Les taux d'observance ont été calculés au sein de la population incluse et selon les groupes et sous-groupes formés.

Les taux de couverture ont été décrits de la manière suivante : minimum, maximum, moyenne, écart-type, premier quartile 1, médiane et troisième quartile.

2.8.1.3. Description des primo-prescripteurs des inhibiteurs de l'aromatase

La spécialité des primo-prescripteurs des inhibiteurs de l'aromatase a été décrite au sein de la population incluse et selon les groupes et sous-groupes formés.

2.8.1.4. Description des primo-prescriptions d'inhibiteurs de l'aromatase

La nature des molécules d'initiation a été décrite au sein de la population incluse et selon les groupes et sous-groupes formés.

2.8.1.5. Description des décès

Le nombre de décès a été décrit au sein de la population incluse et selon les groupes et sous-groupes formés.

2.8.2. Analyse statistique

Des courbes de survies ont été réalisées afin de modéliser dans le temps la survenue des évènements d'intérêt (arrêt et switchs de traitements). Ces courbes de survies ont été comparées grâce à des tests usuels tels que le test du Log-Rank.

Les proportions et les moyennes ont été comparées grâce à des tests usuels (test de Wilcoxon, test exact de Fisher et test du Chi-2). Le choix de ces tests a été déterminé selon la nature de la variable, le type d'échantillon et le type de variable à comparer.

2.8.3. Arbre décisionnel

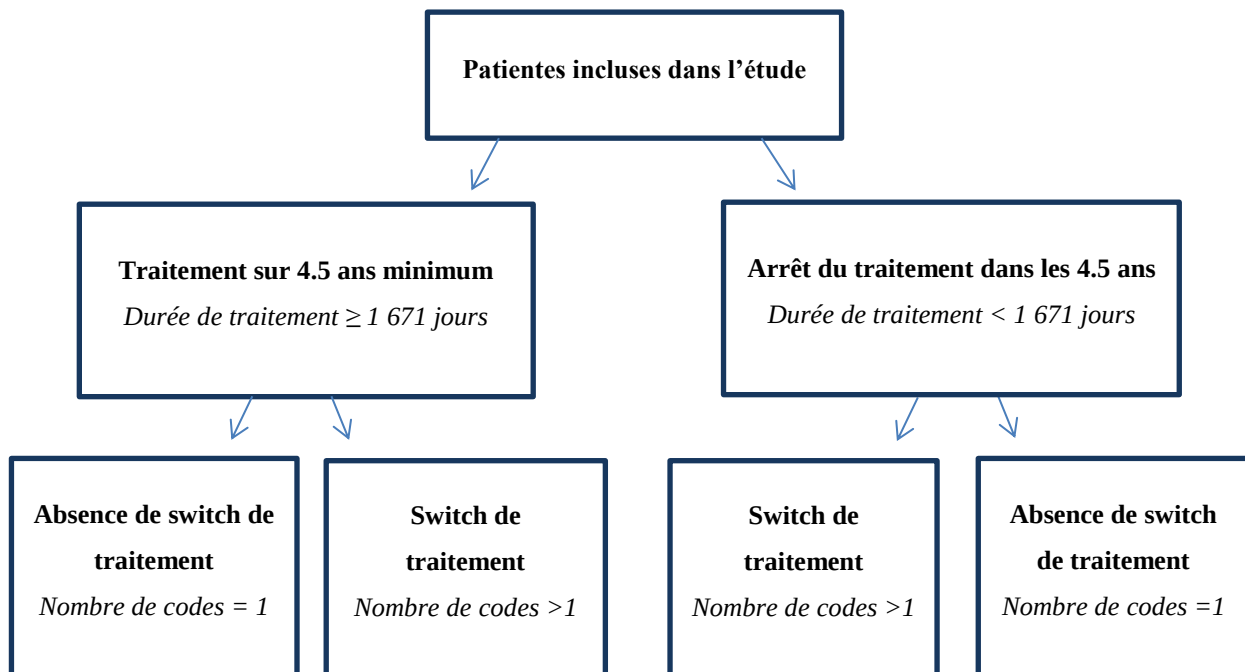


Figure 6: Arbre décisionnel.

3. RESULTATS

3.1. Description de la population incluse

Au total, 1 011 patientes ont initié un traitement par inhibiteur de l'aromatase par voie orale dans la région Pays de la Loire, entre le 1^{er} juillet 2009 et le 31 décembre 2009. Les délivrances de ces patientes ont été suivies jusqu'au 30 juin 2014.

Pour l'ensemble de ces patientes, 38 228 délivrances ont été enregistrées dont 20 514 de létrozole, 10 913 d'anastrozole, 5 275 d'exémestane et 1 526 de tamoxifène.

Ces 1 011 patientes ont été réparties au sein de quatre sous-groupes, selon leur durée de traitement et selon la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement. Au total, 461 (45.6%) patientes ont été traitées moins de 4.5 ans, et 550 (54.4%) ont été traitées pendant au minimum 4.5 ans (Figure 7).

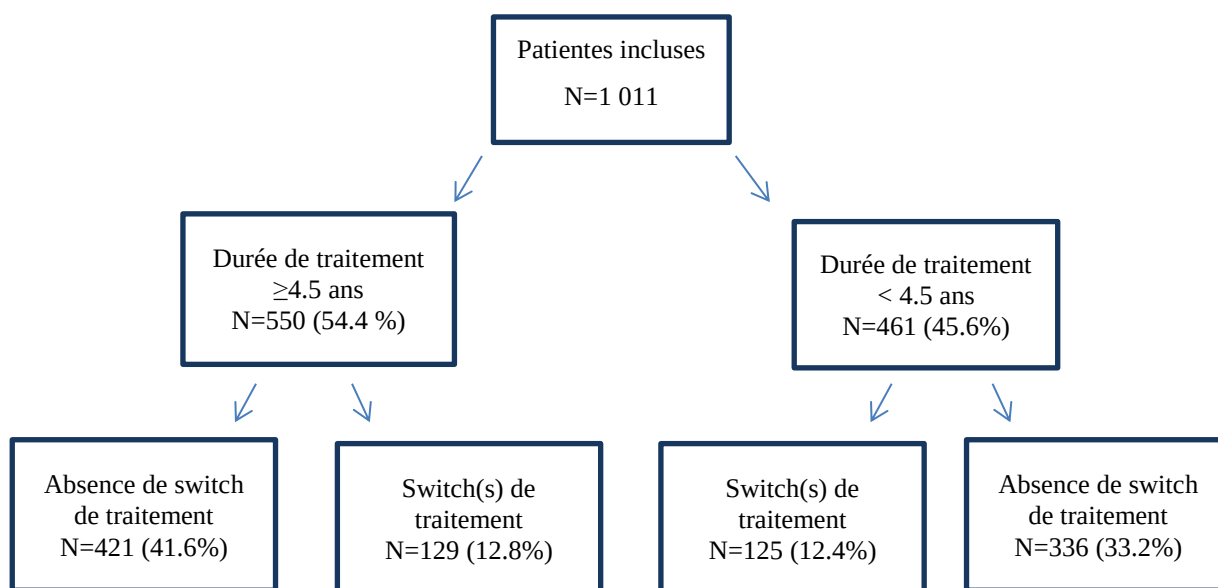


Figure 7: Répartition des patientes incluses selon leur durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.

Parmi les 461 patientes traitées moins de 4.5 ans, 125 (27.1%) ont présenté au minimum un switch de traitement et 336 (72.9%) n'en ont pas présenté. Les 125 patientes représentent 12.4% de la population incluse, et les 336 patientes représentent 33.2% de la population incluse (Figure 7).

Parmi les 550 patientes traitées au minimum 4.5 ans, 129 (23.5%) ont présenté au moins un switch de traitement au cours de leur période de suivi et 421 (76.5%) n'en ont pas présenté. Les 129 patientes représentent 12.8% de la population incluse et les 421 patientes représentent 41.6% de la population incluse (Figure 7).

3.2. Description démographique de la population

Description globale

La moyenne d'âge de la population étudiée est de 67 ans (écart-type : 10.7 ans). La patiente la plus jeune de l'étude avait 35 ans à l'inclusion, la plus âgée avait 99 ans, et trois quart des femmes étaient âgées de plus de 60 ans (Tableau 4).

Tableau 4: Description globale des âges des patientes incluses.

Age (années)	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type	Quartile 1	Médiane	Quartile 3
	35,0	99,0	67.2	10.7	60.0	66.0	75.0

Description des sous-groupes

Le Tableau 5 présente la répartition des âges des patientes à l'inclusion, selon leur durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement. **L'âge des femmes semble varier selon la durée de traitement et la présence d'un switch.**

Tableau 5: Ages des patientes selon la durée de traitement et la présence d'un switch.

	Durée de traitement $\geq$ 4.5 ans (n=550)		Durée de traitement < 4.5 ans (n=461)	
	Absence de switch (n=421)	Avec switch(s) (n=129)	Avec switch(s) (n=125)	Absence de switch (n=336)
Age (années)				
Minimum	35.0	46.0	37.0	41.0
Maximum	92.0	87.0	99.0	96.0
Moyenne	65.3	66.5	68.9	69.3
Ecart-type	8.7	9.2	12.2	12.4
Quartile 1	60.0	60.0	61.0	60.0
Médiane	64.0	66.0	69.0	69.0
Quartile 3	71.0	73.0	77.0	79.0

En effet, un test de comparaison montre que les femmes traitées moins de 4.5 ans sont significativement plus âgées que les femmes ayant poursuivi leur traitement pendant au minimum 4.5 ans ($p < 0.0001$) (Tableau 24).

Parmi les femmes traitées moins de 4.5 ans, les âges semblent répartis de la même manière entre les sous-groupes de patientes, c'est-à-dire qu'elles aient ou non présenté un switch de traitement. En effet, la moyenne d'âge et la médiane sont identiques entre les sous-groupes (Tableau 5).

En revanche, parmi les femmes traitées au minimum 4.5 ans, les femmes ayant présenté au moins un switch de traitement semblent légèrement plus âgées que les femmes n'ayant pas présenté de switch de traitement. L'âge médian des femmes ayant présenté un switch de traitement est de 66 ans, alors qu'il est de 64 ans pour les femmes n'en ayant pas présenté (Tableau 5).

3.3. Description de la persistance

Parmi les 1 011 patientes incluses dans l'étude, 461 ont été traitées moins de 4.5 ans. Dans la Région Pays de la Loire, **le taux d'incidence des arrêts de traitements avant 4.5 ans est donc estimé à 45.6%**, pour les femmes ayant initié un traitement par inhibiteurs de l'aromatase entre le 1^{er} juillet 2009 et le 31 décembre 2009.

