

ANNÉE 2021

N° 2021-123

**MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE**

Soutenu devant le jury interrégional
Le 17 Septembre 2021

Par **Pierre NIZET**

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février 2012

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**EXPLORATION DES ELEMENTS INFLUENCANTS
L'ADHESION MEDICAMENTEUSE AUX
ANTICANCEREUX ORAUX DES PATIENTS ATTEINTS
DE CANCER DIGESTIF : UNE ÉTUDE QUALITATIVE**

Président : Madame Sonia PROT-LABARTHE, PU-PH en Pharmacie
Clinique, CHU de Nantes & UFR Pharmacie de Nantes

Directeurs : Monsieur Jean-François HUON, MCU-PH en Pharmacie Clinique,
CHU de Nantes & UFR Pharmacie de Nantes

Madame Clémentine FRONTEAU, Docteur en Pharmacie,
Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

Membres du jury : Monsieur Benoît ALLENET, PU-PH en Pharmacie Clinique, CHU
de Grenoble & UFR Pharmacie de Grenoble

Monsieur Yann TOUCHEFEU, Docteur en médecine, Praticien
Hospitalier en oncologie médicale, CHU de Nantes

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Sonia Prot-Labarthe,

Je te remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je te remercie aussi pour ton aide dans mon projet futur et tes précieux conseils.

A Madame le Docteur Clémentine Fronteau,

Merci d'avoir codirigé et de m'avoir guidé tout au long de ce travail. Je te remercie pour ta bienveillance, ta disponibilité et tes conseils qui ont permis l'aboutissement de cette thèse. Je te remercie aussi d'avoir accepté de t'embarquer dans cette méthode originale.

A Monsieur le Docteur Jean-François Huon,

Merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir codirigé cette thèse. Je te remercie de m'avoir challengé avec cette méthode. Je te remercie pour ton encadrement et ton soutien lors de ce travail mais aussi lors de ces belles années d'internat. Espérons que ça ne soit que le début.

A Monsieur le Professeur Benoît Allenet,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour le temps consacré à lire et juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Docteur Yann Touchefeu,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour le temps consacré à lire et juger ce travail et pour votre aide précieuse au recrutement des patients. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et l'expression de tout mon respect.

A Madame Séverine Mayol,

Merci pour votre aide lors de la construction de ce projet et pour vos précieux conseils. Merci pour le temps consacré à l'analyse et la lecture de ce travail.

Aux Dr Yann Touchefeu, Solange Pecout, Estelle Cauchin, Jafar Bennouna,

Merci pour votre coopération lors de la mise en place de ce travail, merci de l'intérêt que vous y avez porté et merci pour votre collaboration lors du recrutement des patients.

Aux patients participants à l'étude,

Merci d'avoir accepté de donner de votre temps pour participer à l'étude.

A Eva,

Merci pour le temps précieux que tu m'as fait gagner en participant aux retranscriptions des entretiens et à l'analyse des données.

Aux pharmaciens et préparateurs en pharmacie rencontrés tout au long de cet internat,

De Nantes à Angers, en passant par Saint-Nazaire, je vous remercie de m'avoir fait découvrir les multiples facettes de la pharmacie hospitalière.

A mes parents,

Merci pour votre soutien, votre confiance, et vos encouragements pendant ces longues années d'études. Un grand merci pour les valeurs que vous m'avez transmises et l'éducation que vous m'avez donnée, si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous.

A tous mes co-internes,

Clémentine, Marianne, Pauline, Vanille, Mathilde, Pascaline, Charlotte, Wallah, Nicolas, Anthony, et ceux qui m'en voudront de ne pas les avoir cités. Je vous remercie pour votre sympathie et tous ces bons moments pendant ces quatre années.

A Chloé et Eloïse,

Nos chemins professionnels se sont séparés après la 5^{ème} année, mais notre amitié a perduré. Merci pour ces années de fac partagées.

A mes amis,

On a rien lâché !!!

A Déborah,

Mes derniers remerciements te reviennent car tu as tout fait pour m'aider, me soutenir et me supporter dans tout ce que j'ai entrepris.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
PARTIE I : CONTEXTE.....	7
1. <i>Les cancers digestifs</i>	7
a. Épidémiologie des différents types de cancer du tube digestif	7
b. Le cancer colorectal	7
c. Le cancer du pancréas.....	7
d. Le cancer du foie	8
e. Le cancer de l'estomac.....	8
f. Le cancer de l'œsophage.....	8
g. Autres cancers digestifs	8
2. <i>Prise en charge et traitements</i>	9
a. La chirurgie.....	9
b. La radiothérapie	9
c. La chimiothérapie.....	10
d. Les thérapies ciblées	11
3. <i>Le concept de l'adhésion médicamenteuse</i>	12
a. Définition et terminologie	12
b. Enjeux de l'adhésion thérapeutique	14
PARTIE II : ARTICLE.....	16
<i>Abstract</i>	17
<i>Introduction</i>	18
<i>Methods</i>	19
<i>Results</i>	20
<i>Discussion</i>	30
<i>Conclusion</i>	33
PARTIE III : DISCUSSION.....	34
1. <i>Critères de scientificité de l'étude</i>	34
2. <i>Forces de l'étude</i>	34
3. <i>Limites et biais de l'étude</i>	35
4. <i>Perspectives de l'étude</i>	36
5. <i>Mon ressenti en tant que chercheur</i>	36
CONCLUSION.....	37
BIBLIOGRAPHIE	38
ANNEXE 1 : LE GUIDE D'ENTRETIEN.....	43
ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION PATIENT	44
ANNEXE 3 : FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT.....	45
ANNEXE 4 : AVIS GNEDS	46

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
DRCI	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
GIST	Gastro-Intestinal Stroma tumor
GNEDS	Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization
5-FU	5-Fluorouracile

INTRODUCTION

Le développement des anticancéreux oraux présente de nombreux avantages, notamment en termes de qualité de vie des patients. Cependant, le développement de ces formes orales a fait apparaître de nouveaux enjeux comme l'impact de l'adhésion médicamenteuse du patient sur l'efficacité, ou la surveillance des effets indésirables. Ces nouveaux enjeux ont rendu nécessaire un nouvel accompagnement ciblé et une coordination renforcée entre les différents professionnels de santé intervenants dans la prise en charge de ces patients. L'objectif de ce travail était d'identifier les éléments qui influencent ce phénomène d'adhésion médicamenteuse aux anticancéreux oraux en oncologie digestive.

Ce manuscrit est composé d'une première partie reprenant les grandes lignes de la prise en charge des cancers digestifs et de l'adhésion médicamenteuse, suivie d'une seconde partie détaillant le travail de recherche mené autour de cette thématique. Il sera achevé par une discussion de l'étude et une mise en perspective des résultats.

PARTIE I : CONTEXTE

1. Les cancers digestifs

a. Épidémiologie des différents types de cancer du tube digestif

Les cancers digestifs désignent les tumeurs malignes qui se développent au niveau du tube digestif, c'est à dire l'œsophage, le foie, l'estomac, les voies biliaires, l'intestin grêle, le pancréas, le côlon, le rectum et l'anus. En France, les cancers digestifs sont responsables de plus de 40000 décès par an, soit 30 % des décès par cancer. Plus de 75000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an en France notamment grâce au dépistage organisé du cancer colorectal proposé dès 50 ans.

b. Le cancer colorectal

Les cancers du côlon et du rectum sont des tumeurs qui naissent à partir de la prolifération d'un clone de cellules de l'épithélium, tissu tapissant la lumière du côlon, principalement par transformation progressive d'un polype bénin. Avec plus de 43000 nouveaux cas diagnostiqués en 2018 en France, ce sont de loin les plus fréquents des cancers primitifs du tube digestif (1). C'est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme (après le cancer de la prostate et du poumon) et le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme après le cancer du sein. Cette grande fréquence justifie d'ailleurs la mise en place depuis quelques années d'un dépistage systématique chez les sujets âgés de 50 à 74 ans. Ce type de cancer est la deuxième cause de décès par cancer en France (12 %). Toutefois, la mortalité diminue régulièrement depuis les années 1980. L'accès au dépistage et à la résection des lésions précancéreuses explique en partie cette baisse. Le taux de survie nette à 5 ans est de 59 % tous stades confondus et de 52 % à 10 ans.

c. Le cancer du pancréas

Le pancréas est une glande mixte qui est à la fois endocrine et exocrine. Dans la très grande majorité des cas, le cancer du pancréas prend naissance dans les cellules du canal pancréatique. Ce sont des adénocarcinomes canauxaux qui touchent la partie exocrine du pancréas. Plus rarement, la tumeur peut prendre naissance dans sa partie endocrine. Ce sont les tumeurs neuroendocrines du pancréas. La fréquence des cancers du pancréas a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes en trois décennies. Avec 14200 nouveaux cas en 2018, ils sont au second rang des cancers digestifs. C'est un cancer de mauvais pronostic avec un taux de survie à 5 ans tous stades confondus de 7 à 8 % (2).

d. Le cancer du foie

Les cancers primitifs du foie : ils ont comme point de départ la transformation maligne d'un hépatocyte. Ils sont aussi appelés carcinomes hépatocellulaires. Dans 90 % des cas, ils se développent sur une maladie hépatique sous-jacente (cirrhose dans 75 à 80 % des cas). L'incidence en France est en forte augmentation depuis 20 ans. Le nombre de nouveaux cas est passé de 1800 en 1980 à 10700 en 2018. Il représente désormais 13 % des cancers digestifs. Il est cinq fois plus fréquent chez les hommes.

Les cancers secondaires : ce sont surtout des cancers occasionnés par la circulation sanguine des organes de l'abdomen qui entraînent des métastases hépatiques. Elles sont souvent consécutives à des cancers affectant le colon, le pancréas et l'estomac.

e. Le cancer de l'estomac

Le cancer de l'estomac est une tumeur maligne qui se développe à partir de l'épithélium de la muqueuse gastrique. L'incidence en France était de 6560 en 2018. Il affecte l'homme dans 65 % des cas. C'est un cancer de pronostic intermédiaire dont le taux de survie a augmenté significativement sur les 30 dernières années (3).

f. Le cancer de l'œsophage

La majorité des cancers de l'œsophage se développe sur une muqueuse de Barrett, qui est une conséquence du reflux gastro-œsophagien chronique et d'une œsophagite par reflux. Avec 5500 nouveaux cas estimés en 2018 en France, dont 76 % survenant chez l'homme, c'est le quinzième cancer en termes d'incidence. Depuis plusieurs années, la nature de ce cancer a évolué : les cancers épidermoïdes sont en forte baisse, tandis que les adénocarcinomes affectant la jonction entre l'œsophage et l'estomac sont en forte augmentation. En dépit des nouvelles thérapeutiques, le pronostic demeure sombre. D'après l'étude EUROCORE-5 la survie à 5 ans était de 13.9 % (4).

g. Autres cancers digestifs

Le cancer du grêle : en 2018, on estime à 1750 le nombre de nouveaux cas de cancer de l'intestin grêle en France. Il représente 5 % de l'ensemble des tumeurs malignes du tube digestif.

