

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE
FACULTE DE MÉDECINE DE MARSEILLE
ECOLE DOCTORALE : Science de la Vie et de la Santé

UMR 912 INSERM – IRD – Aix-Marseille Université
« Sciences économiques et sociales, systèmes de santé, sociétés »

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE
Le 31 octobre 2013

Par Laetitia HUIART
Née le 06 octobre 1973 à Epinal

HORMONOTHERAPIE ET CANCER DU SEIN : MESURE DE L'ADHESION AU TRAITEMENT
EN BASES DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES

Pour obtenir le grade de
DOCTORAT d'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
SPÉCIALITÉ : Pathologie Humaine/Recherche Clinique et Santé Publique

Membres du Jury de la Thèse :

Pr Jacques BENICHO, Université de Rouen	Rapporteur
Pr Marcel GOLDBERG, Université de Versailles - Saint-Quentin en Yvelines	Rapporteur
Pr Roch GIORGI, Université Aix Marseille	Directeur de thèse
Pr Jean-Paul MOATTI, Université Aix Marseille	Examineur
Pr Roger SALAMON, Université Victor Segalen Bordeaux 2	Examineur
Pr Samy SUISSA, Université de McGill	Examineur
Pr Patrice VIENS, Université Aix Marseille	Examineur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE
FACULTE DE MÉDECINE DE MARSEILLE
ECOLE DOCTORALE : Science de la Vie et de la Santé

UMR 912 INSERM – IRD – Aix-Marseille Université
« Sciences économiques et sociales, systèmes de santé, sociétés »

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE
Le 31 octobre 2013

Par Laetitia HUIART
Née le 06 octobre 1973 à Epinal

HORMONOTHERAPIE ET CANCER DU SEIN : MESURE DE L'ADHESION AU TRAITEMENT
EN BASES DE DONNEES MEDICO-ADMINISTRATIVES

Pour obtenir le grade de
DOCTORAT d'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ
SPÉCIALITÉ : Pathologie Humaine/Recherche Clinique et Santé Publique

Membres du Jury de la Thèse :

Pr Jacques BENICHO, Université de Rouen	Rapporteur
Pr Marcel GOLDBERG, Université de Versailles - Saint-Quentin en Yvelines	Rapporteur
Pr Roch GIORGI, Université Aix Marseille	Directeur de thèse
Pr Jean-Paul MOATTI, Université Aix Marseille	Examineur
Pr Roger SALAMON, Université Victor Segalen Bordeaux 2	Examineur
Pr Samy SUISSA, Université de McGill	Examineur
Pr Patrice VIENS, Université Aix Marseille	Examineur

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à l'ensemble des membres du jury :

Je remercie Messieurs les Professeurs Jacques Benichou et Marcel Goldberg qui ont aimablement accepté de juger cette thèse en qualité de rapporteur. Je les remercie pour l'intérêt et la considération qu'ils ont porté à ces travaux.

Je remercie Monsieur le Professeur Roch Giorgi pour le soutien constant qu'il m'a apporté tout au long de ce travail. Je le remercie de m'avoir guidée, encouragée et conseillée tout en me laissant une grande liberté. Sa compétence et sa rigueur scientifique m'ont beaucoup appris. Je tiens à lui témoigner ici mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

Je remercie Monsieur le Professeur Jean-Paul Moatti d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je le remercie pour son soutien pendant les nombreuses années passées au sein de son unité. J'y ai appris la richesse des approches pluridisciplinaires.

Je remercie Monsieur le Professeur Roger Salamon d'avoir aimablement accepté de siéger dans ce jury. Je le remercie vivement pour son dynamisme communicatif, ses encouragements et la confiance qu'il m'a accordée.

Je remercie Monsieur le Professeur Samy Suissa qui a inspiré ce travail et a su me transmettre son enthousiasme pour la pharmacoépidémiologie. Je le remercie de me guider avec bienveillance depuis de nombreuses années.

Je remercie Monsieur le Professeur Patrice Viens d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse. J'ai eu l'honneur de travailler de nombreuses années dans l'établissement qu'il dirige. C'est le point de départ de ce travail dont il a été en partie l'instigateur.

Je tiens aussi à remercier Monsieur le Professeur Marius Fieschi de m'avoir accueilli au sein de son équipe du LERTIM et de m'avoir donné l'opportunité de débiter ce travail.

Je remercie également les membres de l'équipe CAN-BIOS et de l'ORS PACA, et en particuliers Dominique Rey et Marc Karim Bendiane pour leur enthousiasme, leur aide et leur soutien.