De la même manière, parmi les 1 011 patientes incluses dans l'étude, 254 patientes ont présenté au moins un switch de traitement durant la période d'étude, soit des délivrances de tamoxifène ou d'au moins un inhibiteur de l'aromatase différent de celui initialement prescrit lors de l'inclusion. Dans la Région Pays de la Loire, **le taux d'incidence de survenue des switches de traitements à 4.5 ans est donc estimé à 25.1%**, pour les femmes ayant initié un traitement par inhibiteurs de l'aromatase entre le 1^{er} juillet 2009 et le 31 décembre 2009.

3.3.1. Description des arrêts de traitements

3.3.1.1. Nature des arrêts de traitements

Description globale

Parmi les 461 patientes ayant arrêté prématurément leur traitement au cours des 4.5 ans suivant l'initiation de l'inhibiteur de l'aromatase, 60 (13.0%) sont considérées, selon notre définition, comme ayant arrêté leur traitement pour cause de décès et 103 (22.3%) comme ayant arrêté leur traitement et étant décédées par la suite. Pour ces 163 patientes, aucune analyse n'est possible car nous n'avons aucune certitude quant au lien pouvant exister entre ces arrêts et ces décès puisque ces deux événements sont compétitifs dans le temps. Rapportés à l'ensemble de la population incluse, ces arrêts concernent 16.1% des patientes.

Les 298 femmes restantes (soit 64.6% des femmes ayant arrêté leur traitement) ont présenté un arrêt « simple » de traitement, sans que le décès ne soit la cause de l'arrêt. En effet, pour ces patientes, aucune date de décès n'a été enregistrée au cours de la période de suivi. Rapportés à l'ensemble de la population incluse, ces arrêts « simples » concernent 29.5% des patientes.

Description des sous-groupes

Le Tableau 6 rapporte les effectifs et les proportions de patientes ayant présenté un « arrêt simple », un « arrêt puis décès » et un « arrêt car décès », selon la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement. **La présence d'un switch de traitement ne semble pas affecter la nature des arrêts, car les arrêts « simples » restent les arrêts majoritaires, suivi des « arrêts puis décès » et des « arrêts car décès ».**

Tableau 6: Nature des arrêts de traitements selon la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.

	Durée de traitement ≥ 4.5 ans (n=550)		Durée de traitement < 4.5 ans (n=461)	
	Absence de switch (n=421)	Avec switch(s) (n=129)	Avec switch(s) (n=125)	Absence de switch (n=336)
Arrêts puis décès	-	-	23 (18.4%)	80 (23.8%)
Arrêts car décès	-	-	16 (12.8%)	44 (13.1%)
Arrêt « simple »	-	-	86 (68.8%)	212 (63.1%)

Cependant, les femmes présentant un « arrêt simple » de traitement semblent être davantage des femmes ayant présenté un switch de traitement, que des femmes n'en ayant pas présenté. Et les femmes décédées semblent être davantage des patientes n'ayant pas présenté de switch de traitement, que des femmes en ayant présenté (Tableau 6).

3.3.1.2. Délais de survenue des arrêts de traitements

Description globale

La Figure 8 présente une courbe de survie illustrant les délais de survenue des arrêts de traitements au sein de la population incluse. **Les arrêts de traitements se répartissent de manière linéaire au cours du temps et le délai moyen d'apparition de ces arrêts a été estimé à 1 277 jours (écart-type : 18 jours).**

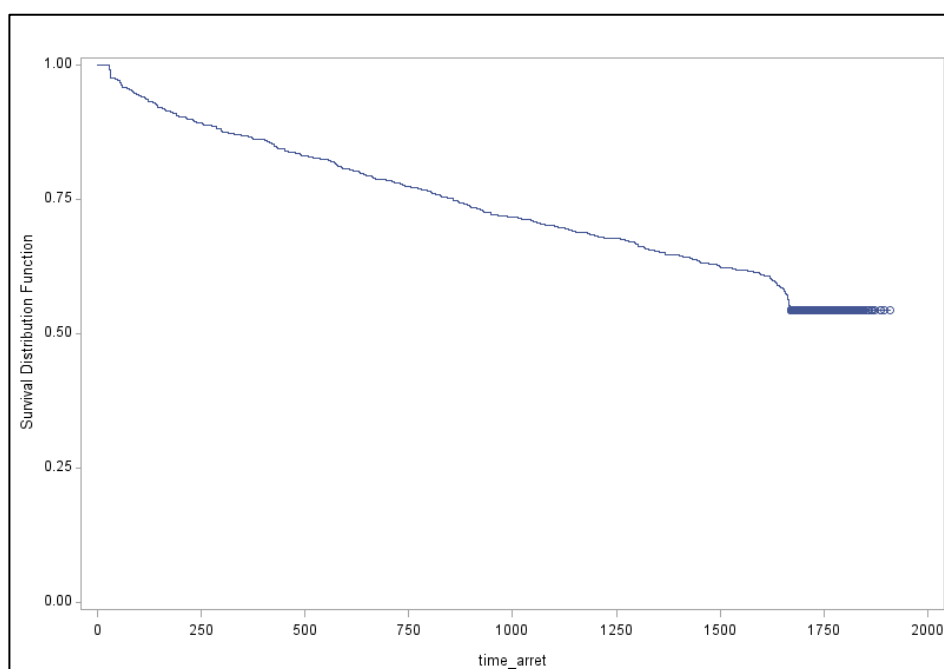


Figure 8: Courbe de survie représentant les délais de survenue des arrêts de traitements au sein de la population incluse, durant la période de suivi.

Aucune période ne semble être plus à risque pour présenter un arrêt de traitement car aucun décrochage de la courbe n'est observé.

Nous observons qu'environ un quart des femmes incluses dans l'étude ont présenté un arrêt de traitement dans les 2.5 ans qui ont suivi l'initiation de l'inhibiteur de l'aromatase. Et près de la moitié des patientes ont arrêté leur traitement avant 4.5 ans de traitement (Figure 8).

Description des sous-groupes

La Figure 9 présente les courbes de survie des femmes traitées moins de 4.5 ans selon la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement. **Parmi les femmes traitées moins de 4.5 ans, l'arrêt survient plus tardivement lorsqu'il y a eu au moins un switch de traitement au cours de la période de suivi, que lorsqu'il n'y en a pas eu.**

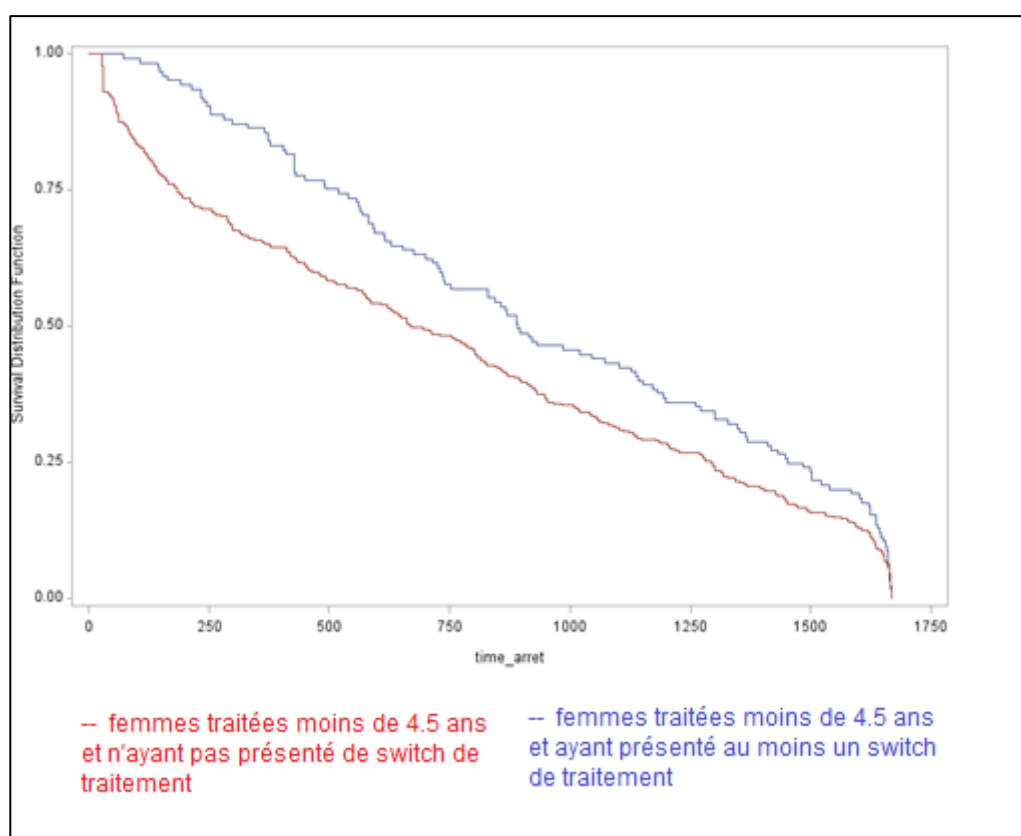


Figure 9: Délai de survenue d'un arrêt de traitement selon la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement, parmi les femmes traitées moins de 4.5 ans.

Ces courbes de survies montrent qu'il existe une différence de probabilité de survenue de l'arrêt entre les deux groupes de femmes. Les femmes traitées moins de 4.5 ans ont une probabilité plus importante d'arrêter leur traitement lorsqu'elles ne présentent pas de switch de traitement (Figure 9).

Un test du Log Rank confirme que parmi les femmes traitées moins de 4.5 ans, le délai de survenue des arrêts de traitements est significativement plus élevé en présence d'un switch que pour les femmes n'en ayant pas présenté ($p < 0.0445$) (Tableau 24).

3.3.2. Description des switchs de traitements

3.3.2.1. Nombre de switchs par patiente

Description globale

Parmi les 1 011 patientes incluses, 254 ont présenté au moins un switch de traitement et 382 switchs ont été enregistrés sur la période d'étude.

Le Tableau 7 rapporte le nombre de switchs de traitements présentés par patiente au cours de la période suivi. **Au maximum cinq switchs de traitements ont été enregistrés par patiente, mais la majorité n'a présenté qu'un switch de traitement.**

Tableau 7: Nombre de switchs de traitements par patiente, dans la population incluse.