Le cancer de l'anus : en 2018, on estime à 900 le nombre de nouveaux cas de cancer de l'anus en France. Il représente 2 % des cancers du tube digestif. Il est classiquement plus fréquent chez la femme

mais la démographie des formes masculines est en train de croître avec l'évolution des conduites sexuelles et l'augmentation de l'incidence des antécédents de condylomes.

Les tumeurs stromales gastro intestinales (GIST) : c'est une forme très rare de cancer du tube digestif (1 %). Elles touchent tous les segments du tube digestif, mais dans deux-tiers des cas, elles affectent l'estomac. Elles se développent à partir des cellules interstitielles de Cajal responsables de l'automatisme du tube digestif.

Les cancers des voies biliaires : en France, ce type de cancer est rare, avec une incidence d'environ 3000 nouveaux cas par an, soit 3 % des cancers du tube digestif. Leur incidence est en augmentation, notamment pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques chez les hommes.

2. Prise en charge et traitements

Les objectifs de la prise en charge et des traitements varient en fonction du type, du stade et de la localisation du cancer. Ils viseront à réséquer la tumeur, réduire le risque de récurrence, contrôler l'évolution et traiter les symptômes engendrés par la maladie. Différentes modalités de traitement pourront être utilisées à tour de rôle ou en association.

a. La chirurgie

La chirurgie reste aujourd'hui un des piliers des traitements à disposition en oncologie digestive. Le traitement chirurgical curatif d'un cancer a pour but l'exérèse de la tumeur maligne et des ganglions locorégionaux à un stade où la tumeur n'a pas encore métastasé. Dans certains cas très particuliers, le traitement chirurgical est indiqué pour réduire la masse tumorale afin de faciliter l'éradication ultérieure de la tumeur par chimiothérapie ou radiothérapie. La chirurgie peut également être indiquée pour l'exérèse d'une métastase. Cet acte peut intervenir avant ou après d'autres traitements (chimiothérapie ou radiothérapie par exemple). On parle alors de traitements néo-adjuvants s'ils sont réalisés avant la chirurgie dans le but de diminuer le volume de la tumeur ou de traitements adjuvants s'ils sont prescrits après l'intervention dans le but de diminuer le risque de récurrence de cancer.

b. La radiothérapie

Elle consiste en l'irradiation des cellules tumorales via des rayonnements à base d'électrons, photons ou protons. Les rayonnements vont provoquer des cassures de l'ADN et entraîner ainsi la mort cellulaire. C'est un traitement locorégional ciblé sur une zone tumorale. En oncologie digestive, la radiothérapie a une place limitée lorsque la tumeur atteint un organe profond (côlon, pancréas)

puisque'il faudrait utiliser de très forts rayonnements provoquant ainsi des effets secondaires non acceptables sur le foie et les reins. Elle occupe une place importante dans la prise en charge du cancer anal et du cancer de l'œsophage.

c. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration de molécules toxiques pour les cellules. Elle a pour but d'empêcher la prolifération de cellules cancéreuses dans l'organisme. Les molécules utilisées s'administrent par voie intraveineuse ou par voie orale.

Les molécules utilisées en oncologie digestive sont les suivantes :

Classe	Sous classe	Molécule
Antimétabolites	Analogues des bases pyrimidiques	5-fluorouracile (5-FU)
		Capécitabine
		Gemcitabine
		Trifluridine/tipiracil
Alkylants	Sels de platine	Cisplatine
		Oxaliplatine
Poisons du fuseau	Taxanes	Docétaxel
Inhibiteurs de topoisomérases	Inhibiteurs de Topoisomérase I	Irinotecan
	Inhibiteurs de Topoisomérase II	Etoposide
		Epirubicine

Tableau 1 : Principales chimiothérapies utilisées en oncologie digestive (liste non exhaustive)

Dans la majorité des cas, elles sont associées dans des protocoles qui font l'objet de référentiels déterminant plusieurs paramètres tels que les doses, la fréquence et le nombre de cycles.

Les protocoles les plus souvent utilisés en oncologie digestive sont :

Protocole	Molécules	Indications
FOLFOX	5-FU + Oxaliplatine	Cancer colorectal Cancer de l'œsophage Cancer de l'estomac (adjuvant)
LV5FU	5-FU	Cancer colorectal
XELOX	Capecitabine + Oxaliplatine	Cancer de l'estomac (adjuvant) Cancer colorectal
FOLFIRI	5-FU + Irinotecan	Cancer de l'œsophage Cancer colorectal Cancer du pancréas
FOLFIRINOX	5-FU + Irinotecan + Oxaliplatine	Cancer du pancréas Cancer colorectal
FLOT	5-FU + Oxaliplatine + Docétaxel	Cancer de l'estomac (néo-adjuvant)
ECF	Epirubicine + Cisplatine + 5-FU	Cancer de l'estomac (néo-adjuvant)

Tableau 2 : Protocoles de chimiothérapie les plus utilisés en oncologie digestive (liste non exhaustive)

d. Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées désignent des médicaments dirigés contre des cibles moléculaires spécifiques (récepteurs, gènes ou protéines). Elles peuvent agir à différents niveaux notamment à l'extérieur de la cellule cancéreuse sur les facteurs de croissance des cellules, les récepteurs cellulaires ou bien en intracellulaire. Si elles ne ciblent pas directement le point de départ de la cancérogénèse, elles agissent sur les mécanismes en aval impliqués dans la prolifération tumorale. Parmi les thérapies ciblées utilisées, nous retrouvons :

- des anticorps monoclonaux qui vont bloquer l'interaction d'un ligand avec son récepteur, reconnaissables par le suffixe « -mab » ;
- des inhibiteurs de tyrosine kinase qui sont des petites molécules qui agissent à l'intérieur de la cellule bloquant directement les voies de signalisation du récepteur à l'origine de la cascade de signalisation, reconnaissables par le suffixe « -inib ». Ces molécules s'administrent par voie orale.

En oncologie digestive, deux voies sont essentiellement ciblées par ces molécules :

- la voie de signalisation de l'Epidermal Growth Factor (EGF) qui appartient à la famille des facteurs de croissance. Son action est également contrôlée par quatre récepteurs membranaires ubiquitaires appelés ErbB ou HER qui vont réguler son activation. La liaison de l'EGF à son récepteur (EGFR) entraîne un signal intracellulaire et la prolifération cellulaire ;
- la voie de signalisation du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). La liaison du VEGF sur son récepteur (VEGFR) déclenche une cascade de signalisation intracellulaire. Cette activation provoque la stimulation de l'angiogenèse par augmentation de la perméabilité vasculaire et la stimulation des cellules endothéliales constituant la paroi des vaisseaux entraînant ainsi la croissance cellulaire.

Les thérapies ciblées les plus utilisées en oncologie digestive sont :

Molécules	Cibles	Indications
Bevacizumab	VEGFR	Cancer du côlon métastatique en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine
Ramucirumab	VEGFR	Cancer de l'estomac en association au paclitaxel Cancer colorectal en association avec le FOLIRI
Panitumumab	EGFR	Cancer du côlon métastatique en association au FOLFOX ou FOLFIRINOX
Cetuximab	EGFR	Cancer du côlon métastatique en association au FOLFOX, FOLFIRINOX, ou en monothérapie après échec du FOLFOX et FOLFIRINOX
Regorafenib	VEGFR, KIT, RET, BRAF, PDGFR, FGFR	Cancer du côlon métastatique après échec des traitements de première ligne Carcinome hépatocellulaire après échec du sorafénib GIST après échec de l'imatinib et sunitinib
Sunitinib	VEGFR, KIT, PDGFR, RET	Tumeur neuroendocrine pancréatique GIST
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, KIT, BRAF, CRAF, FLT3	Carcinome hépatocellulaire
Lenvatinib	VEGFR, KIT, PDGFR, FGFR, RET	
Cabozantinib	VEGFR, MET, RET	
Imatinib	KIT, ABL, PDGFR	GIST
Encorafenib	BRAF	Cancer du côlon métastatique en association au cetuximab après échec d'une ligne antérieure
Everolimus	m-TOR	Tumeur neuroendocrine pancréatique

Tableau 3 : Principales thérapies ciblées utilisées en oncologie digestive (liste non exhaustive)

3. Le concept de l'adhésion médicamenteuse

a. *Définition et terminologie*

Observance et inobservance médicamenteuse

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'observance comme (5) : « la mesure dans laquelle le comportement d'une personne (prendre des médicaments, suivre un régime et/ou modifier son mode de vie) correspond aux recommandations convenues d'un prestataire de soins de santé ». Autrement dit, elle peut se synthétiser sous la forme d'un rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le médecin dit » (6). Plus concrètement, elle peut se définir comme un rapport entre nombre effectif de prises de médicaments sur une période donnée et nombre total de prises de médicaments prescrites sur cette même période. Mais il existe un décalage entre la prise en charge optimale d'un patient par un professionnel de santé et une prise en charge adaptée aux réalités du patient. Cette notion d'observance est de plus en plus assimilée à une attitude d'obéissance du patient par rapport au soignant.

L'inobservance médicamenteuse se définira ainsi comme l'absence de concordance entre les comportements des patients et les recommandations médicales qui se traduit la plupart du temps par la non prise de 20 % (7) des médicaments prescrits.

L'adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique ou adhésion au traitement se définit comme une approbation réfléchie du patient face à la prise en charge de sa maladie et de ses traitements, et donc comme l'acceptation du traitement par le patient et sa participation active et volontaire pour obtenir un résultat thérapeutique (8). Elle peut se synthétiser sous la forme d'un rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le patient et le médecin ont décidé après négociation sans imposition » (6). Celui-ci ne se soumet plus seulement à un traitement proposé, mais il doit pouvoir le discuter, voire le refuser. Cela sous-entend que le patient accepte sa maladie et comprend l'intérêt des traitements prescrits (9). L'adhésion au traitement est un processus dynamique et évolutif dans le temps qui comporte plusieurs phases :

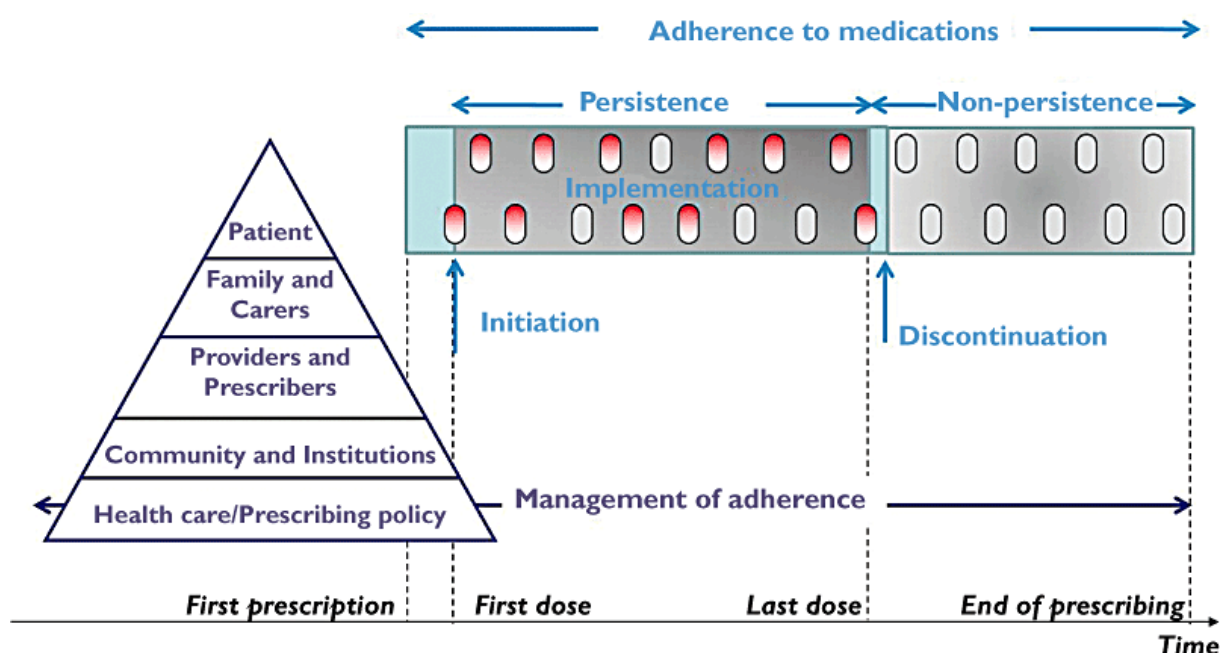


Figure 1 : Illustration du processus d'adhésion médicamenteuse (d'après B. Vrijens et al. (10))

L'initiation qui est caractérisée par le moment où le patient prend la première prise du traitement. On parle de difficulté d'initiation lorsqu'il y a un écart entre la décision médicale de prescription et la première prise des traitements.

L'implémentation qui est la façon dont le patient suit son schéma thérapeutique, en accord avec celui défini par son médecin. On parle de difficulté d'implémentation lorsque certaines prises prescrites sont non prises (volontairement ou involontairement).

La persistance qui représente la durée entre l'initiation de la prescription et l'arrêt du traitement. On parle de difficulté de persistance ou de discontinuation lorsque le traitement est arrêté de manière plus précocement que prévu.

Selon l'OMS, l'adhésion thérapeutique peut être influencée par 5 grands types de facteurs (5) :

- les facteurs socio-économiques ;
- les facteurs liés au système de soins ;
- les facteurs liés au patient ;
- les facteurs liés à la maladie ;
- les facteurs liés au traitement ;

Par conséquent, une meilleure connaissance de ces différents facteurs et leur prise en compte par l'ensemble des professionnels de santé lors de la mise en place d'un traitement ou de son suivi sont essentielles.

b. Enjeux de l'adhésion thérapeutique

Dans le processus de l'adhésion thérapeutique, il n'y a pas de bons ou de mauvais patients, mais plutôt des situations favorables et défavorables. Le comportement sous-optimal des patients en matière de prise de médicaments conduit à des résultats cliniques et une qualité de vie pouvant se dégrader, générant des pertes économiques (11–13). Une revue systématique de la littérature portant sur environ 80 études a montré que 16 % des patients avec une nouvelle prescription n'avaient jamais commencé leur traitement (14). Une autre étude montre qu'un patient sur deux arrête son traitement chronique dans les 12 premiers mois (15). Une revue Cochrane a conclu que l'amélioration de la prise de médicaments peut avoir un impact beaucoup plus important sur les résultats cliniques que les progrès des traitements (12). L'OMS souligne également qu'optimiser l'adhésion thérapeutique aurait plus d'impact en termes de santé mondiale que le développement de nouveaux médicaments. A l'échelle mondiale, on estime que les coûts évitables liés au manque d'adhésion médicamenteuse dépassent les 470 milliards de dollars, soit environ 8 % des dépenses de santé annuelles (16).

Le défaut d'adhésion peut parfois avoir des effets bénéfiques à court terme pour le patient, comme la disparition d'effets indésirables ou la réduction des coûts directs liés aux médicaments si le patient ne renouvelle plus ou que partiellement ses ordonnances. Mais, sur le plan médical, les conséquences sont importantes : perte de chance, progression de la maladie, hospitalisation.

En oncologie, le phénomène d'adhésion médicamenteuse aux anticancéreux oraux est relativement récent. En effet l'essor de la chimiothérapie orale porté par les thérapies ciblées a débuté au milieu des années 2000. Les données quantitatives d'observance de chimiothérapie orales sont couramment obtenues en mesurant la quantité prise par auto-déclaration, piluliers électroniques ou grâce à des

dosages sanguins (17). En oncologie digestive, la non observance à la capécitabine (anticancéreux oral le plus utilisé) est décrite dans 20 à 30 % des cas (18–21). Il a été rapporté que les perceptions des patients face à leurs traitements et leurs motivations semblent être des facteurs agissant sur l'adhésion médicamenteuse (22). Quelques études ont évalué les variables qui pourraient prédire une mauvaise adhésion aux anticancéreux oraux des patients, notamment dans le cancer de la prostate (23) ou du sein (24,25). Une autre étude a évalué les déterminants à l'adhésion médicamenteuse des patients sous inhibiteurs de tyrosine kinase (26). A notre connaissance, aucune étude n'a évalué ces déterminants en oncologie digestive. Au regard de l'importance de l'adhésion médicamenteuse aux chimiothérapies orales dans ce domaine, l'objectif de cette étude était d'identifier les éléments qui influencent cette adhésion médicamenteuse afin d'agir en pratique courante pour améliorer l'accompagnement du patient.

PARTIE II : ARTICLE

Supportive Care in Cancer

Exploring the factors influencing adherence to oral anticancer drugs in patients with digestive cancer: a qualitative study

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Exploring the factors influencing adherence to oral anticancer drugs in patients with digestive cancer: a qualitative study
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Pierre NIZET CHU Nantes: Centre Hospitalier Universitaire de Nantes FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	CHU Nantes: Centre Hospitalier Universitaire de Nantes
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Pierre NIZET
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Pierre NIZET
	Yann TOUCHEFEU
	Solange PECOUT
	Estelle CAUCHIN
	Eva BEAUDOUIN
	Séverine MAYOL
	Clémentine FRONTEAU
	Jean-François HUON

Abstract

Purpose

The aim of this study was to explore the beliefs, perceptions and representations of patients in order to identify the determinants of oral anticancer drugs adherence and to take action in current practice to improve patient support in digestive oncology.

Methods

We constructed a semi-directed interview guide which aimed to explore the patient's relationship with medication, their health history, their experiences at the time of the announcement of treatment, their confidence, their fears, their motivations to adhere to their treatment and the constraints linked to their treatment. The data were analysed and discussed using a thematic approach.

Results

Seventeen patients agreed to participate in the study. The median age was 60 years. Ten patients had colorectal cancer, 3 patients had hepatocellular carcinoma, 3 patients had gastrointestinal stromal tumour and 1 patient had neuroendocrine pancreatic tumor. We identified five categories of factors influencing adherence: demographic and socioeconomic, disease-related, treatment-related, care system-related, and patient representation and pathways' factors. A majority of patients emphasised the importance of family support in the adherence process and the convenience of per-os treatment compared to other intravenous treatments. However, several negative determinants emerged such as the toxicity of the treatment, fears of forgetting to take the medication, difficulties with the galenic formulation and negative beliefs of the family.

Conclusion

This study demonstrates the need to address the different dimensions of the patient in order to understand his or her behaviour with regard to adherence and to identify the levers for improvement.

Introduction

The World Health Organisation (WHO) defines compliance as: "the extent to which a person's behaviour (taking medication, following a diet and/or making lifestyle changes) corresponds to the agreed recommendations of a health care provider"(5). The concept of compliance can be summarised as a relationship between "what the patient does" and "what the doctor says" (9). More concretely, it can be defined as a ratio between the actual number of drugs taken by the patient over a given period and the total number of drugs prescribed by the doctor over the same period. This notion of compliance is increasingly assimilated to an attitude of obedience on the part of the patient towards the carer (27). Therapeutic adherence or adherence to treatment is defined as the patient's considered approval of the management of his or her illness and treatment, and therefore as the patient's acceptance of the treatment and his or her active and voluntary participation in obtaining a therapeutic result (8). It can be summarised as a relationship between "what the patient does" and "what the patient and doctor have decided after negotiation without imposition" (6). The patient no longer simply submits to a proposed treatment, but must be able to discuss or even refuse it. This implies that the patient accepts his or her illness and understands the value of the treatments prescribed.

Adherence to oral anticancer drugs is a relatively recent phenomenon. This advance has helped to improve the quality of life of patients by reducing side effects and the number of hospital stays (28) compared to traditional chemotherapy. However, it is difficult for the prescriber to monitor adherence to treatment, although it is important for its effectiveness. In digestive oncology, non-adherence to capecitabine (the most commonly used oral anticancer drug) is described in 20-30% of cases (18–21). Non-adherence has many consequences. For the patient, it can sometimes have short-term benefits, such as the disappearance of adverse effects or the reduction of direct drug costs if the patient does not refill his or her prescriptions anymore or only partially. However, from a medical point of view, the consequences are important: loss of chance, progression of the disease, hospitalisation.

It has been reported that patients' perceptions of their treatments and their motivations appear to be factors affecting adherence (22). A few studies have assessed variables that might predict poor adherence to oral anticancer drugs, notably in prostate cancer (23) or breast cancer (24,25). Another study assessed the determinants of drug adherence in patients taking tyrosine kinase inhibitors (26). To our knowledge, no study has assessed these determinants in digestive oncology. Given the importance of adherence to oral chemotherapy in this field, the aim of this study was to identify the factors that influence adherence to medication, in order to take action in current practice to improve patient support.

Methods

We used a qualitative approach of semi-structured interviews exploring patients' perceptions, beliefs and representations to assess the determinants of medication adherence (29).

Sampling

We wished to survey a sample of patients similar to those encountered in routine practice, i.e. with different characteristics that could vary the views: age, type of cancer (location), type of treatment, and duration of treatment. Inclusion criteria were: patient over 18 years of age, with cancer of digestive location and with at least one prescription of oral anticancer drugs. The recruitment of patients was stopped at data saturation, when two successive interviews did not lead to the identification of new themes relevant to our research question (30). Each patient gave consent before starting the interview. Ethical approval was obtained from the Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé on 10 September 2020.

Interviews / data collection

The patient's referring oncologist introduced the study to the patient by phone. If the patient agreed, the first author contacted the patient to provide further information and to schedule an appointment for a face-to-face, inpatient or post-consultation interview. The interviews were conducted between September 2020 and March 2021 by the first and last author, both of whom were trained in conducting qualitative interviews. The interviews were conducted using a semi-structured interview guide drawn from the literature and with the help of a Doctor of Sociology and qualitative research methodologist. The first part of the guide aimed to explore the patient's relationship with medication and their health history. The second part explored the patient's experience of the treatment announcement, their confidence, their fears and the support of those around them. The third part explored more directly the patient's motivations for adhering to their treatment and their constraints. Finally, the fourth part allowed for reflective feedback and a synthesis of the interview. The interviews were recorded (audio) and then transcribed using NVIVO V.11 software (QRS International Pty. Ltd, Doncaster, Victoria, Australia).