Nombre switchs par patiente	Effectif (n)	Proportion parmi les patientes ayant présenté au minimum un switch (n=254) (%)	Proportion parmi l'ensemble de la population d'étude (n=1011) (%)
1	165	65.0%	16.3%
2	62	24.4%	6.1%
3	17	6.7%	1.7%
4	8	3.1%	0.8%
5	2	0.8%	0.2%

Au total, parmi les femmes ayant présenté au moins un switch de traitement, 165 (65,0%) ont présenté un unique switch, 62 (24.4%) en ont présenté deux, 17 (6.7%) en ont présenté trois et seulement dix patientes sont concernées par un nombre de switchs supérieur ou égal à quatre (Tableau 7).

Rapportées à l'ensemble de la population incluse, 16.3% des patientes n'ont présenté qu'un switch de traitement, 6.1% ont présenté deux switchs de traitements, 1.7% ont présenté trois switchs de traitements et 1% des patientes ont présenté au moins quatre switchs de traitements (Tableau 7).

Le Tableau 8 présente le nombre de molécules d'hormonothérapie dont les patientes ont eu recours lorsqu'elles ont présenté au moins un switch de traitement sur la période de suivi. **Une grande majorité des patientes n'a eu recours qu'à deux molécules d'hormonothérapie durant leur période de suivi.**

Tableau 8: Nombre de traitements d'hormonothérapie différents, délivrés pour chaque patiente ayant présenté au moins un switch de traitement.

Nombre de traitements différents	Effectif (n)	Parmi les patientes ayant présenté au minimum 1 switch (n=254) (%)	Parmi l'ensemble de la population d'étude (n=1011) (%)
2	200	78.7%	19.8%
3	45	17.7%	4.5%
4	9	3.5%	0.9%

En effet, parmi les 254 femmes ayant présenté au moins un switch de traitement, 200 (78.7%) ont eu recours à l'utilisation de deux molécules différentes, 45 (17.7%) ont eu recours à l'utilisation de trois molécules différentes, et seules 9 (3.5%) patientes ont eu recours à l'ensemble des molécules d'intérêt au cours de leur période de suivi (Tableau 8). Ainsi, lorsque les femmes présentent des switches de traitements, certaines se voient prescrire une molécule déjà prescrite auparavant.

Rapportées à l'ensemble de la population incluse, 19.8% des patientes ont eu recours à deux molécules différentes au cours de leur période de suivi, 4.5% ont eu recours à trois molécules et seules 0.9% ont eu recours aux quatre molécules d'intérêt (Tableau 8).

Description des sous-groupes

Le nombre de switches enregistrés est identique entre les femmes traitées moins de 4.5 ans et les femmes traitées au minimum 4.5 ans. Au total, 191 switches ont été enregistrés dans chacun de ces deux sous-groupes.

Le tableau 9 présente le nombre de switchs de traitements rencontrés par patiente selon leur durée de traitement. **La répartition du nombre de switchs semble identique entre les sous-groupes, et les femmes ont majoritairement présenté un unique switch de traitement, quelle que soit la durée de leur traitement.**

Tableau 9: Nombre de switchs de traitements rencontrés par patiente, au cours de la période de suivi, selon la durée de traitement.

	Durée de traitement ≥ 4.5 ans (n=550)		Durée de traitement < 4.5 ans (n=461)	
	Absence de switch (n=421)	Avec switch(s) (n=129)	Avec switch(s) (n=125)	Absence de switch(s) (n=336)
Nombre de switchs par patiente				
1	-	87 (67.4%)	78 (62.4%)	-
2	-	30 (23.3%)	32 (25.6%)	-
3	-	6 (4.6%)	11 (8.8%)	-
4	-	4 (3.1%)	4 (3.2%)	-
5	-	2 (1.6%)	-	-

Le Tableau 10 rapporte le nombre de traitements différents pour lesquels les patientes ont eu recours durant leur période de suivi, selon leur durée de traitement. **Le nombre de traitements d'hormonothérapie utilisés par les patientes ayant présenté au moins un switch de traitement ne semble pas différer selon la durée de traitement.**

Tableau 10: Nombre de traitements différents délivrés par patiente ayant présenté au moins un switch de traitement, selon la durée de traitement.

	Durée de traitement $\geq$ 4.5 ans (n=550)		Durée de traitement $<$ 4.5 ans (n=461)	
	Absence de switch (n=421)	Avec switch(s) (n=129)	Avec switch(s) (n=125)	Absence de switch (n=336)
Nombre de traitements d'hormonothérapie différents par patiente				
2	-	104 (80.6%)	96 (76.8%)	-
3	-	21 (16.3%)	24 (19.2%)	-
4	-	4 (3.1%)	5 (4.0%)	-

En effet, quelle que soit la durée de traitement, plus des trois quart des patientes ayant présenté au moins un switch de traitement ont eu recours à seulement deux molécules d'hormonothérapie, moins de 20% ont eu recours à l'utilisation de trois molécules, et enfin, moins 5% ont eu recours aux quatre molécules d'intérêt.

Un test comparatif montre qu'il n'existe pas de différence significative entre le nombre de molécules d'hormonothérapie utilisées chez les patientes traitées moins de 4.5 ans et celles traitées au minimum 4.5 ans ($p=0.7828$) (Tableau 24).

3.3.2.2. Nature des premiers switches

Description globale

Le Tableau 11 rapporte la nature des premiers switches de traitements, identifiés au cours de la période de suivi. **L'exémestane est la molécule la plus utilisée en deuxième ligne thérapeutique après une initiation par du létrozole ou de l'anastrozole.**

Près d'un quart des premiers switches sont des switches inter-classes. Concernant les switches intra-classes, représentant plus de 75% des premiers switches, lorsque la molécule initiée est un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole), **le premier switch se fait majoritairement vers un inhibiteur de l'aromatase stéroïdien** (exémestane) (Tableau 11).

Tableau 11: Nature des premiers switches de traitements dans la population incluse.

	1 ^{er} Switch pour Létrozole (n)	1 ^{er} Switch pour Anastrozole (n)	1 ^{er} Switch pour Exémestane (n)	1 ^{er} Switch pour Tamoxifène (n)
Initiation par létrozole	-	24 (9.5%)	78 (30.7%)	41 (16.1%)
Initiation par anastrozole	22 (8.7%)	-	58 (22.8%)	11 (4.3%)
Initiation par exémestane	9 (3.5%)	2 (0.8%)	-	9 (3.5%)

Parmi les 533 femmes ayant initié un traitement par létrozole, 143 (26.8%) ont présenté au moins un switch de traitement. Ce premier switch s'est effectué vers de l'exémestane pour 78 (54.6%) d'entre elles, vers le tamoxifène pour 41 (28.7%) d'entre elles et vers de l'anastrozole pour 24 (16.8%) d'entre elles. Ces 143 premiers switches représentent 56.3% de l'ensemble des premiers switches (Tableau 11). Ce chiffre s'explique par le grand nombre d'initiations par du létrozole. En effet, le létrozole est initié en première intention pour plus de la moitié des patientes incluses dans l'étude.

Parmi les 397 femmes ayant initié un traitement par anastrozole, 91 (22.9%) ont présenté au moins un switch de traitement. Ce premier switch s'est effectué vers de l'exémestane pour 58 (63.7%) d'entre elles, vers du létrozole pour 22 d'entre elles (24.2%) et

vers le tamoxifène pour 11 (12.1%) d'entre elles. Ces 91 premiers switches représentent 35.8% de l'ensemble des premiers switches (Tableau 11).

Parmi les 81 femmes ayant initié un traitement par exémestane, 20 (24.7%) ont présenté au moins un switch de traitement. Ce premier switch s'est effectué vers du létrozole pour 9 (45.0%) d'entre elles, vers du tamoxifène pour 9 d'entre elles (45.0%) et vers de l'anastrozole pour 2 (10.0%) d'entre elles. Ces 20 premiers switches représentent 7.9% de l'ensemble des premiers switches (Tableau 11).

Description des sous-groupes

Le Tableau 12 présente la nature des premiers switches des femmes traitées au minimum 4.5 ans, et le Tableau 13 présente la nature des premiers switches des femmes traitées moins de 4.5 ans. **La nature du premier switch semble différer selon la durée de traitement des patientes.**

Tableau 12: Nature des premiers switches parmi les femmes traitées au minimum 4.5 ans.

	1 ^{er} Switch pour Létrozole (n)	1 ^{er} Switch pour Anastrozole (n)	1 ^{er} Switch pour Exémestane (n)	1 ^{er} Switch pour Tamoxifène (n)
Initiation par létrozole	-	14 (10.8%)	37 (28.7%)	20 (15.5%)
Initiation par anastrozole	11(8.5%)	-	40 (31.0%)	1 (0.8%)
Initiation par exémestane	3 (2.3%)	1 (0.8%)	-	2 (1.6%)

Tableau 13: Nature des premiers switches parmi les femmes traitées moins de 4.5 ans.

	1 ^{er} Switch pour Létrozole (n)	1 ^{er} Switch pour Anastrozole (n)	1 ^{er} Switch pour Exémestane (n)	1 ^{er} Switch pour Tamoxifène (n)
Initiation par létrozole	-	10 (8.0%)	41 (32.8%)	21(16.8%)
Initiation par anastrozole	11(8.8%)	-	18 (14.4%)	10 (8.0%)
Initiation par exémestane	6 (4.8%)	1 (0.8%)	-	7 (5.6%)

L'exémestane reste la molécule de premier switch majoritaire quelle que soit la durée de traitement. Cependant, les femmes traitées moins 4.5 ans semblent avoir effectué davantage de premiers switches vers du tamoxifène que les femmes traitées au minimum 4.5 ans. Les premiers switches inter-classes représentent plus de 30% pour les femmes traitées moins de 4.5 ans, alors qu'ils représentent moins de 20% pour les femmes traitées au minimum 4.5 ans (Tableaux 12 et 13).

3.3.2.3. Délais de survenue du premier switch

Description globale

Le délai médian d'apparition du premier switch est de 425 jours et 75% des premiers switchs surviennent au cours des deux premières années de traitement (Tableau 14).

Tableau 14: Description globale du délai de survenue du premier switch.

Délai d'apparition (jours)	Délai minimum	Délai maximum	Moyenne	Ecart-type	Quartile 1	Médiane	Quartile 3
	2	1 722	510	402	201	425	730

Description des sous-groupes

Le Tableau 15 présente les délais de survenue des premiers switchs de traitements selon la durée de traitement des patientes. **L'apparition du premier switch est plus tardive dans le groupe des patientes traitées au minimum 4.5 ans, par rapport aux patientes traitées moins de 4.5 ans.**

Tableau 15: Délai de survenue du premier switch selon la durée de traitement.