Data analysis

After checking the transcripts, the data was analysed independently by the first and fifth author using a thematic approach based on grounded theory. This analysis was divided into 4 stages: immersion in the data, coding, creation of categories and identification of themes. The two authors compared their analysis until they reached a common interpretation of the verbatims collected. NVIVO V.11 software (QRS International Pty. Ltd, Doncaster, Victoria, Australia) was used for the coding stage. Triangulation was used to improve the quality of data collection, coding and analysis. Thus, in order to avoid any imposition of subjectivity or over-interpretation of the data, the issues raised by the coding and then the analyses were systematically discussed in multidisciplinary team meetings, including a sociologist.

Results

Characteristics of the population

Seventeen patients were included in the study. The average interview duration was 30 [12-50] minutes. The characteristics of the patients are presented in Table 4.

Patient ID	Gender	Age (years)	Type of cancer	Treatment	Combination oral + intravenous treatment	Duration of treatment (months)	Duration of interview (min)
1	Female	35	CRC	Capecitabine + oxaliplatin	Yes	1	20
2	Female	45	CRC	Capecitabine + oxaliplatin	Yes	1	35
3	Male	35	GIST	Imatinib	No	17	23
4	Male	59	HCC	Regorafenib	No	11	25
5	Female	89	CRC	Trifluridine/ tipiracil + bevacizumab	Yes	4	25
6	Male	60	CRC	Trifluridine/ tipiracil + bevacizumab	Yes	6	50
7	Male	78	CRC	Capecitabine + oxaliplatin	Yes	2	26
8	Male	66	CRC	Trifluridine/ tipiracil + bevacizumab	Yes	5	40
9	Male	83	GIST	Imatinib	No	42	20
10	Male	41	GIST	Imatinib	No	24	12
11	Female	50	CRC	Capecitabine	No	4	50
12	Female	52	CRC	Regorafenib	No	7	30
13	Male	79	CRC	Encorafenib + cetuximab	Yes	5	45
14	Male	80	HCC	Sorafenib	No	10	32
15	Male	70	HCC	Sorafenib	No	12	30
16	Male	63	CRC	Capecitabine + bevacizumab	Yes	11	22
17	Female	55	Neuroendocrine pancreatic tumor	Sunitinib	No	9	23

Abbreviations : CRC = colorectal cancer; HCC = hepatocellular carcinoma; GIST = gastrointestinal stromal tumour

Table 4: General characteristics of the participants

Eleven were male. The median age was 60 [35-89] years. Ten patients had colorectal cancer, 3 patients had hepatocellular carcinoma, 3 patients had gastro intestinal stromal tumor (GIST) and 1 patient had neuroendocrine pancreatic tumor. Five patients were treated with capecitabine, 3 with trifluridine/tipiracil, and 9 with tyrosine kinase inhibitors. Eight patients were treated with a combination of oral and intravenous anticancer drugs.

Structural analysis

Five major categories that may influence adherence to oral anticancer drugs were identified by the analysis: demographic and socioeconomic factors, disease-related factors, care system factors, treatment-related factors, and factors related to patients' representations and pathways.

Demographic and socio-economic factors

With regard to demographic and socio-economic factors, three themes were identified: professional activity, medical and social family environment and access to treatment.

Three patients mentioned their professional activity. Indeed, one patient reported to us: *"well, I don't work anymore, so I have time to think and organise myself according to that"* when talking about his illness and his treatment. Another patient with a professional activity told us about his difficulties on days when he does not work and is away from his usual routine: *"when I'm working, I know that at breakfast it becomes a little ritual, but as soon as I leave this work context, on holiday, at the weekend and all that, I sometimes forget quite easily"*.

Two patients mentioned their family circle working in the medical-social sector. Indeed, one of the patients declared that he followed his wife's instructions as a nurse: *" (...) I have my doctor at home, so I follow his instructions"*. Another said: *"my wife is a pharmacist (...), she doesn't forget, if I tend to forget a bit, I have the right to a reminder"*. Finally, two patients mentioned access to treatment: *"(...) it's good that I can take them, treat myself without it costing me a penny from my pocket, so there you go"*.

Disease-related factors

Concerning the factors linked to the disease, only the theme of seriousness, mentioned by two patients, was identified in connection with drug adherence: *"it's too serious to do anything with it"* and *"unfortunately, we know that one cancer in two wins"*.

Care system related factors

Regarding factors related to the care system, three themes were identified: the patient's trust in the oncologist, the quality of information given by the oncologist at the initiation of treatment, and the quality of care.

Concerning the patient's trust in the oncologist, 12 patients mentioned it: *"I trust them because I think they are people who know their job well. They do everything to help us"*.

Ten patients mentioned the quality of the information given at the start of treatment. For some, the information was clear and appropriate: *"he presented it to me as a better way of life, it's more pleasant"* or *"what's good is that she first mentioned the fact that my body was suitable for chemotherapy according to the analyses"*. For others, the information given was not verified: *"the surgeon told me on the last day when I left that normally there would be no treatment"*. This patient shared with us her disappointment at receiving treatment when the surgeon had told her after the operation that she would not have any

The quality of care was mentioned by 7 patients. Some of them expressed their satisfaction: *"If I talk about a problem and they take care of it, if there is an answer, I'm fine. If there's nothing, I say I'll stop taking it because it hurts me too much. There, I see for my problems, they take care of it"* and others told us about the availability of the care staff: *"I was very touched, he told me if you have a problem at any time, never hesitate to call me"*. The emblematic verbatims concerning demographic and socio-economic factors, factors related to the disease and to the care system are presented in Table 5.

Categories	Themes (number of quotes)	Verbatims
Demographic and socio-economic factors	Professional activity (3/17)	- Well, I don't work anymore, so I have time to think and organize myself according to that (P7) - I'm a bit tired of it but it doesn't matter, I'm retired. We do it the next day and that's it (P16) - When I'm working, I know that at breakfast it becomes a little ritual but as soon as I leave this work context, on holiday at the weekend and all that, I sometimes forget quite easily (P3)
	Medical and social family environment (2/17)	- So my wife is a nurse, so I was following, I have my doctor at home, so I was follow his instructions (P3) - My wife is a pharmacist. She's used to distributing medicines and she doesn't forget, if I tend to forget a bit. I have the right to a reminder (P15)
	Access to treatment (2/17)	- The first time I went there was the price of medicines, I was a bit shocked because every month it's about 1000 euros, I think it's 1000 euros, I had to see the bill for the medicines... so it's true that it's not nothing. And we say to ourselves that we are in a beautiful country, a beautiful system or I've been taking these medicines for two, one and a half years, so it's good that I can take them, treat myself without it costing me, a penny from my pocket, so there you go (P3)
Disease factors	Gravity (2/17)	- Unfortunately, we know that one cancer in two wins (P6) - It's too serious to do anything with it (P17) - Oh, I can't take that lightly. That's still there now, it's getting better. But I'd say that since 2015 I've had this, there hasn't been five minutes in the day when I haven't thought about it (P17)
Care system factors	Patient's trust in the oncologist (12/17)	- I avoid going on the Internet because there is so much, there is so much contradictory information that I don't look at, I for me, I necessarily ask a medical professional (P2) - I trust them because I think they are people who know their job well. They do everything to help us (P12) - If you don't trust yourself, you buy a gun and then put a bullet in your head, it's no use (P6) - I say that it is the person in front of you who is qualified to advise you better: if you trust him, you do what he tells you to do... (P7)
	Quality of information given by the oncologist at the initiation of treatment (10/17)	Clear and appropriate information - "what's good is that she first mentioned the fact that my body was suitable for chemotherapy according to the analyses (P1) - And Doctor X she's very good too, she explains things well, it's important, I think (P13) - Pff bah the leaflet uh, well fortunately doctor X had given me some side effects on another sheet, we have another sheet. It's more succinct, but I still read the leaflet. (P11) - He presented it to me as a better way of life, it's more pleasant (P16) - So I was given a sheet with all the side effects. So we went through them a little bit and then she told me that just because we had a sheet of paper with side effects on both sides didn't mean we were going to get them. But they are obliged to tell us everything and that too (P11) Incorrect information - And the proof, it was supposed to be harmless for me and finally, the first treatment, the first week, it was rather a technical knockout so I didn't find out more than that (P1) - the surgeon told me on the last day when I left that normally there would be no treatment (P2)
	Quality of care (7/17)	Satisfaction - That's why I stayed at the Nantes University Hospital, because I find a lot of benevolence and good care. They always listen to me, that's it (P5) - I think we are part of a team in these cases. There's the doctor, and there's the patient and these are not trivial illnesses, so we're part of a team (P6) - If I talk about a problem and they take care of it, if there is an answer, I'm fine. If there's nothing, I say I'll stop taking it because it hurts me too much. There, I see for my problems, they take care of it (P8) - I would like to say that I have none, I am well accompanied by all the staff of the University Hospital. I would like to point this out. From the first day I came to the emergency room until today (P11) Availability of care staff - But knowing, having a phone number, having a name, it's reassuring, you're not alone. When you take oral chemo, well, you're all alone at home. We take our little tablets and everything, and knowing that there's someone there is important (P11) - I was very touched, he told me if you have a problem at any time, never hesitate to call me (P14) - My GP who opened the door for me, who said if you really have any questions, concerns, you call me (P2)

Table 5: Emblematic verbatims concerning demographic and socio-economic factors, disease-related factors and care system factors

Treatment-related factors

Regarding treatment-related factors, three themes emerged: tolerance of treatment, simplicity of treatment and difficulties with treatment.

Fourteen patients mentioned the tolerance of the treatment. Most patients mentioned toxicity and adverse effects induced by the treatment: palpebral oedema, digestive disorders, hand-foot syndrome, and alopecia. This was the theme most often mentioned by the patients interviewed.

Twelve patients mentioned the simplicity of the treatment, often compared to intravenous treatment: *"(...) it's still less restrictive to swallow tablets than if I had to come twice, three times a week" or "a capsule that I used to combine with a glass of water, I don't know, there's more misery. There is more physical interaction that can lead to a feeling of pain.* One patient mentioned a beneficial gain in autonomy for the psychic part of the adherence process: *"You do your treatment yourself. I already think that on a mental level it is better"* and others mentioned a feeling of freedom: *"if I move, I can take the pack of medicines with me".*

Finally, 7 patients mentioned difficulties or constraints in following this treatment, such as the fear of forgetting, the large size of the tablets and the way in which they are taken: *"waiting 30 minutes can be a constraint"*. The emblematic verbatims concerning factors related to the treatment are presented in Table 6.

Categories	Themes (number of quotes)	Verbatims
Treatment factors	Tolerance of treatment (14/17)	- <i>I feel it's weighing on my eyes and it's a pain in the ass in the workplace because when I get to work it doesn't look like I'm awake, although I am but it makes my face look a bit worse (P3)</i> - <i>If you like, I'm so sore in both feet that I can't do the activities I used to do because while I was still sick, I used to ride an electric bike (laughs) and walk, I used to do things to maintain my body. Now I'm reduced to the sofa and the remote control. And that's starting to wear me out... (P8)</i> - <i>I suffer from it as something a bit disabling. Compared to the expectations I have of living a life of my age without too many problems, but I think that these drugs, this particular drug, was creating a number of problems for me (P14)</i> - <i>I started losing my hair and eyelashes. And that was dramatic. In fact, I didn't recognize myself. That's what I told the psychologist. It was shocking because what disturbed me the most was not recognizing myself because it made my eyes bulge and it completely depressed me. I said, but it's not possible, it's not me (P17)</i>
	Simplicity of treatment (12/17)	Autonomy - <i>You do your treatment yourself. I already think that on a mental level it is better (P4)</i> Comparison of intravenous chemotherapies - <i>If it has the same effect as the infusion, then I prefer to swallow four tablets in the morning and evening (P2)</i> - <i>Well, the advantage is that, if I tell you, it's to be at home or to be in one's environment. it's still less restrictive to swallow tablets than if I had to come twice, three times a week (P2)</i> - <i>The day before, before coming to the appointment, I explained to the person I was with, it's crazy, it would be great if this thing could be made into a medicine to be swallowed, because with the medicine that we swallow compared to many other things in the medical system. It seems ... It's a simple and painless procedure (P1)</i> - <i>A capsule that I used to combine with a glass of water, I don't know, there's more misery. There is more physical interaction that can lead to a feeling of pain (P1)</i> Freedom - <i>If I move, I can take the medicine pack with me (P1)</i> - <i>Well, the fact that it's under medication and not an injection. It's more, it's practical, you can travel with these drugs (P10)</i> - <i>Today, in my everyday life, I don't feel like I'm taking a treatment, I do sport if I feel like it. I go to parties with friends. I work completely, normally (P3)</i>
	Difficulties with treatment (7/17)	Fear of forgetting - <i>It's more like forgetting it, but without doing it on purpose, that is to say that, little by little, as the three weeks go by, you feel that you're coming back to yourself in normal mode. So, it's more a case of forgetting, or at least I'm not a person who is used to taking medication. You really have to be assiduous because if it's someone who's absent-minded ... it's not going to work (P1)</i> Galenic - <i>When I saw the size at the beginning, I said to myself ... then you really have to take the time to swallow. Because for the first time, I wanted to swallow everything in one go, one after the other, and then I had a bit of trouble getting through (P2)</i> - <i>I say to myself, well, they're quite big and it's all very simple, in general, it follows a medical course, we've been through quite a lot and the apprehension of thinking if I swallow it wrong, well, it's big and it's stupid, but we're still quite anxious about the slightest little thing and the fact that it's big isn't... (P1)</i> How to take - <i>Waiting 30 minutes can be a constraint (P2)</i>

Table 6: Emblematic verbatims concerning treatment-related factors

Patients' representations and pathways related factors

Regarding the factors of adherence related to the patients' representations and pathways, many themes were identified: representations of medicines, internal resources, external resources, previous experiences with medicines, emotions felt, perceived benefits of treatment and help with the taking.

Five patients reported to us on the representations they had of medicines in general. Some of them had rather positive representations, based on previous experiences, and others rather negative: *"it is something unnatural for me, worked, chemical"*.

The theme of internal resources was mentioned by 6 patients. We identified 3 sub-themes which are the commitment made at the time of initiation of treatment: *"you really have to commit yourself to something, it's not a joke (...)"*, the fluctuation of motivation evoked as a *"fed up"* with the routine and the side effects and finally self-esteem with the notion of fighting against the disease by fighting.

Seven patients mentioned their external resources. Several patients mentioned their family and social environment as playing a beneficial role in medication adherence, while others spontaneously mentioned negative beliefs about medication: *"but I'm not a fan of using medication. And I have a wife who encourages me not to be a fanatic at all and who would rather I was organic than take the things, you know in alternative medicine"*. Some patients also reported using alternative and complementary medicines or supportive care such as meditation, breathing sessions, acupuncture and consultations with a psychologist or magnetist.

Six patients mentioned previous experiences of family and friends with medication, or personal experiences: *"a medication that obviously, it seems, was not very, very good and caused me heart problems"*.

Eleven patients told us about their emotions when they started the treatment: relief for some, seen as a favourable alternative to treatment with intravenous chemotherapy, but fears and anxieties for others, often linked to the side effects mentioned and the loss of quality of life: *"it was not even the fact of swallowing the drugs that posed a problem for me, it was the side effects and I was afraid of losing my hair"* or *"(...) it bothered me a lot at the beginning to know whether I would be able to continue to do sport tomorrow, to how to put it, evenings out with friends, aperitifs, alcohol and all that, so there were a lot of questions, a lot of apprehension at the beginning before starting this medication"*. One patient spoke of shame: *"at the beginning I didn't talk about it much because right away people were like: oh poor guy, oh all that"*.

The perception of the benefits of the treatment by the patient was mentioned by 8 patients: *"(...) the tumour has halved, so I think it was the right drug and I did well to take it"*.

Finally, 6 patients told us about techniques to help them take their medication: timer, annotation on the back of the pack. Emblematic verbatims concerning patient-related factors are presented in Table 7.

Categories	Themes (number of quotes)	Verbatims
Patient's representations and pathways factors	Representation of medicines (5/17)	- <i>It would be wrong of me to criticize medicines as they have saved me more than once (P8)</i> - <i>It is something unnatural for me, worked, chemical (P1)</i> - <i>Knowing that every drug is said to cure you on the one hand, and destroy you on the other (P8)</i>
	Internal resources (6/17)	Commitment - <i>After they give me a treatment, I do that, I am assiduous and I am stupid and disciplined, they give me, I do that (P2)</i> - <i>You really have to commit to something and it's not a joke, it's not I take it and then I don't take it because I don't want to take it, no, it's I take it and I don't even think about it and I know I have to take it and that's it. There is a protocol to follow and I do it (P2)</i> - <i>I never gave myself the choice to say to myself: do I take it or not? That's how it was, I had to take it (P3)</i> - <i>I can't see myself not obeying this kind of treatment. I don't understand why people can't take it seriously (P17)</i> Fluctuation of motivation - <i>We know that fighting and confidence is 50% or more than that. If you don't have that, you don't have a chance for drugs (P6)</i> - <i>Well, I've reached such a state if you like ... at the moment, it's pissing me off, but if it's a stage to get through, so be it (P8)</i> - <i>I'm fed up, maybe just fed up, fed up with the routine and the suffering I think. There were times when I had strong side effects (P6)</i> Self-esteem - <i>I trust the doctor, I trust myself, so I continue to fight and the straight line has been drawn, so let's go (P6)</i> - <i>I think that even before the disease, at the moment, I have the character to fight, so I fight, and I don't go looking (P6)</i>
	External resources (7/17)	Complementary alternative medicine, supportive care - <i>What I do, I tell you, is more meditations, relaxation, things like that, but more for the mind (P2)</i> - <i>I am being followed by a psychologist. Because what happened to me was a lot. It was violent, brutal, so I needed to understand the reasons why. So I see her every two weeks at the moment (P11)</i> - <i>I am very suspicious now of these alternative medicines actually (P17)</i> Social resources - <i>We go for it and I'm well supported by my family too. My family plays a role too (P6)</i> Negative belief in medication by family and friends - <i>But I'm not a fan of using medication. And I have a wife who encourages me not to be a fanatic at all and who would rather I was organic than take the things, you know in alternative medicine (P14)</i> - <i>On my father's side, they are people who (laughs) well, they prefer to treat themselves with plants ... Well, they take medication like me, well if they have a treatment to follow, they have to, but they are a bit, well, they are more reticent than me (P2)</i>
	Previous experiences with medicines (6/17)	Bad personal experiences - <i>A medication that obviously, it seems, was not very, very good and caused me heart problems (P14)</i> - <i>I developed a side effect apparently that was not necessarily well known (P17)</i> Experiences of the entourage - <i>My mum has diabetes and other pathologies. I've seen her swallow a lot of medicine since I was little and that... it's like a rejection but it's true that it's always shocked me (P2)</i> - <i>Another thing that made me decide to accept it was, I thought about my mum: she has no treatment. We can't offer her anything. And me, if they offered me something, I couldn't see myself uh ... (P11)</i> - <i>I know someone who also has the same problem as me 5 years ago. And she is doing very well (P11)</i>

Emotions felt (11/17)	Relief - <i>I was relieved of the medication and oral part because when you hear the treatment you may have to deal with, these are words that remain quite strong, heavy, traumatic or scary (P1)</i> - <i>So I was relieved that he might have a solution, an alternative to chemo, and I was satisfied that he continued because if I didn't want to do chemo, because I didn't want to do it, I didn't want to do it anymore because it had been horrible (P8)</i> - <i>It was a relief to know that it was in pills (P2)</i> Fears/anxiety - <i>It was not even the fact of swallowing the drugs that posed a problem for me, it was the side effects and I was afraid of losing my hair (P2)</i> - <i>At first, it's a bit scary when you see all the possible side effects. It's true that it makes you think 'oh' (P12)</i> - <i>The day before I was told about it or the day before, everything was fine, so, um, it was also a question of knowing whether it would change my daily life. it bothered me a lot at the beginning to know whether I would be able to continue to do sport tomorrow, to how to put it, evenings out with friends, aperitifs, alcohol and all that, so there were a lot of questions, a lot of apprehension at the beginning before starting this medication (P3)</i> - <i>The apprehension was mainly, um, I didn't want my daily life to be disrupted, so not too much. And work too, because work was important to me, so um ... I heard that there were other people who were off work. It's clearly something I didn't want (P3)</i> - <i>I was starting to feel apprehensive and so much so that I said to myself, 'Gosh, what have I got myself into? Yes, why did I agree to what. And then, yeah, at the beginning of each cycle, the day before, I'm not in the mood (P11)</i> - <i>I'm actually afraid of the side effects. Much more than whether it works or not. I'm afraid of the side effects that might diminish my quality of life actually, that might prevent me from living normally (P17)</i> Shame/guilt - <i>At the beginning I didn't talk about it much because right away people were like: oh poor guy, oh all that (P3)</i> - <i>They're afraid, it's a big word right away, tumors, cancer, people, especially at my age, it's grandma who's 80 years' old who talks about it, well we say to ourselves that's nature, that's how it is (laughs). I'm a bit younger, so people tend to be a bit ... I can see that it's hard for others and I don't want people to feel sorry for me, so that's why, especially as I don't need it (P3)</i>
Perceived benefits of treatment (8/17)	- <i>I was saying to Dr X earlier, what's harder for me is that I don't see the purpose (P11)</i> - <i>That said, I recognize that he also does things that are good for me. We had the results just now, it's not just anything (P14)</i> - <i>There is no improvement but there is no deterioration, so the treatment we give you stabilizes the disease well (P16)</i> - <i>The important thing is to see if it works and the tumor has halved, so I think it was the right drug and I did well to take it (P3)</i>
Help with the taking (6/17)	- <i>I set a 30-minute timer in the middle of the meal, or at the end of the meal (P7)</i> - <i>I put a timer on anyway, because you have to take them 30 minutes after the meal. I have a timer, so I look at the time to say to myself, well, at such and such a time, because it's certain that you can quickly go and do something else and then you forget, that's why I say to you, you really have to be square (P2)</i> - <i>I write down the initials of the days of the week on the back of the plate so that I can remember whether I have taken it or not (P3)</i>

Table 7: Emblematic verbatims concerning factors related to patients' representations and pathways

Discussion

The aim of this study was to identify the elements that influence the medication adherence process of digestive cancer patients to their oral anticancer drugs in order to better understand it and act in practice to improve patient support.