	Durée de traitement $\geq$ 4.5 ans (n=550)		Durée de traitement < 4.5 ans (n=461)	
	Absence de switch (n=421)	Avec switch(s) (n=129)	Avec switch(s) (n=125)	Absence de switch (n=336)
Délai de survenue du premier switch (jours)				
Moyenne	-	606	412	-
Ecart-type	-	446	325	-
Q1	-	250	154	-
Médiane	-	510	347	-
Q3	-	847	562	-

En effet, le délai de survenue du premier switch est de 606 jours pour les femmes traitées au minimum 4.5 ans et de 412 jours pour les femmes traitées moins de 4.5 ans (Tableau 15). Ce délai est significativement plus élevé chez les femmes traitées au minimum 4.5 ans ($p < 0.0001$) (Tableau 24).

Les courbes de survie présentées dans la Figure 10 illustrent ces résultats. Après 500 jours de traitement, près de 20% des femmes traitées moins de 4.5 ans ont présenté un premier switch, alors que ce délai est de 1 500 jours pour que 20% des femmes traitées pendant au minimum 4.5 ans, présentent un premier switch de traitement. La probabilité de présenter un switch de traitement est donc plus élevée pour les femmes dont la durée de traitement est inférieure à 4.5 ans (Figure 10).

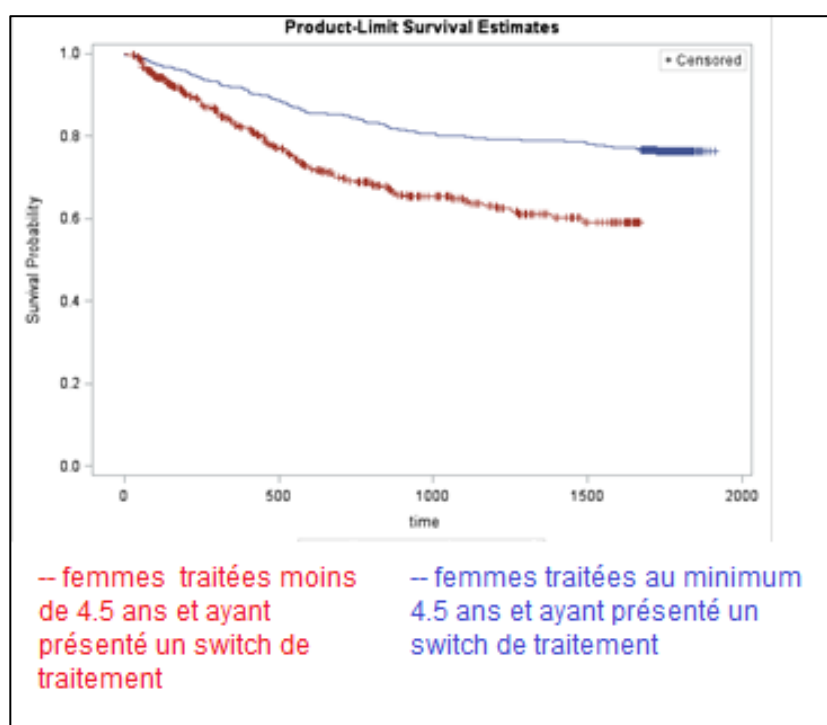


Figure 10: Courbes de survies représentant la probabilité de survenue d'un switch de traitement au cours de la période de suivi, selon la durée de traitement.

La Figure 11 présente la distribution des délais de survenue des switchs de traitements. Cette distribution confirme que les femmes traitées moins de 4.5 ans, présentent un switch de manière plus précoce que les femmes traitées au minimum 4.5 ans.

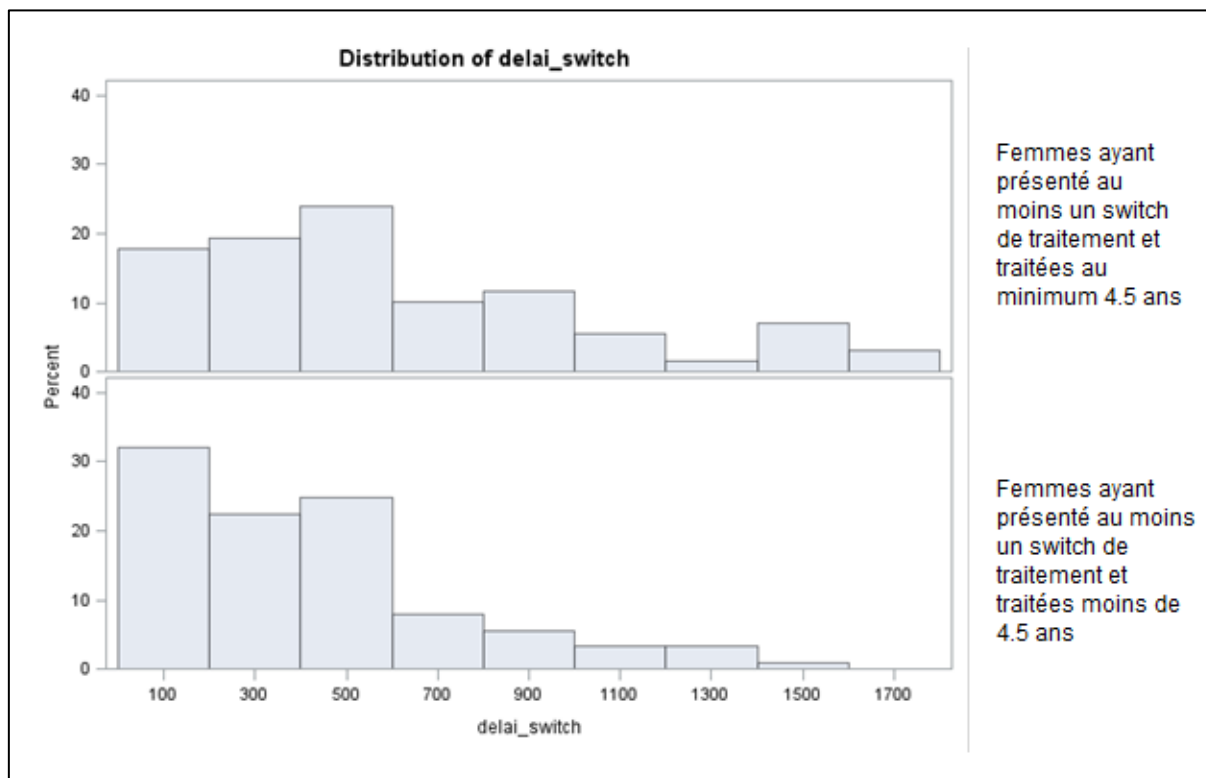


Figure 11: Distribution des délais de survenue des switchs selon la durée de traitement des patientes.

Bien que le délai de survenue du switch soit court dans le groupe des femmes traitées moins de 4.5 ans, **l'arrêt ne semble pas se produire immédiatement après le switch, mais plus tard dans le temps.** Ces arrêts sont distribués de manière homogène dans le temps et aucun pic n'a été observé (Figure 12).

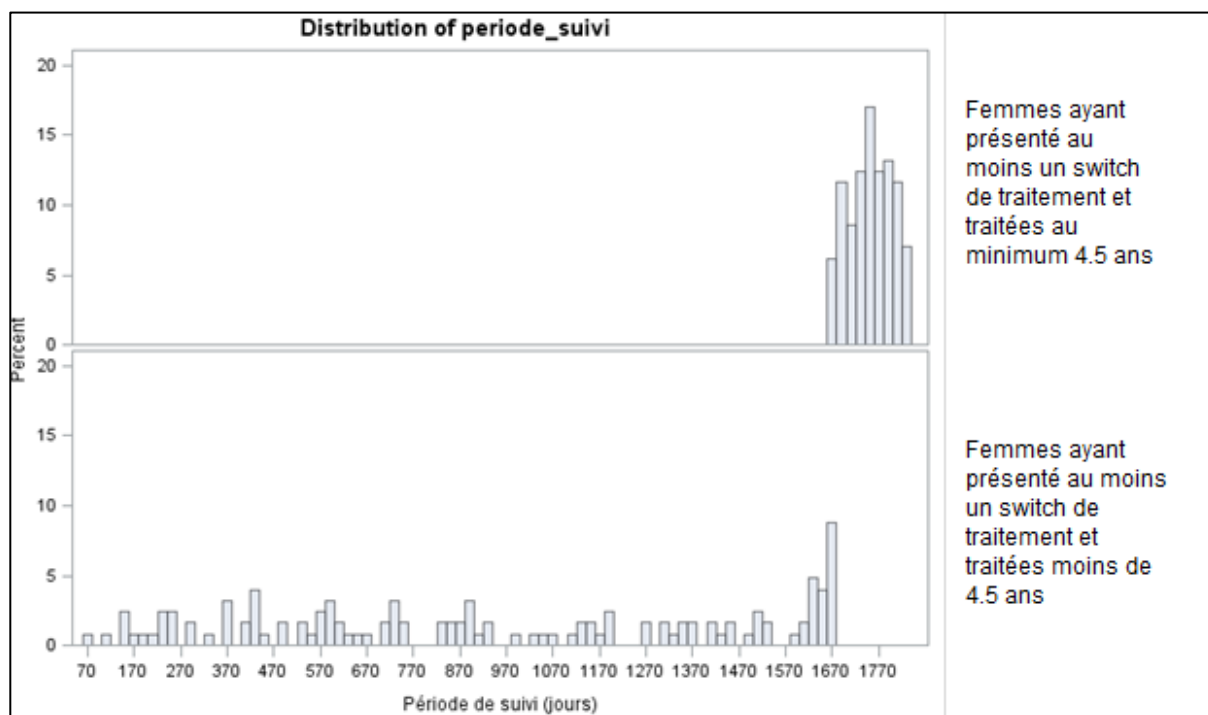


Figure 12: Distribution des délais de survenue des arrêts de traitements chez les femmes ayant présenté au moins un switch de traitement.

3.3.2.4. Nature des switchs suivants

Description globale

Parmi les 1 011 patientes incluses, 89 (8.8%) patientes ont présenté plus d'un switch de traitement, soit 35.0% des patientes ayant présenté au moins un switch. Pour ces patientes, 128 switchs ont été enregistrés.

Le Tableau 16 décrit la nature des switchs de ces patientes. **Plus de la moitié de ces switchs sont intra-classes. L'exémestane est la molécule la plus impliquée dans ces 128 switchs.**

Tableau 16: Nature des switchs suivants, dans l'ensemble de la population incluse.

	Vers le létrozole	Vers l'anastrozole	Vers l'exémestane	Vers le tamoxifène
Du létrozole	-	9 (7.0%)	13 (10.2%)	6 (4.7%)
De l'anastrozole	3 (2.3%)	-	9 (7.0%)	4 (3.1%)
De l'exémestane	23 (18.0%)	20 (15.6)	-	21 (16.4%)
Du tamoxifène	6 (4.7%)	5 (3.9%)	9 (7.0%)	-

En effet, parmi les 128 switchs enregistrés, environ 60% sont des switchs intra-classes, et environ 40% sont des switchs inter-classes (Tableau 16).

Tout comme observé dans la description de la nature des premiers switchs, les switchs intra-classes se font majoritairement entre un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole ou létrozole) et un inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (exémestane). Peu de switchs concernent des changements d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens pour un autre inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (Tableau 16).

Description des sous-groupes

Parmi les 128 switchs enregistrés, 62 ont concernés des patientes traitées au minimum 4.5 ans et 66 des patientes traitées moins de 4.5 ans.

Le Tableau 17 présente la nature des 62 switchs qui ont suivis le premier switch des femmes traitées au minimum 4.5 ans, et le Tableau 18 présente la nature des 66 switchs qui ont suivis le premier switch des femmes traitées moins de 4.5 ans. **La majorité de ces switchs implique l'exémestane et la proportion de switchs intra-classes et inter-classes ne se semble pas varier selon la durée de traitement.**

Tableau 17: Nature des switchs suivants, parmi les femmes traitées au minimum 4.5 ans.

	Vers le létrozole	Vers l'anastrozole	Vers l'exémestane	Vers le tamoxifène
Du létrozole	-	4 (6.5%)	5 (8.1%)	3 (4.8%)
De l'anastrozole	0	-	6 (9.7%)	1 (1.6%)
De l'exémestane	11 (17.7%)	11 (17.7%)	-	12 (19.4%)
Du tamoxifène	3 (4.8%)	3 (4.8%)	3 (4.8%)	-

Tableau 18: Nature des switchs suivants, parmi les femmes traitées moins de 4.5 ans.

	Vers le létrozole	Vers l'anastrozole	Vers l'exémestane	Vers le tamoxifène
Du létrozole	-	5 (7.6%)	8 (12.1%)	3 (4.5%)
De l'anastrozole	3 (4.6%)	-	3 (4.5%)	3 (4.5%)
De l'exémestane	12 (18.2%)	9 (13.6%)	-	9 (13.6%)
Du tamoxifène	3 (4.6%)	2 (3.0%)	6 (9.1%)	-

Les femmes traitées au minimum 4.5 ans ont davantage tendance à effectuer un switch de l'exémestane pour du tamoxifène, alors que les femmes traitées au minimum 4.5 ans ont davantage tendance à effectuer un switch l'exémestane pour du létrozole (Tableaux 17 et 18).

3.4. Description de l'observance

Description globale

Les taux de couverture enregistrés pour l'ensemble des patientes reflètent un excellent taux d'observance. Le taux de couverture moyen au sein de la population incluse est de 95% (Ecart-type : 15%) et pour la moitié des patientes, ce taux est supérieur à 99%. Seulement un quart des femmes ont un taux de couverture inférieur à 95% (Tableau 19).

Tableau 19: Taux de couverture de l'ensemble de la population incluse.

Taux de couverture (%)	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type	Quartile 1	Médiane	Quartile 3
	9	146	95	15	95	99	101

Description en sous-groupes

Le Tableau 20 décrit les taux de couverture des patientes selon leur durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.

Tableau 20: Description des taux de couverture selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.

	Durée de traitement $\geq$ 4.5 ans (n=550)		Durée de traitement < 4.5 ans (n=461)	
	Absence de switch (n=421)	Avec switch(s) (n=129)	Avec switch(s) (n=125)	Absence de switch (n=336)
Taux de couverture (%)				
Moyenne	98%	93%	84%	97%
Ecart-type	7%	16%	25%	15%
Q1	97%	92%	69%	95%
Médiane	99%	98%	92%	100%
Q3	100%	100%	100%	-

En moyenne, **les taux de couverture des femmes traitées moins de 4.5 ans ne sont significativement pas différents des taux de couverture des femmes traitées plus de 4.5 ans** (Tableau 24).

Cependant, nous observons des disparités au sein du groupe des femmes traitées moins de 4.5 ans. Parmi elles, les femmes ayant présenté au moins un switch de traitement ont une observance plus faible que les femmes n'en ayant pas présenté. Elles présentent en effet un taux de couverture moyen de 84% (Ecart-type : 15%). Un quart de ces patientes présente un taux de couverture inférieur à 69%, et sont donc considérées comme non-observantes durant leur période de suivi (Tableau 20).

Par ailleurs, parmi ces femmes traitées moins de 4.5 ans, les femmes n'ayant pas présenté de switch de traitement montrent des taux de couverture médians supérieurs à tous les autres groupes de femmes. Plus de la moitié de ces femmes ont un taux de couverture de 100%. Trois quart des femmes de ce sous-groupe sont considérées comme très observantes avec un taux de couverture supérieur à 95% (Tableau 20).

De manière générale, nous observons que la présence d'un switch de traitement semble être corrélée à un plus faible taux de couverture.

3.5. Description des primo-prescripteurs des inhibiteurs de l'aromatase

Description globale

Les traitements par inhibiteurs de l'aromatase sont principalement initiés par des établissements de santé. En effet, 49.9 % (n=504) des primo-prescriptions proviennent des établissements de soins, 18.7% (n=189) des radiothérapeutes, 14.6% (n=147) des oncologues, 10.0% (n=101) des médecins généralistes, 2.5% (n=25) des gynécologues obstétriciens puis 4.3% (n=44) d'autres spécialités.

Description en sous-groupes

Le Tableau 21 présente la spécialité des primo-prescripteurs d'inhibiteurs de l'aromatase, selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement. **Des disparités s'observent entre les groupes de patientes.**

Tableau 21: Description des primo-prescripteurs d'inhibiteurs de l'aromatase, selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.

	Durée de traitement ≥ 4.5 ans (n=550)		Durée de traitement < 4.5 ans (n=461)	
	Absence de switch (n=421)	Avec switch(s) (n=129)	Avec switch(s) (n=125)	Absence de switch (n=336)
Primo-prescripteur				
Structure spécialisée	96.0%	89.2%	94.4%	81.3%
Médecine générale	4.0%	10.8%	5.6%	18.7%

Les femmes traitées moins de 4.5 ans présentent significativement plus de primo-prescriptions provenant d'un médecin généraliste, que les femmes traitées au moins 4.5 ans (p<0.0001) (Tableau 24).

Des disparités s'observent également selon la présence ou l'absence de switch de traitement. Parmi les femmes traitées au minimum de 4.5 ans, les médecins généralistes semblent être davantage les primo-prescripteurs des inhibiteurs de l'aromatase lorsque les femmes ont présenté au moins un switch de traitement au cours de la période de suivi, que lorsqu'elles n'en ont pas présenté. En effet, pour ces femmes, près de 20% des premières prescriptions d'inhibiteurs de l'aromatase sont issues de la médecine générale (Tableau 21)

3.6. Description des primo-prescriptions d'inhibiteurs de l'aromatase

Description globale

A leur inclusion, les patientes étaient majoritairement traitées par du létrozole. En effet, parmi les femmes incluses, 533 (52.7%) ont présenté une primo-prescription de létrozole, 397 (39.3%) d'anastrozole et 81 (8.0%) d'exémestane.

Description en sous-groupes

Le Tableau 22 présente la nature des primo-prescriptions selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement. **Quelle que soit la durée de traitement et la présence ou l'absence d'un switch de traitement, le létrozole reste la molécule la plus prescrite en initiation, suivi de l'anastrozole et de l'exémestane.**

Tableau 22: Nature des primo-prescriptions selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.

	Durée de traitement ≥ 4.5 ans (n=550)		Durée de traitement < 4.5 ans (n=461)	
	Absence de switch (n=421)	Avec switch(s) (n=129)	Avec switch(s) (n=125)	Absence de switch (n=336)
Primo-prescription				
Létrozole	223 (53.0%)	71 (55.0%)	72 (57.6%)	167 (49.7%)
Anastrozole	178 (42.3%)	52 (40.3%)	39 (31.2%)	128 (38.1%)
Exémestane	20 (4.7%)	6 (4.7%)	14 (11.2%)	41 (12.2%)

Les patientes ayant présenté au moins un switch de traitement, quelle que soit la durée de leur traitement, semblent être davantage traitées par du létrozole à leur inclusion, que les patientes n'ayant pas présenté de switch de traitement (Tableau 22).

Les femmes traitées moins de 4.5 ans semblent être davantage traitées par de l'exémestane en primo-prescription, par rapport aux patientes traitées au minimum 4.5 ans. En effet, 67.9% des femmes traitées par exémestane à l'inclusion, ont présenté un arrêt de traitement, alors que seulement 44.8% des femmes traitées par létrozole à l'inclusion, et 42.1% des femmes traitées par anastrozole à l'inclusion, ont présenté un arrêt de traitement (Tableau 22).

3.7. Description des décès

Description globale

Au total, parmi les 1 011 patientes incluses, 168 patientes sont décédées au cours de la période d'étude. Ces décès représentent 16.6% de la population incluse.

Description en sous-groupes

Le Tableau 23 décrit le nombre et la proportion de décès survenus au cours de la période d'étude, selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement. **Le nombre de décès est plus important dans le groupe des patientes traitées moins de 4.5 ans.**

Tableau 23: Description des décès selon la durée de traitement et la présence ou l'absence d'au moins un switch de traitement.

	Durée de traitement $\geq$ 4.5 ans (n=550)		Durée de traitement < 4.5 ans (n=461)	
	Absence de switch (n=421)	Avec switch(s) (n=129)	Avec switch(s) (n=125)	Absence de switch (n=336)
Décès				
n (%)	3 (0.7%)	2 (1.6%)	39 (31.2%)	124 (36.9%)

Parmi les 168 décès enregistrés au cours de l'étude, 163 concernaient des femmes traitées moins de 4.5 ans. Seuls 5 décès ont été enregistrés dans le groupe des femmes traitées au minimum 4.5 ans (Tableau 23). Cette différence entre les femmes traitées moins de 4.5 ans et les femmes traitées au minimum 4.5 ans est statistiquement significative ($p < 0.0001$) (Tableau 24).

Parmi les femmes traitées moins de 4.5 ans, le nombre de décès semble plus élevé pour les femmes n'ayant pas présenté de switch de traitement (n=124, 36.9%) que pour les femmes ayant présenté au moins un switch de traitement (n=39, 31.2%) (Tableau 23).