The majority of the patients in the study were no longer in employment. This absence of activity is described in the literature as favourable to adherence (31). Therefore, it seems essential to take an interest in the organisation of a patient with a professional activity, by asking them to describe a typical day and by encouraging, for example, a treatment schedule compatible with their routine to improve adherence to medication and/or by proposing an aid to taking the medication: timer, annotation on the back of the pack, telephone alarm. In the digital age, other means not mentioned by the patients surveyed could have a significant impact on improving adherence (32,33).

The patient's family circle working in the medico-social field is beneficial to the patient's adherence, as is the involvement of relatives (family and social resources), which is described as a valuable aid in promoting adherence (34,35). On the other hand, one patient told us of her loneliness: *"(...) when you take oral chemo, well, you're all alone at home. We take our little tablets and everything (...)"*. It is in this situation that the availability of the nursing staff becomes very important for the patient. The same patient reported: *"but knowing, having a phone number, having a name, it's reassuring, you're not alone (...) and knowing that there's someone there is important"*, referring to the nurse coordinator of the service who provides personalised follow-up (36,37) to alleviate the patient's difficulties and loneliness. Hence the importance, once again, of getting to know the patient's environment, listening to him and understanding him in order to qualify his needs. This availability of the nursing staff is a positive factor found in the literature which contributes to the therapeutic alliance and promotes satisfaction with the patient's care (38–40). The same applies to the quality of the patient-doctor relationship, which is widely described as being one of the keys to the adherence process (41–43). Indeed, patients seek to have total confidence in their oncologist and want to be informed and reassured in order to perceive his expertise. More than two thirds of the patients interviewed mentioned the importance of trusting their oncologist. It has been reported that the information given at the start of treatment is one of the factors leading to good adherence and helps to avoid errors in taking the treatment (44), provided that the information given is adapted to the needs of the patients. However, the link between understanding/knowledge of the treatment and adherence has not been systematically demonstrated (45): this knowledge may give rise to fears, while ignorance may be a defence strategy for some patients. It is at this point in the treatment process that a pharmaceutical interview can be proposed to the patient to encourage adherence. The aim of these interviews is to support the patient in monitoring their treatment so that they understand it, take ownership of it and adhere to it through an exchange of views and an active listening posture in order to provide

information adapted to their needs, taking into account their stage of acceptance of the disease and their level of literacy.

Regarding treatment-related factors, the toxicity of oral anticancer drugs mentioned by almost all the patients interviewed is a negative factor in adherence (46,47). This poor tolerance can affect two of the three phases of the adherence process: implementation, if the patient does not take the oral treatment voluntarily, or persistence, if the patient stops the treatment earlier than expected. Visible side effects such as hair loss or palpebral oedema are very poorly experienced by patients. Toxicities that reduce quality of life, such as hand-foot syndrome that handicaps the patient's autonomy, or major digestive problems, are frequently cited by the patients we met. The importance of supportive care and complementary alternative medicines to alleviate these toxicities and therefore the difficulties of implementation or continuation are paramount (48). A patient may be referred to a therapeutic education program to acquire self-care skills for a better quality of life or to a medical specialist depending on their need. However, one patient saw side effects as the price to be paid for the effectiveness of the treatment: *"side effects have to be fought and fought against"*. This perceived link between efficacy and side effects can lead to negative consequences. On the other hand, the simplicity of the treatment appeared to be strength for its adherence. The patient gains autonomy and freedom to accept the treatment.

Regarding factors related to patients' representations and pathways, several patients told us of their fears at the start of treatment. These elements support the idea of combining a pharmaceutical initiation consultation with the medical consultation to understand the patient's fears about the treatment and to reassure them about it using motivational support tools (49). The fact that the patient perceives the confidence of the carer in their ability to manage their medication encourages them to adhere to the treatment (50). The representations of medicines mentioned by the patients interviewed are widely described as a barrier to adherence (51,52), especially when they are reinforced by the beliefs and representations of the patient's family and friends. It is essential to bring them to the fore at the start of treatment. The patient's previous experience with drugs will also play a role in the adherence process (53), especially when the patient has already had a bad experience related to an adverse reaction (54). However, the perception of the therapeutic benefit of the treatment is a favourable factor (55). It is therefore important to take the time to explain to the patient that the treatment works when it does so that they understand the benefit of their action in adhering to their treatment: the patient believes that they can control events through their actions (56).

Limits

Our study has limitations. Although the study participants were diverse in terms of age, type of cancer, treatment received and duration of treatment, the recruitment was limited to one hospital, thus limiting the generalisability of the results. The patient perceptions presented in this study cannot cover

the full range of views of patients with digestive cancer prescribed an oral anticancer drug. Secondly, a majority of patients had received intravenous chemotherapy. This experience may have influenced their views on the oral anticancer drug. Thirdly, we found very few themes related to the disease. This imbalance compared to the other categories is probably explained by the way our interview guide was written, mainly focus on the drug.

Conclusion

The present study identifies areas for improvement to increase adherence to oral anticancer drugs in patients with digestive cancer, such as proposing pharmaceutical discussions at the start of treatment, or referring patients to a therapeutic education program. The results of this study could help healthcare professionals to adapt their practices according to the problems of adherence encountered. This study demonstrates the value of observing these determinants as a whole. Adherence to medication is an individual construct that requires interaction with the patient in order to identify the elements that influence their behavior and to find levers and a strategy for action accordingly.

PARTIE III : DISCUSSION

1. Critères de scientificité de l'étude

Il existe différents critères permettant d'attester du caractère scientifique et rigoureux d'une recherche qualitative. Dans son écrit, M. Drapeau définit deux critères scientifiques d'une recherche qualitative (57) :

- La validité interne qui correspond à la vérification de la réalité et de la crédibilité des observations recueillies. Il s'agit de vérifier que le sens déterminé par le chercheur est bien le même que celui que d'autres pourraient lui attribuer. Un des moyens pour obtenir cette validité interne est la triangulation des sources et des méthodes. Dans notre étude, nous avons eu recours à la triangulation du codage et de l'analyse, c'est-à-dire au double codage et à la double analyse permettant de s'affranchir d'une analyse subjective par l'unique chercheur.
- La fidélité qui cible la reproductibilité des résultats, c'est-à-dire que lorsque la méthode est employée par un autre chercheur, elle permet d'obtenir les mêmes réponses. Un des moyens pour atteindre cette fidélité est la description précise de la méthode employée. La méthode a été clairement détaillée dans ce manuscrit ainsi que dans les protocoles déposés auprès de la DRCI du CHU de Nantes et auprès du comité d'éthique local (GNEDS).

2. Forces de l'étude

Tout d'abord, nous pouvons relever une certaine originalité de notre travail, le sujet n'ayant pas été étudié à notre connaissance dans cette spécialité médicale. En effet, des travaux similaires ont été menés en rhumatologie (29), dans le cancer du sein (24,25), ou dans le cancer de la prostate (23) au cours des 10 dernières années.

De plus, nous avons procédé à un recrutement large de patients permettant d'obtenir une diversité de profils. L'étendue des âges de nos patients était importante : [35 – 89 ans], et les types de cancers et de traitements étaient nombreux. Cette hétérogénéité nous a permis d'explorer de façon très approfondie la problématique et de développer de nombreux thèmes autour de celle-ci. Dans le cadre d'une recherche qualitative, l'important n'est pas d'avoir un échantillon représentatif de la population générale mais plutôt une variété de profils et notamment des profils extrêmes dont le discours apporte des éléments nouveaux pour répondre à la question de recherche.

Il est aussi intéressant de noter la mise en place simple de l'étude : pas de déclaration CNIL, pas d'installation ou d'équipement particulier (hormis un dictaphone et le logiciel NVIVO), des critères d'inclusions simples et pas de période de suivi liée à l'étude.

Le coût de l'étude était relativement faible : achat du module de transcription NVIVO (422,40 euros) permettant un gain de temps certain et utilisé pour d'autres travaux qualitatifs menés sur la même période. Les besoins de l'étude étaient essentiellement humains pour la conduite et la transcription des entretiens.

Les patients étaient très coopérants : en effet, un seul des 18 patients sélectionnés a décliné sa participation à l'étude et aucun n'a souhaité stopper sa participation au cours des entretiens. Cela peut être dû au fait que les patients ne se déplaçaient pas au CHU uniquement pour l'entretien mais qu'ils étaient présents pour une consultation ou une séance en hôpital de jour.

Enfin, la réalisation d'entretiens semi-dirigés individuels a permis aux patients une liberté d'expression plus aisée qu'en entretien groupé.

3. Limites et biais de l'étude

Cette étude n'a été menée que dans un seul centre. Il serait intéressant de la mener dans différentes structures afin d'explorer plus largement le sujet notamment concernant le thème « facteurs liés au système de soins ».

Le chercheur, peu expérimenté à la conduite d'entretien, a pu induire un biais de conduite d'entretien. En effet malgré des recherches et une simulation permettant de mieux appréhender la conduite, il n'a pas suivi de formation spécifique. S'agissant d'une première expérience dans la conduite d'entretiens qualitatifs, certaines questions ont pu être maladroites. Il est possible que certains sujets n'aient pas été suffisamment explorés dû à ce manque d'expérience.

De la même manière, il est possible que lors de l'entretien, le chercheur ait induit une orientation subjective de l'enquête par manque d'objectivité et d'expérience. Ce risque est bien évidemment intimement lié à la méthode. Nous avons tenté de minimiser ce biais par la rédaction de questions ouvertes et le respect des silences au cours de l'entretien. Il aurait été préférable que différents chercheurs mènent plusieurs entretiens (un chercheur a réalisé 16 des 17 entretiens de l'étude).

Un biais d'interprétation a pu être introduit lors de l'analyse des données puisque les entretiens et les analyses ont été menés par le même chercheur. Afin de pallier ce biais, un double codage et une double analyse (triangulation (58)) ont été réalisés par une étudiante en pharmacie novice sur le sujet.

4. Perspectives de l'étude

Ce travail permet d'apporter de nouvelles pistes de réflexion autour de l'adhésion des patients aux anticancéreux oraux.

D'une part, il serait intéressant de mener une étude mixte (qualitative et quantitative) en quantifiant l'observance des patients (score de Girerd (59) ou score de Morisky (60)) à leur anticancéreux oral puis de proposer des entretiens semi-dirigés avec les patients présentant le plus de difficultés d'observance, permettant ainsi de qualifier et comprendre la problématique.

D'autre part, les patients semblent avoir des avis très divergents concernant leur participation dans la prise de décision thérapeutique : certains préfèrent laisser l'oncologue décider sans y participer et sans avoir besoin de faire de choix, quand d'autres semblent préférer plusieurs propositions de traitement pour pouvoir choisir la plus adaptée. Il semble donc intéressant de mesurer le lien entre « souhait d'autonomie dans la prise de décision thérapeutique », qualité de vie et adhésion médicamenteuse.

5. Mon ressenti en tant que chercheur

En tant que chercheur, ce travail a nécessité de nombreuses recherches sur le thème de la recherche qualitative, sujet pour moi inconnu jusqu'alors. En effet, notre formation nous initie à la recherche quantitative, mais pas à la recherche qualitative. J'ai apprécié découvrir ce type de recherche très enrichissante et complémentaire de la recherche quantitative. Cependant, la retranscription des entretiens est la partie la plus chronophage et la moins enrichissante pour le chercheur.