3.8. Synthèse des résultats

Un peu plus de la moitié des femmes incluses dans l'étude ont poursuivi leur traitement pendant au minimum 4.5 ans. Mais parmi elles, près d'un quart ont cependant eu recours à l'utilisation de plusieurs molécules durant cette période.

Ce sont donc près de la moitié des patientes qui ont arrêté leur traitement avant la fin de la période recommandée d'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase. Comparativement aux femmes traitées au minimum 4.5 ans, les femmes ayant arrêté leur traitement sont significativement plus âgées, leur traitement initial est significativement plus prescrit par des médecins généralistes, le nombre de décès enregistré est significativement plus important et le switch, lorsqu'il a lieu, survient significativement plus tôt. Parmi ces femmes, nous avons également observé que la survenue d'un ou plusieurs switches était corrélée à un allongement de la durée de traitement (Tableau 24). Les deux populations, celles des femmes ayant arrêté prématurément et celles ayant continué, ne sont probablement pas les mêmes, notamment en termes de gravité de la pathologie (comme en témoigne les décès durant la période d'étude). Néanmoins, l'objectif de cette étude observationnelle, à partir des bases de remboursements qui ne permettent pas d'avoir des données cliniques, est d'évaluer la persistance chez les femmes utilisant des inhibiteurs de l'aromatase, et les résultats sont préoccupants.

En revanche, quelle que soit leur durée de traitement, les patientes ont présenté une très bonne observance. Bien qu'élevée, cette observance semble cependant plus faible pour les patientes ayant présenté au moins un switch de traitement quelle que soit leur durée de traitement (Tableau 24).

De la même manière, quelle que soit la durée de traitement, aucune différence n'a été observée dans le nombre de thérapeutiques auxquelles elles ont eu recours durant la période de suivi (Tableau 24).

Tableau 24: Synthèse des résultats.

Population sélectionnée					
1011 patientes					
Durée de traitement n (%)	≥ 4.5 ans 550 patientes (54.4%)		< 4.5 ans 461 patientes (45.6%)		P-value
Age (années)	65.5 ± 8.8		69.2 ± 12.3		<0.0001
Prescripteur initial					<0.0001
Structure spécialisée n (%)	519 (94.4%)		391 (84.8%)		
Médecine générale n (%)	31 (5.6%)		70 (15.2%)		
Taux de couverture %	0.99 [0.96 ; 1.00]		0.99 [0.92 ; 1.02]		0.8996*
Décès sur la période n (%)	5 (0.9%)		163 (35.4%)		<0.0001
Statut switch(s) n (%)	Absence de switch 421 patientes (76.5%)	Avec switch(s) 129 patientes (23.5%)	Avec switch(s) 125 patientes (27.1%)	Absence de switch 336 patientes (72.9%)	P-value
Nombre de DCI n (%)					0.7828**
2	-	104 (80.6%)	96 (76.8%)	-	
3	-	21 (16.3%)	24 (19.2%)	-	
4	-	4 (3.1%)	5 (4.0%)	-	
Délai moyen d'apparition de l'arrêt traitement (jours)	-	-	954 ± 46	755 ± 31	0.0445***

* Test de Wilcoxon

** Test de Fisher

*** Test du Log-Rank

TROISIEME PARTIE

Discussion - Conclusion

Principal résultat de l'étude

Le résultat principal de cette étude est que **seules 54% des femmes traitées par inhibiteur de l'aromatase suivent leur traitement sur une durée d'au minimum 4.5 ans**. Bien que traitées au minimum 4.5 ans, près d'un quart de ces femmes ont présenté au moins un switch de traitement, et n'ont pas été persistantes à leur traitement initial. Seules 41.6% des femmes incluses ont été persistantes au traitement qui leur a été initié.

Globalement, dans la région Pays de la Loire, sur l'ensemble des femmes ayant initié un traitement par inhibiteur de l'aromatase entre le 1^{er} juillet 2009 et le 31 décembre 2009, **près d'une femme sur deux a été traitée moins longtemps que la période de traitement recommandée**. Ces résultats sont plus élevés que les taux de non-persistence rapportés dans la littérature. En effet, une étude récente a estimé que le taux de non-persistence des traitements par inhibiteurs de l'aromatase était compris entre 18.9% et 24.7% (30). Alors qu'un allongement de la durée de traitement de l'hormonothérapie à 10 ans est envisagé, ces résultats sont alarmants. Et ce, d'autant que le calcul de la diminution du risque de récurrence est réalisé en faisant l'hypothèse que les patientes recevront leur traitement pendant au minimum cinq ans.

Cause des arrêts de traitements

Face à ces arrêts massifs, se pose la question de la cause de l'arrêt du traitement (arrêt pour cause d'intolérance, de décès, de lassitude, de rechute, de mauvais pronostic, de prise en charge limitée, autre, ...).

Dans l'étude ASTIA, un arrêt pour cause d'intolérance a pu être estimé par la description des switches de traitements. En effet, nous pouvons estimer qu'un switch de traitement est lié à une intolérance car un changement d'inhibiteur de l'aromatase est préconisé en cas d'intolérance afin de réduire les effets secondaires du traitement. De la même manière, nous avons pu identifier un arrêt potentiellement lié à un décès grâce à l'enregistrement des dates de décès (sous forme mois/année) et à un calcul nous permettant d'approcher le lien entre la survenue de l'arrêt et le décès. Cependant, aucun indicateur ne nous a permis d'extrapoler quant aux autres causes des arrêts de traitements.

Globalement, **parmi les femmes ayant arrêté leur traitement dans les 4.5 premières années, près d'un tiers ont présenté un switch de traitement.** Dans l'hypothèse où le switch de traitement signe une intolérance, nous pouvons considérer ces arrêts comme des intolérances aux traitements. Ce taux est légèrement supérieur aux 20% rapportés dans la littérature (29). Cependant, notre taux est probablement surestimé dans la mesure où nous n'avons aucune certitude quant à la cause exacte de l'arrêt. En effet, un tiers d'entre elles ont présenté une date de décès plus ou moins proche de la date d'arrêt du traitement. Pour ces patientes, aucune hypothèse ne peut être avancée.

Parmi les femmes ayant arrêté leur traitement dans les 4.5 premières années, plus de deux tiers n'ont pas présenté de switch de traitement. Cette absence de switch ne nous permet pas de poser d'hypothèses expliquant l'arrêt ; nous pouvons en effet imaginer une bonne tolérance de la molécule initiée associée à une lassitude de la prise quotidienne, des effets indésirables très sévères justifiant l'arrêt ou une rechute de la maladie. Il est important de noter que parmi ces patientes, l'observance était élevée en comparaison des femmes ayant présenté un switch de traitement. La moitié d'entre elles avait un taux d'observance de 100%. Cependant, plus d'un tiers de ces patientes sont décédées au cours de la période de suivi.

Pour l'ensemble des décès enregistrés au cours de la période d'étude, aucune conclusion ne peut être portée. En effet, ces deux événements sont compétitifs dans le temps. Une analyse de survie classique serait inadaptée car lorsque le décès survient, il ne permet pas d'observer l'arrêt. L'absence de prise en compte du risque compétitif de décès dans l'estimation du taux d'incidence des arrêts empêche l'interprétation des résultats. Un modèle à risques compétitifs permettrait donc de prendre en compte ce risque de décès dans le calcul du risque de survenue de l'arrêt.

Facteurs associés à la non-persistance

Une analyse comparative des données des patientes interrompant leur traitement dans les 4.5 premières années suivant l'initiation, a permis d'identifier un certain nombre de facteurs associés à une non-persistance.

En comparaison des patientes ayant poursuivi leur traitement pendant au minimum 4.5 ans, **les patientes traitées moins de 4.5 ans sont plus âgées** ; alors qu'un âge inférieur à 55 ans avait été montré comme un facteur prédictif de discontinuation de traitement dans une étude de cohorte menée sur des femmes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant et traitées par hormonothérapie (24).

Cette même étude avait également montré une possible influence de la nature de la molécule initiée dans la probabilité de survenue d'un arrêt. Un délai plus court de survenue de l'arrêt avait été attribué à l'exémestane, en comparaison du létrozole. L'étude ASTIA, montre cette même tendance, puisqu'à 4.5 ans de suivi, deux femmes sur trois traitées par exémestane ont arrêté leur traitement, alors que l'arrêt dans les 4.5 ans ne survient que pour une femme sur deux parmi les femmes traitées par létrozole. **L'initiation d'un traitement adjuvant d'hormonothérapie par de l'exémestane pourrait être associée à un risque plus élevé de survenue d'un arrêt de traitement.**

L'étude ASTIA montre également que pour les femmes traitées moins de 4.5 ans et présentant au moins un switch de traitement, ce dernier survient plus rapidement que pour les femmes traitées au minimum 4.5 ans. **Un switch précoce pourrait donc constituer un facteur prédictif de la survenue d'un arrêt de traitement.** Cependant, parmi ces femmes ayant arrêté leur traitement et présenté au moins un switch, l'arrêt survient plus tardivement que si elles ne présentent pas de switch. Pour ces patientes, **le switch permettrait donc de prolonger la persistance aux traitements.** Ces résultats sont cohérents dans la mesure où le switch de traitement permet d'améliorer la tolérance de la molécule chez les patientes lorsque celles-ci rapportent une intolérance majeure.

La spécialité du primo-prescripteur pourrait également être associée à un arrêt de traitement, et en particulier lorsque l'inhibiteur de l'aromatase est initié par un médecin généraliste. Cette initiation par un médecin généraliste plutôt que par un médecin spécialisé, témoigne probablement d'une prise en charge inadaptée laissant présager un suivi des patientes uniquement en médecine générale. Or, une réévaluation clinique et biologique régulière dans une structure spécialisée, permettrait de suivre de manière plus précise la rémission et de détecter plus précocement une éventuelle rechute de la maladie.

Tous ces facteurs, bien que significativement associés à la non-persistance dans l'étude ASTIA, ne permettent pas de conclure à un profil de patientes à risques, puisque des

facteurs psychologiques, environnementaux et relatifs à la pathologie, contribuent également à la non-persistance. Ces facteurs, non mesurables dans l'étude ASTIA, doivent être impérativement considérés pour l'identification d'un profil à risque.

Observance

Bien que le taux de persistance soit faible, **des résultats très encourageants ont été rapportés concernant l'observance à ces médicaments**. En effet, parmi les femmes incluses dans l'étude, une femme sur deux présente un taux d'observance supérieur à 99% et seulement un quart des femmes ont un taux d'observance inférieur à 95%. Cependant, un taux d'observance plus faible a été noté pour les femmes ayant présenté au moins un switch de traitement.