Ce travail m'a permis de comprendre un peu plus précisément le phénomène d'adhésion médicamenteuse aux anticancéreux oraux et de comprendre les difficultés rencontrées par les patients sous traitement. J'ai pu adapter ma pratique quotidienne notamment lors d'entretiens pharmaceutiques en observant les éléments qui influencent le comportement du patient dans leur ensemble pour trouver des leviers et une stratégie d'action en conséquence.

J'ai aussi trouvé cette expérience très intéressante, permettant d'enrichir mes compétences dans le domaine de la recherche clinique que j'affectionne particulièrement. J'ai pu mener ce projet du début à la fin : de la question de recherche à la soumission de l'article scientifique en passant par la construction du guide d'entretien, la rédaction du protocole de recherche, la demande d'avis éthique, la conduite des entretiens ainsi que la transcription et l'analyse des résultats.

CONCLUSION

L'étude des déterminants à l'adhésion aux anticancéreux oraux des patients atteints d'un cancer digestif nous a permis de mieux comprendre et de qualifier ce processus complexe dans sa globalité.

De nombreux éléments peuvent influencer le patient de manière positive comme le soutien de l'entourage, le gain d'autonomie par rapport aux chimiothérapies intraveineuses ou bien la confiance portée par le patient à son oncologue. D'autres éléments semblent influencer plus négativement le patient comme une mauvaise représentation générale des médicaments, une mauvaise tolérance au traitement ou bien des craintes et de l'anxiété que peut générer la prise de ce type de traitement.

Cette étude a permis de faire émerger des pistes d'amélioration pour accroître l'adhésion aux anticancéreux oraux des patients comme par exemple la possibilité de leur proposer des entretiens pharmaceutiques lors de l'initiation du traitement pour comprendre leurs craintes, et de les rassurer en utilisant les outils de l'accompagnement motivationnel. Ces entretiens pharmaceutiques permettent aussi de faire émerger les croyances et représentations des patients vis-à-vis des médicaments.

Cette étude démontre l'intérêt d'observer ces déterminants dans leur ensemble. Le comportement d'adhésion médicamenteuse résulte d'une construction individuelle du patient. Elle nécessite d'interagir avec lui pour identifier les éléments qui influencent ce comportement et pour trouver des leviers et une stratégie d'action adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Santé publique France [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>
2. SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/>
3. Haute Autorité de Santé. ALD n° 30 - Cancer de l'estomac [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1220206/fr/ald-n-30-cancer-de-l-estomac
4. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttman S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999-2007: Results from EURO-CARE-5. *Eur J Cancer*. oct 2015;51(15):2144-57.
5. WHO | ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: EVIDENCE FOR ACTION [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
6. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse ? Le point sur les méthodes. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 mars 2013;71(2):135-41.
7. Fletcher SW, Pappius EM, Harper SJ. Measurement of Medication Compliance in a Clinical Setting: Comparison of Three Methods in Patients Prescribed Digoxin. *Archives of Internal Medicine*. 1 juin 1979;139(6):635-8.
8. Adhésion, observance et persistance thérapeutiques : de quoi parle-t-on ? [Internet]. WeLL. 2018 [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <http://well-livinglab.be/adhesion-observance-persistance-therapeutique-de-quoi-parle-t-on/>
9. Allenet B, Lehmann A, Baudrant M, Gauchet A. Il nous faut arrêter de parler du patient « non observant » à ses traitements mais plutôt d'un patient présentant des difficultés d'adhésion médicamenteuse. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 nov 2018;76(6):489-98.
10. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. mai 2012;73(5):691-705.
11. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions About Prescribed Medicines and Supporting Adherence [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2009 [cité 30 juill 2021]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55440/>
12. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 avr 2008;(2):CD000011.
13. Golay A. Pharmacoeconomic aspects of poor adherence: can better adherence reduce healthcare costs? *J Med Econ*. 2011;14(5):594-608.

14. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review. *Curr Med Res Opin.* mars 2010;26(3):683-705.
15. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA.* 11 déc 2002;288(22):2880-3.
16. Association pharmaceutique belge [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.apb.be/fr/corp/media-room/Relations-publiques/communiquer-de-presse/Pages/default.aspx>
17. Nilsson J, Anderson K, Bergkvist A, Björkman I, Brismar A, Moen J. Refill adherence to repeat prescriptions of cancer drugs to ambulatory patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 1 juill 2006;15(3):235-7.
18. Decker V, Spoelstra S, Miezio E, Bremer R, You M, Given C, et al. A pilot study of an automated voice response system and nursing intervention to monitor adherence to oral chemotherapy agents. *Cancer Nurs.* déc 2009;32(6):E20-29.
19. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer.* juill 2011;19(7):1009-18.
20. Macintosh PW, Pond GR, Pond BJ, Leung V, Siu LL. A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes. *Eur J Cancer Care (Engl).* juill 2007;16(4):380-6.
21. Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M, Watson S. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract.* sept 2012;18(3):333-42.
22. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 1 mai 2002;94(9):652-61.
23. Iacorossi L, Gambalunga F, De Domenico R, Serra V, Marzo C, Carlini P. Qualitative study of patients with metastatic prostate cancer to adherence of hormone therapy. *Eur J Oncol Nurs.* févr 2019;38:8-12.
24. Wells KJ, Pan TM, Vázquez-Otero C, Ung D, Ustjanauskas AE, Muñoz D, et al. Barriers and facilitators to endocrine therapy adherence among underserved hormone-receptor-positive breast cancer survivors: a qualitative study. *Support Care Cancer.* oct 2016;24(10):4123-30.
25. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Decoene E, De Baere S, Vandendorpe B, Van Hecke A. Factors influencing the process of medication (non-)adherence and (non-)persistence in breast cancer patients with adjuvant antihormonal therapy: a qualitative study. *Eur J Cancer Care (Engl).* mars 2017;26(2).
26. Verbrugghe M, Duprez V, Beeckman D, Grypdonck M, Quaghebeur M, Verschueren C, et al. Factors Influencing Adherence in Cancer Patients Taking Oral Tyrosine Kinase Inhibitors: A Qualitative Study. *Cancer Nurs.* avr 2016;39(2):153-62.
27. Beauvais C. Quand prescrire ne suffit plus... L'observance thérapeutique : un enjeu pour les rhumatologues – Adherence to medication: a challenge for patients and rheumatologists. *É ditorial.* déc 2007;4.

28. O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer*. 21 oct 2002;87(9):933-7.
29. Betegnien A-L, Lehmann A, Baudrant M, Roustit M, Bedouch P, Grange L, et al. Adhésion aux biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires : identifier les leviers pour mieux accompagner le patient. *Revue du Rhumatisme*. 1 déc 2014;81(6):472-7.
30. Patton MQ. *Qualitative evaluation and research methods*, 2nd ed. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc; 1990. 532 p. (*Qualitative evaluation and research methods*, 2nd ed).
31. Golin CE, Liu H, Hays RD, Miller LG, Beck CK, Ickovics J, et al. A Prospective Study of Predictors of Adherence to Combination Antiretroviral Medication. *J Gen Intern Med*. oct 2002;17(10):756-65.
32. Benhamou PY. L'observance thérapeutique à l'heure du numérique et des objets connectés. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 oct 2018;12(6):502-10.
33. Brouard B, Bardo P, Vignot M, Bonnet C, Vignot S. E-santé et m-santé: état des lieux en 2014 et apports potentiels en oncologie. *Bulletin du Cancer*. 1 nov 2014;101(10):940-50.
34. DiMatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol*. mars 2004;23(2):207-18.
35. Iacorossi L, Gambalunga F, Fabi A, Giannarelli D, Facchinetti G, Piredda M, et al. Adherence to hormone therapy in women with breast cancer: a quantitative study. *Prof Inferm*. juin 2016;69(4):113-21.
36. Palmieri FM, Barton DL. Challenges of oral medications in patients with advanced breast cancer. *Semin Oncol Nurs*. nov 2007;23(4 Suppl 2):S17-22.
37. Miaskowski C, Shockney L, Chlebowski RT. Adherence to oral endocrine therapy for breast cancer: a nursing perspective. *Clin J Oncol Nurs*. avr 2008;12(2):213-21.
38. Julius RJ, Novitsky MA, Dubin WR. Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract*. janv 2009;15(1):34-44.
39. Cohen Castel O, Dagan E, Keinan-Boker L, Low M, Shadmi E. Patients' Perceived Continuity of Care and Adherence to Oral Anticancer Therapy: a Prospective Cohort Mediation Study. *J Gen Intern Med*. 25 mars 2021;
40. Campbell SM, Hann M, Hacker J, Burns C, Oliver D, Thapar A, et al. Identifying predictors of high quality care in English general practice: observational study. *BMJ*. 6 oct 2001;323(7316):784-7.
41. Harrington J, Noble LM, Newman SP. Improving patients' communication with doctors: a systematic review of intervention studies. *Patient Educ Couns*. janv 2004;52(1):7-16.
42. Duberstein P, Meldrum S, Fiscella K, Shields CG, Epstein RM. Influences on patients' ratings of physicians: Physicians demographics and personality. *Patient Educ Couns*. févr 2007;65(2):270-4.
43. Fuertes JN, Mislowack A, Bennett J, Paul L, Gilbert TC, Fontan G, et al. The physician-patient working alliance. *Patient Educ Couns*. avr 2007;66(1):29-36.

44. Makoul G, Arntson P, Schofield T. Health promotion in primary care: physician-patient communication and decision making about prescription medications. *Soc Sci Med.* nov 1995;41(9):1241-54.
45. Keller DL, Wright J, Pace HA. Impact of health literacy on health outcomes in ambulatory care patients: a systematic review. *Ann Pharmacother.* sept 2008;42(9):1272-81.
46. Holle LM, Puri S, Clement JM. Physician-pharmacist collaboration for oral chemotherapy monitoring: Insights from an academic genitourinary oncology practice. *J Oncol Pharm Pract.* juin 2016;22(3):511-6.
47. Divakaruni A, Saylor E, Duffy AP. Assessing the need for improved strategies and medication-related education to increase adherence for oral anticancer medications in the young adult oncology population. *J Oncol Pharm Pract.* juill 2018;24(5):337-42.
48. Aubry R, D'Hérouville D, Dayde MC, Hirsch G. Soins palliatifs et soins de support. *Oncologie.* 1 mai 2005;7(3):203-8.
49. Association Francophone de Diffusion de l'Entretien Motivationnel. L'entretien Motivationnel [Internet]. AFDEM. 2018 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://afdem.org/entretienmotivationnel/>
50. Du Pasquier-Fediaevsky L, Tubiana-Rufi N. Discordance between physician and adolescent assessments of adherence to treatment: influence of HbA1c level. The PEDIAB Collaborative Group. *Diabetes Care.* sept 1999;22(9):1445-9.
51. Ried LD, Christensen DB. A psychosocial perspective in the explanation of patients' drug-taking behavior. *Soc Sci Med.* 1988;27(3):277-85.
52. Horne R, Buick D, Fisher M, Leake H, Cooper V, Weinman J. Doubts about necessity and concerns about adverse effects: identifying the types of beliefs that are associated with non-adherence to HAART. *Int J STD AIDS.* janv 2004;15(1):38-44.
53. George J, Munro K, McCaig DJ, Stewart DC. Prescription medications: beliefs, experiences, behavior, and adherence of sheltered housing residents. *Ann Pharmacother.* déc 2006;40(12):2123-9.
54. Gatti ME, Jacobson KL, Gazmararian JA, Schmotzer B, Kripalani S. Relationships between beliefs about medications and adherence. *Am J Health Syst Pharm.* 1 avr 2009;66(7):657-64.
55. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* déc 1999;47(6):555-67.
56. Rotter JB. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychol Monogr.* 1966;80(1):1-28.
57. Drapeau M. Les critères de scientificité en recherche qualitative. *Pratiques Psychologiques.* 1 mars 2004;10(1):79-86.
58. Aubin-Auger I, Mercier A, Baumann L, Lehr-Drylewicz A-M, Imbert P. Introduction à la recherche qualitative. 19:4.

59. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Med.* juin 2001;30(21):1044-8.
60. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* janv 1986;24(1):67-74.

ANNEXE 1 : LE GUIDE D'ENTRETIEN

Qu'est-ce que vous pensiez des médicaments avant votre cancer ?

- Prenez-vous régulièrement des médicaments pour des problèmes chroniques ?
 - o Lesquels ?
 - o Pourquoi ?
- Vous arrive-t-il de prendre des médicaments sans ordonnance ? Que vous achetez vous même ?
 - o Lesquels ?
 - o Pourquoi ?
 - o Ou trouvez-vous les informations ? Pharmacien, médecin, Internet
 - o Comment choisissez-vous ?
- Discutez-vous les prescriptions avec votre médecin ?
- Comment vous décririez vous vos connaissances en santé ?

Qu'avez-vous pensé lorsqu'on vous a proposé de passer sous anticancéreux oraux ?

- Comment ça s'est passé ?
 - o Qui vous l'a proposé ?
 - o Qu'est-ce qu'on vous a dit ?
 - o Avec quels mots ?
 - o Qu'avez-vous répondu ?
 - o Qu'avez-vous éprouvé ?
 - o Souvenez-vous de ce qui vous est venu immédiatement à l'esprit.
- Connaissiez-vous ce type de traitement ?
- Le médecin vous a t'il donné des informations/explications ?
 - o Avez-vous eu besoin d'autres informations ?
 - o Avec qui en avez-vous parlé ?
- Que s'est-il passé entre la proposition du traitement et l'acceptation de celui-ci ?
- Avez-vous consulté quelqu'un d'autre ? Médecins, proches, internet ?
- Connaissiez-vous quelqu'un ayant eu un cancer ?
- Quel type de traitement recevait il ?
- Comment ça s'est passé ?

Comment prenez-vous votre traitement ou comment ça se passe depuis que vous avez le traitement oral ?

- Si vous vous êtes posé la question de ne pas le prendre, souvenez-vous de ce qu'il vous est venu à l'esprit dans cette réflexion ?
 - o Quelles contraintes avez-vous perçues ?
 - o Quels avantages avez-vous perçus ?
- Regrettez-vous aujourd'hui de l'avoir pris ?
- Qu'est-ce que « bien prendre ses traitements » ?
- Où en êtes-vous actuellement avec vos traitements ?
- Faites-vous autre chose pour lutter contre la maladie ?

Si vous connaissiez quelqu'un dans votre cas, que lui direz-vous ?

- Comment lui présenteriez-vous votre médicament ?
- Quelles suggestions auriez-vous pour améliorer les choses ?

Ai-je oublié quelque chose ? Voulez-vous discuter de quelque chose autour de ça ?

ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION PATIENT

Titre de la recherche : Exploration des éléments influençant l'adhésion médicamenteuse des patients atteints d'un cancer digestif à leurs anticancéreux oraux
--

Madame, Monsieur,

Le Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes souhaite mener une recherche dont il est le promoteur (c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise) sur les **éléments qui influencent l'adhésion médicamenteuse des patients aux anticancéreux oraux atteints d'un cancer digestif**.

Le but de cette recherche est de décrire et comprendre plus précisément les facteurs qui influencent les patients à prendre ou ne pas prendre leur traitement anticancéreux oral.

Les données recueillies à votre sujet seront vos caractères sociodémographiques (mois et année de naissance, sexe, métier, situation familiale), la date de diagnostic et le stade de votre cancer ainsi que la date de début de votre traitement anticancéreux oral.

En plus de ces données, vous participerez à un **entretien d'une heure environ avec un pharmacien hospitalier** pour répondre à des questions ouvertes sur la perception de votre traitement anticancéreux oral et sur vos motivations.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de *l'adhésion médicamenteuse en oncologie*.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre : cela permettra d'analyser les résultats de la recherche et de remplir l'objectif de la recherche.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles et anonymes.

Si vous le désirez, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de la recherche, une fois que celle-ci sera achevée, auprès de M. Jean-François HUON par mail jeanfrancois.huon@chu-nantes.fr comme le prévoit l'article L1122-1 du Code de la Santé Publique.

Nous vous remercions pour votre coopération et restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

Dr HUON Jean-François.

ANNEXE 3 : FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT

Titre de la recherche :
Exploration des éléments influençant l'adhésion médicamenteuse des patients atteints d'un cancer digestif à leurs anticancéreux oraux

Le Docteur HUON, pharmacien investigateur m'a proposé de participer à la recherche intitulée :
« **Exploration des éléments influençant l'adhésion médicamenteuse des patients atteints d'un cancer digestif à leurs anticancéreux oraux** »

J'ai pris connaissance de la note d'information m'expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais, j'ai reçu des réponses adaptées et j'ai pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et ma décision de participer à cette recherche.

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeureront strictement confidentielles et que le fichier audio de l'entretien serait détruit.

J'ai compris que je pouvais refuser de participer à cette étude sans conséquence pour moi, et que je pourrai retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier et sans conséquence.

Compte tenu des informations qui m'ont été transmises, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale : « Exploration des éléments influençant l'adhésion médicamenteuse des patients atteints d'un cancer digestif à leurs anticancéreux oraux ».

Paraphe du patient

ANNEXE 4 : AVIS GNEDS

AVIS Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Nom du protocole Code et versioning	Exploration des éléments influençant l'adhésion médicamenteuse des patients atteints d'un cancer digestif à leurs anticancéreux oraux – Version 2
--	---

Investigateur principal	Jean-François HUON CHU de Nantes – Hôpital Hôtel Dieu – Unité de Pharmacie Clinique Oncologique
Lieu de l'étude	CHU de Nantes
Type de l'étude	Étude monocentrique qualitative non contrôlée prospective
Type patients/participants	patients atteints d'un cancer de localisation digestive, ayant actuellement au moins un traitement anticancéreux oral prescrit par un oncologue du CHU de Nantes
Nombre de patients/participants prévus	20 à 30 patients
Objectif principal	Comprendre les motivations à l'adhésion aux anticancéreux oraux des patients atteints d'un cancer digestif
Objectif secondaire	Identifier les facteurs influençant l'adhésion aux anticancéreux oraux des patients atteints d'un cancer digestif. Explorer le vécu des patients atteints de cancer digestif quant à leur traitement

Documents communiqués

Justification de l'étude	Oui
Méthodologie	Oui
Lettre d'information et lettre de consentement	Oui

Remarque générale

Le GNEDS formule d'abord la remarque qu'il n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Il ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l'éthique.

Confidentialité

Confidentialité	Oui
Anonymat	Oui
CNIL	RGPD

Commentaires :

Information et consentement

Consentement :

Recueil nécessaire	Oui
Type consentement préférable	
Traçabilité dans le dossier	NA

Commentaires :

Lettre information précisant:

Titre de l'étude	Oui
But de l'étude	Oui
Déroulement de l'étude	Oui
Prise en charge courante inchangée	Oui
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	Oui
Traçabilité dans le dossier	NA

Commentaires : Préciser à quel moment est remise la note d'information

Préciser dans la lettre d'information que la participation du patient à cette étude sera tracée dans son dossier.

Insister sur le traitement informatique anonymisé des données. Signer du nom de l'investigateur principal et de l'interne qui réalise cette enquête et non de « l'équipe pharmaceutique ».

Conclusion

Avis favorable	Oui
Révision nécessaire selon commentaires	
Avis défavorable	

GNEDS : Professeur Paul BARRIERE

Le 10 septembre 2020



Nom – Prénoms : NIZET – Pierre, Vincent, Jean**Titre de la thèse :** Exploration des éléments influençant l'adhésion médicamenteuse aux anticancéreux oraux des patients atteints de cancer digestif : une étude qualitative

Résumé de la thèse :

Contexte : L'adhésion médicamenteuse se définit comme une approbation réfléchie du patient face à la prise en charge de sa maladie ainsi que de ses traitements, et donc comme l'acceptation du traitement par le patient et sa participation active et volontaire pour obtenir un résultat thérapeutique.

Objectif : ce travail a pour objectif d'explorer les croyances, les perceptions et les représentations des patients pour identifier les déterminants à l'adhésion médicamenteuse afin d'agir en pratique courante pour améliorer son accompagnement.

Méthodes : Etude qualitative par entretiens semi-dirigés individuels menés de Septembre 2020 à Mars 2021 auprès de patients atteints de cancer digestif, traités par anticancéreux oraux. Construction d'un guide d'entretien qui avait pour but d'explorer le rapport du patient aux médicaments et son histoire en santé, son vécu au moment de l'annonce du traitement, sa confiance, ses craintes, ses motivations à adhérer à son traitement et ses contraintes.

Résultats : Dix-sept patients ont accepté de participer à l'étude. La médiane d'âge était de 60 ans. Nous avons identifié 5 catégories de facteurs influençant l'adhésion médicamenteuse : les facteurs démographiques et socio-économiques, ceux liés à la maladie, au traitement, au système de soins et aux représentation et parcours des patients. Une majorité de patients ont souligné l'importance du soutien familial dans le processus d'adhésion et la praticité du traitement per-os comparé aux autres traitements administrés par voie intraveineuse. Cependant, plusieurs déterminants négatifs ont émergé comme la toxicité du traitement, les craintes d'oublier de prendre le médicament, des difficultés concernant la galénique et des croyances négatives de l'entourage.

Conclusion : Cette étude démontre ainsi la nécessité d'aborder le patient dans ses différentes dimensions pour appréhender son comportement face à l'adhésion et d'identifier des leviers en conséquences.

MOTS CLÉS : Adhésion, anticancéreux oraux, expériences patients, étude qualitative

JURY :

Président : Madame Sonia PROT-LABARTHE, PU-PH en Pharmacie Clinique, CHU de Nantes & UFR Pharmacie de Nantes

Directeurs : Monsieur Jean-François HUON, MCU-PH en Pharmacie Clinique, CHU de Nantes & UFR Pharmacie de Nantes

Madame Clémentine FRONTEAU, Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

Membres du jury : Monsieur Benoît ALLENET, PU-PH en Pharmacie Clinique, CHU de Grenoble & UFR Pharmacie de Grenoble

Monsieur Yann TOUCHEFEU, Docteur en médecine, Praticien Hospitalier en oncologie médicale, CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : pierrenizet99@gmail.com