Ces taux d'observance, retrouvés dans l'étude ASTIA, sont largement supérieurs aux 50% rapportés pour des patients atteints d'une pathologie chronique. Cette meilleure observance s'explique par le fait que les patients atteints d'un cancer ont davantage conscience des risques encourus lorsqu'ils ne prennent pas leur traitement, comparativement à des patients atteints d'une pathologie chronique (30).

Limites de l'étude

Les différences observées entre les résultats de l'étude ASTIA et les données de la littérature peuvent s'expliquer par des différences de méthodologie. Les populations ne sont pas comparables d'un pays à l'autre, bien que l'on compare des données provenant de populations issues de pays développés, et les définitions de la persistance et de l'observance ne sont pas identiques entre les auteurs. De plus, les périodes de l'étude sont différentes, et peuvent avoir un impact sur les résultats puisque les modalités de prise en charge évoluent dans le temps. Les inhibiteurs de l'aromatase étant des molécules récentes, les études les plus anciennes ne concluent que sur les taux de persistance et d'observance du tamoxifène.

Les résultats de l'étude ASTIA ont été rapportés à partir d'une base de données exhaustive et donc représentative des délivrances des médicaments. La base de données de

l'Assurance Maladie a donné accès à des données « préenregistrées » et donc réellement observationnelles, ainsi qu'à des données longitudinales ayant permis de constituer une cohorte dont les délivrances ont été suivies dans le temps. Cependant, la base de données ne donnant pas accès aux consommations réelles des médicaments par les patientes mais seulement à leur délivrance, nous avons fait l'hypothèse que la délivrance des médicaments était associée à leur consommation effective. Nos résultats sur l'observance peuvent donc avoir été surestimés.

Par ailleurs, la base de données de l'Assurance Maladie ne donne pas accès aux données cliniques et biologiques qui auraient pu nous informer sur les motifs de prescriptions, la sévérité de la maladie, les comorbidités, les causes des arrêts de traitements, les raisons des switches, les causes de décès, et les effets indésirables rencontrés par les patientes. Cette absence de données cliniques est un frein à l'interprétation des données. Elle limite également l'interprétation quant à l'identification de potentiels facteurs prédictifs d'une discontinuation. Une étude de terrain aurait permis de rapporter ces données, mais des biais d'information, notamment un biais de mémorisation du patient sur ses expositions médicamenteuses passées ainsi que des biais de sélection, en particulier le biais de participation des patientes, auraient été attendus. L'objectif principal de l'étude étant de chiffrer la non-persistance, l'exhaustivité des données était indispensable et une étude sur base de données médico-administrative était justifiée.

Outre les limites liées à l'utilisation d'une base de données médico-administrative ne nous apportant qu'une vision macroscopique, l'étude ASTIA présente des limites en termes de méthodologie. La population incluse dans l'étude ne représente que les patientes traitées par inhibiteur de l'aromatase, or les femmes peuvent bénéficier d'une prise en charge par tamoxifène. De plus, le calcul de la durée de traitement des patientes est critiquable. En effet, celui-ci ne prend pas en compte la survenue d'un éventuel arrêt temporaire de traitement (appelé « gap »). Selon la définition qui a été appliquée dans l'étude ASTIA, une femme présentant un arrêt de délivrance de six mois au cours de sa période de suivi, est considérée comme persistante si elle présente des délivrances d'un des médicaments d'intérêt lors de la date de fin de suivi. Compte tenu des taux de couverture rapportés, cette situation dans notre étude est extrêmement rare. Cependant, lorsque les taux d'observance sont plus faibles, nous ne pouvons pas savoir si ce faible taux est dû à des oublis réguliers ou s'il s'agit d'un arrêt de quelques jours sur l'ensemble de la période. Par ailleurs, la description des arrêts et des décès

est critiquable. Nous n'avions que le mois et l'année de décès des patientes pour des raisons de confidentialité, et nous avons considéré que les décès survenaient le premier jour de chaque mois. Et d'autre part, notre calcul ne nous permet pas d'affirmer avec certitude que les arrêts de traitements sont liés au décès.

Rôle des professionnels de santé

Bien que l'étude ASTIA présente certaines limites, les résultats principaux vont dans le sens d'un taux de persistance très faible, confirmant un réel problème de santé publique. Ces résultats sont largement supérieurs à ceux rapportés dans les essais cliniques, ce qui nous permet de penser qu'en situation réelle de soins, le suivi des patientes et la pression des professionnels de santé jouent un rôle crucial dans la persistance et l'observance à ces traitements.

En effet, les patientes sont contraintes à la prise quotidienne de ces médicaments mais n'en observent pas les effets bénéfiques sur la maladie alors qu'elles subissent les effets secondaires des molécules. Bowles *et al*, montre que 25% des patientes traitées par hormonothérapie discontinuent leur traitement sans avis médical, et principalement pour cause d'effets secondaires (46). Quand on sait qu'une discontinuation précoce du tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase, augmente de plus de 7% le risque absolu de mortalité, comparativement à la prise de ces médicaments pendant une période d'au minimum 4.5 ans, **il est primordial que les professionnels de santé se coordonnent et identifient ces patientes précocement afin de les prendre en charge** (32). Les professionnels de santé en première ligne sont les médecins spécialistes en oncologie, les médecins traitants et les pharmaciens.

Au vu des résultats de l'étude ASTIA montrant des médecins généralistes comme primo-prescripteurs d'inhibiteurs de l'aromatase pour près de 15% des patientes ayant interrompu leur traitement, contre 5% des patientes traitées au minimum 4.5 ans, nous pouvons nous poser la question de la qualité de la prise en charge des patientes et de la coordination entre les professionnels de santé.

L'interaction médecin-patient est un facteur déterminant dans l'observance et la persistance aux traitements. En effet, lorsque le médecin prescrit un traitement au patient, il

doit donner un sens à sa prescription afin que le patient en comprenne l'importance. Un suivi régulier permet donc au médecin de détecter des comportements d'inobservance ou de non-persistance, d'identifier des effets secondaires et de les prendre en charge, voire d'adapter le traitement, et d'assurer l'éducation thérapeutique du patient. En pratique, ces visites s'effectuent généralement tous les six mois la première année puis tous les ans les années suivantes, bien que le protocole de suivi impose des visites tous les six mois pendant les cinq premières années, puis tous les ans les années suivantes (8). Alors que les études ont montré que la non-persistance augmentait avec le temps, **les visites de suivi devraient être rapprochées même après un an de traitement.** Le protocole de suivi devrait être révisé, et ce d'autant que l'allongement de la durée de traitement de ces molécules est prévu à 10 ans.

L'éducation des patients par les professionnels de santé est donc primordiale. Elle a montré une amélioration significative de l'adhérence aux traitements d'un certain nombre de pathologies (47). La sensibilisation des médecins à ce problème de santé publique, la distribution de supports d'information aux patientes, ainsi que des séances d'éducation thérapeutique, permettrait de faciliter la compréhension, le suivi, la surveillance du patient ainsi que la coordination des différents acteurs.

Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans l'éducation thérapeutique des patients et dans leur prise en charge. En effet, de par la régularité des délivrances de ces médicaments, il est amené à rencontrer les patientes tous les mois ou tous les trois mois. Il est le lien entre la ville et l'hôpital. En plus d'assurer la délivrance des traitements, le pharmacien possède un rôle multiple tout au long de la prise en charge des patientes dans leur cancer, que ce soit au moment du dépistage, de la prise en charge thérapeutique, de la rémission et d'une éventuelle rechute. Son accessibilité et sa disponibilité immédiate lui confère une position privilégiée. Parmi ses rôles, on peut distinguer le rôle d'information concernant le dépistage, la maladie, le déroulement des examens, le traitement (bon usage et effets secondaires) et sur l'existence d'associations de patients. Le pharmacien doit être acteur de santé publique en participant aux systèmes des vigilances sanitaires ; il doit rapporter les effets secondaires mentionnés par la patiente au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Le pharmacien d'officine doit également être capable de détecter une mauvaise observance et une non-persistance aux traitements. En cas de détection d'un de ces comportements, il a donc pour rôle d'éduquer la patiente quant à l'importance de la prise des inhibiteurs de l'aromatase, bien qu'aucun bénéfice clinique quotidien ne lui soit perceptible. Des études ont montré que l'intensité des

effets secondaires (arthralgies en particulier) était prédictive de l'efficacité de ces molécules, ainsi une détection précoce de ces effets indésirables par le pharmacien d'officine et leur prise en charge, permettrait de retarder la survenue de l'arrêt. En effet, plus longtemps la patiente sera traitée, plus ses chances de survie seront grandes, et son risque de récurrence sera faible.

Intérêt des études pharmaco-épidémiologiques

L'identification des profils de patientes à risque de discontinuation et de mauvaise observance thérapeutique est possible grâce à la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques. Une étude de terrain avec la mise en place de questionnaires médicaux destinés aux médecins, aux pharmaciens et aux patientes permettrait de mieux comprendre les pratiques de prise en charge de ces patientes et d'identifier des déterminants médicaux, sociodémographiques, environnementaux et comportementaux de la non-persistance et de l'inobservance. A terme, l'identification des profils à risque de discontinuation permettrait d'adapter les prises en charge à chaque patiente et ainsi de diminuer les taux de rechute.

Ces études pharmaco-épidémiologiques occupent une place déterminante dans la surveillance des médicaments. En effet, la sécurité et l'efficacité des molécules sont évaluées, lors de l'AMM, à partir d'une population sélectionnée, d'un nombre limité de patients et dans des conditions de prise en charge optimales. Elles ne sont donc en aucun cas superposables aux résultats en « vraie vie ». Les résultats de l'étude ASTIA l'illustre parfaitement.

Les études cliniques sont donc indispensables avant la commercialisation d'un médicament pour en assurer l'efficacité et la sécurité. Et les études pharmaco-épidémiologiques, elles, jouent un rôle indispensable dans la surveillance post-AMM, puisqu'un médicament, bien qu'efficace, s'il est mal utilisé ne sera d'aucune utilité.

Conclusion

Ce travail a permis d'évaluer les pratiques d'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase dans la région Pays de la Loire et de confirmer un problème de santé publique.

Les résultats de cette étude seront publiés et transmis à l'OMEDIT (Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'innovation Thérapeutique), à l'Assurance Maladie, et aux professionnels de santé concernés, et en particulier les médecins spécialistes en oncologie.

Nous espérons que ces résultats permettront une réelle prise de conscience de ce problème de santé publique, afin qu'il soit mis en place des actions concrètes et efficaces pour améliorer la prise en charge de ces patientes et leur qualité de vie.

Bibliographie

1. Institut National Du Cancer. Epidémiologie du cancer du sein: mortalité [Internet]. [cité 17 août 2014]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/9-cancer-sein/6-epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-mortalite.html>
2. Institut de Veille Sanitaire. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie 1 : tumeurs solides [Internet]. [cité 17 août 2014]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/content/download/70152/266151/version/3/file/rapport_estimation_nationale_incidence_mortalite_cancer_france_1980_2012_tumeurs_solides.pdf
3. Institut Curie. Cancer du sein [Internet]. [cité 17 août 2014]. Disponible sur: <http://curie.fr/fr/dossier-pedagogique/cancer-sein>
4. Institut National Du Cancer. Cancers du sein [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
5. Institut National Du Cancer. Facteurs de risque - Cancer du sein [Internet]. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque>
6. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. médecine/sciences. févr 2005;21(2):175-80.
7. Organisation Mondiale de la Santé. Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie [Internet]. WHO. [cité 13 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index2.html>
8. Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée - Cancer du sein [Internet]. [cité 17 août 2014]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9466-guide-affection-de-longue-duree-cancer-du-sein
9. Cremoux P de, Diéras V, Poupon M-F, Magdelénat H, Sigal-Zafrani B, Fourquet A, et al. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein : aspects pharmacologiques et cliniques. Bull Cancer (Paris). 1 déc 2004;91(12):917-27.
10. Institut National Du Cancer. Les différents types d'hormonothérapie du cancer du sein - Différents types d'hormonothérapie - Hormonothérapie - Cancer du sein - Les cancers - Info patient [Internet]. [cité 12 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/hormonotherapie/differents-types-dhormonotherapie>
11. Beatson G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the amma: suggestions for a ne method of treatment, with illustrative cases. The Lancet. juill 1896;148(3803):162-5.

12. Base de données publique des médicaments: Résumé des caractéristiques du produit - TAMOXIFENE SANDOZ 10 mg, comprimé pelliculé [Internet]. [cité 15 sept 2015]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69424909&typedoc=R>
13. Résumé des caractéristiques du produit - TOREMIFENE [Internet]. [cité 15 sept 2015]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009030255182/anx_55182_fr.pdf
14. Résumé des caractéristiques du produit- FASLODEX [Internet]. [cité 15 sept 2015]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131218127593/anx_127593_fr.pdf
15. Lønning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocr Relat Cancer*. août 2013;20(4):R183-201.
16. Asten KV, Neven P, Lintermans A, Wildiers H, Paridaens R. Aromatase inhibitors in the breast cancer clinic: focus on exemestane. *Endocr Relat Cancer*. 2 janv 2014;21(1):R31-49.
17. Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract*. déc 2007;61(12):2051-63.
18. Blok EJ, Derks MGM, van der Hoeven JJM, van de Velde CJH, Kroep JR. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone-receptor positive early breast cancer: Current and future evidence. *Cancer Treat Rev*. 1 mars 2015;41(3):271-6.
19. Schiavon G, Smith IE. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res BCR*. 2014;16(2):206.
20. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five Versus More Than Five Years of Tamoxifen Therapy for Breast Cancer Patients With Negative Lymph Nodes and Estrogen Receptor-Positive Tumors. *J Natl Cancer Inst*. 11 juin 1996;88(21):1529-42.
21. Sacco M, Valentini M, Belfiglio M, Pellegrini F, De Berardis G, Franciosi M, et al. Randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for women aged 50 years or older with early breast cancer: Italian Interdisciplinary Group Cancer Evaluation Study of Adjuvant Treatment in Breast Cancer 01. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 juin 2003;21(12):2276-81.
22. Jankowitz RC, Davidson NE. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer: how long is long enough? *Oncol Williston Park N*. déc 2013;27(12):1210-6, 1224.
23. Johnston SRD, Yeo B. The Optimal Duration of Adjuvant Endocrine Therapy for Early Stage Breast Cancer—With What Drugs and for How Long? *Curr Oncol Rep*. 4 janv 2014;16(1):1-8.

24. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, Li L, Nguyen AT, Lemler S, et al. Predictors of Aromatase Inhibitor Discontinuation as a Result of Treatment-Emergent Symptoms in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 20 mars 2012;30(9):936-42.
25. Mougin N, Vigneau C. Mémoire de TER - Données internes du service de pharmacologie clinique - L'observance thérapeutique : Définitions et modalités d'évaluation en Psychiatrie. 2014.
26. Loaiza-Bonilla A, Socola F, Glück S. Clinical Utility of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Treatment in Postmenopausal Early Breast Cancer. *Clin Med Insights Womens Health*. 22 janv 2013;6:1-11.
27. Tomao F, Spinelli G, Vici P, Pisanelli GC, Casciulli G, Frati L, et al. Current role and safety profile of aromatase inhibitors in early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 1 août 2011;11(8):1253-63.
28. Gobbi S, Rampa A, Belluti F, Bisi A. Nonsteroidal Aromatase Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: An Update. *Anticancer Agents Med Chem*. 31 janv 2014;14(1):54-65.
29. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. juin 2013;24(6):1443-9.
30. Ayres LR, Baldoni A de O, Borges AP de S, Pereira LRL. Adherence and discontinuation of oral hormonal therapy in patients with hormone receptor positive breast cancer. *Int J Clin Pharm*. 11 août 2013;36(1):45-54.
31. Dunn J, Gotay C. Adherence Rates and Correlates in Long-term Hormonal Therapy. In: *Vitamins & Hormones* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 13 sept 2015]. p. 353 - 75. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124166738000034>
32. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. avr 2011;126(2):529-37.
33. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to Adjuvant Hormonal Therapy among Breast Cancer Survivors in Clinical Practice: A Systematic Review. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2012;134(2):459-78.
34. Simon R, Latreille J, Matte C, Desjardins P, Bergeron E. Adherence to adjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients with regular follow-up. *Can J Surg J Can Chir*. févr 2014;57(1):26-32.
35. Makubate B, Donnan PT, Dewar JA, Thompson AM, McCowan C. Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. *Br J Cancer*. 16 avr 2013;108(7):1515-24.

36. Mehta A, Carpenter JT. How Do I Recommend Extended Adjuvant Hormonal Therapy? *Curr Treat Options Oncol*. 13 déc 2013;15(1):55-62.
37. Huiart L, Bardou V-J, Giorgi R. L'adhésion thérapeutique aux traitements oraux : enjeux en oncologie - l'exemple du cancer du sein. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2013;100(10):1007-15.
38. Gotay C, Dunn J. Adherence to long-term adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 1 déc 2011;11(6):709-15.
39. Assurance Maladie en ligne. Finalités du SNIIRAM [Internet]. [cité 7 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php>
40. Assurance Maladie en ligne. Structure du SNIIRAM [Internet]. [cité 7 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/structure-du-sniiram.php>
41. Assurance Maladie en ligne. Description des données du SNIIRAM [Internet]. Description des données. [cité 7 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/description-des-donnees.php>
42. Assurance Maladie en ligne. Conditions de sécurité [Internet]. [cité 7 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/conditions-de-securite.php>
43. Alla F. Le Sniiram, un outil pour la recherche et la santé publique. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. mai 2015;63, Supplement 2:S51.
44. Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot J-P, Neumann A, Simon D, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1 déc 2010;19(12):1256-62.
45. Bensasson G. Comportement d'observance et autonomie des patients en psychiatrie. *L'Évolution Psychiatr*. janv 2013;78(1):142-53.
46. Aiello Bowles EJ, Boudreau DM, Chubak J, Yu O, Fujii M, Chestnut J, et al. Patient-Reported Discontinuation of Endocrine Therapy and Related Adverse Effects Among Women With Early-Stage Breast Cancer. *J Oncol Pract*. nov 2012;8(6):e149-57.
47. Gold DT, McClung B. Approaches to patient education: emphasizing the long-term value of compliance and persistence. *Am J Med*. avr 2006;119(4 Suppl 1):S32-7.

Vu, le Président du jury,

(Alain PINEAU)

Vu, le Directeur de thèse,

(Caroline VICTORRI-VIGNEAU)

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : PIERRÈS Marie Anne Nicole

Titre de la thèse : « Persistance aux traitements par inhibiteurs de l'aromatase : une étude de cohorte descriptive sur la base de données de l'Assurance Maladie de la région Pays de la Loire »

Résumé de la thèse :

Le cancer du sein est au premier rang des cancers chez la femme. La prise en charge thérapeutique repose sur trois stratégies souvent associées : le traitement chirurgical, la radiothérapie et les traitements systématiques parmi lesquels la chimiothérapie et l'hormonothérapie. L'hormonothérapie est prescrite en cas de tumeur hormonosensible, et utilisée en traitement adjuvant lors des rémissions des patientes, afin de limiter les risques de récurrence et d'augmenter leur chance de survie. Ces traitements, représentés par les inhibiteurs de l'aromatase et les anti-œstrogènes, peuvent être mal tolérés. L'observance et la persistance à ces traitements sont donc des enjeux majeurs dans la prise en charge de ces patientes car les femmes ne ressentent pas le bénéfice du traitement au quotidien mais sont confrontées au quotidien de leurs effets indésirables. Une étude en « vraie vie », nommée ASTIA (Arrêts et/ou Switch(s) sous Traitement par Inhibiteurs de l'Aromatase) a ainsi été menée afin d'estimer les taux de persistance et d'observance aux inhibiteurs de l'aromatase dans la région des Pays de la Loire. Près d'une femme sur deux ayant initié un traitement par inhibiteur de l'aromatase a arrêté son traitement dans les 4.5 ans qui ont suivi l'initiation. En revanche, les taux d'observance sont eux très élevés. Près d'une femme sur deux a un taux d'observance supérieur à 99%. La détection précoce de ces patientes est donc un enjeu majeur de santé publique.

MOTS CLÉS : CANCER DU SEIN, HORMONOTHERAPIE, INHIBITEURS DE L'AROMATASE, PERSISTANCE, OBSERVANCE, ASTIA.

JURY

PRESIDENT : Monsieur Alain PINEAU, PU-PH, Professeur de Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Madame Caroline VIGNEAU, MCU-PH, Service de Pharmacologie Clinique - Addictovigilance, CHU de Nantes

Madame Anne-Lise RUELLAN, Pharmacien, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Nantes

Adresse de l'auteur : 17, rue des Gémeaux, 44700 ORVAULT