Je remercie tout particulièrement les trois statisticiens qui ont apporté une contribution majeure à ce travail : Anne-Déborah Bouhnik, Sophie Dell'Aniello et Cyril Ferdynus.

Je remercie Valérie-Jeanne Bardou pour son soutien moral, ses innombrables relectures et commentaires.

Je remercie Arianne Dorval pour sa relecture de l'ensemble des textes en anglais.

Un grand merci à toutes les personnes qui m'ont permis, directement ou indirectement, d'arriver au bout de cette thèse !

Sommaire

Tables des illustrations.....	2
Résumé.....	3
Summary	4
Présentation générale.....	5
Objectifs	6
CHAPITRE 1 – Introduction	9
Article 1	10
Article 2	11
CHAPITRE 2 – Mesure de l’observance et de la persistance à l’hormonothérapie en base de données.....	12
Première partie – Utilisation de la General Practice Research Database pour mesurer l’utilisation du tamoxifène et des inhibiteurs de l’aromatase dans une cohorte de femmes ayant un cancer du sein	12
Article 3	18
Deuxième partie – Mesures de l’observance et de la persistance au tamoxifène et aux inhibiteurs de l’aromatase dans la littérature	19
Article 4	24
CHAPITRE 3 – Déterminants de la persistance à l’hormonothérapie.....	25
Première partie – L’adhésion à l’hormonothérapie et ses déterminants chez les femmes jeunes ayant développé un cancer du sein	25
Article 5	30
Deuxième partie - L’adhésion à l’hormonothérapie et ses déterminants chez les femmes ayant développé un cancer du sein à plus de 65 ans.....	31
Article 6	36
CHAPITRE 4 – Prise en compte des arrêts transitoires de traitement dans la mesure de la persistance à l’hormonothérapie.....	37
Article 7	41
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	42
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	45
ANNEXES	51
ANNEXE 1 : Liste des abréviations utilisées	52
ANNEXE 2 : Méta-analyses et études de designs différents	53
ANNEXE 3 : Questionnaires de la cohorte ELIPPSE40	56
ANNEXE 4 : Questionnaires de la cohorte ELIPPSE65	57
ANNEXE 5 : Contribution Scientifique	58

Tables des illustrations

Figure 1 - Sélection de la cohorte à partir des données de la General Practice Research Database	15
Figure 2 - Mesures de la persistance au tamoxifène et aux inhibiteurs de l'aromatase dans les 17 études sélectionnées pour l'analyse de méta-régression	20
Figure 3 - Estimation de la non-persistance obtenue à partir des résultats du modèle de méta-régression.	23
Figure 4 - Sélection de la cohorte Elipse 40 à partir des données l'Assurance Maladie.....	28
Figure 5 - Sélection de la cohorte Elipse 65 à partir des données de l'Assurance Maladie et définition des différents groupes d'analyse	34
Figure 6 - Prise en compte du premier arrêt de traitement (approche classique) ou des arrêts multiples (modèle multi-états).	38
Figure 7 - Modèle multi-états comprenant 3 états et 4 transitions utilisés pour estimer la persistance à l'hormonothérapie en prenant en compte les arrêts temporaires de traitement.	39

Résumé

Les formes orales de traitements anticancéreux se sont considérablement développées récemment. La question de l'adhésion au traitement devient donc un nouvel enjeu en oncologie. Cette thèse aborde de façon générale le problème de l'adhésion aux traitements oraux en oncologie, et plus spécifiquement celui de la mesure en bases de données médico-administratives de l'observance et de la persistance à l'hormonothérapie, traitement oral majeur dans le cancer du sein. Le point de vue retenu est celui de la pharmacoépidémiologie, à savoir l'étude des consommations pharmaceutiques en contexte clinique.

La première partie de cette thèse fait le point sur les connaissances actuelles concernant l'adhésion à l'hormonothérapie - tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase (IA) - dans le cancer du sein.

La seconde partie, reposant sur l'analyse de cohortes de patientes atteintes de cancer du sein sélectionnées à partir de (1) la UK General Practice Research Database et (2) des données de l'Assurance Maladie, a montré que :

- Plus de la moitié des femmes de moins de 40 ans au diagnostic ne reçoivent plus de tamoxifène à 5 ans. Il s'agit du groupe de femmes le plus à risque d'arrêt prématuré de traitement.
- Chez les femmes âgées de plus de 50 ans au diagnostic, les arrêts de traitement sont moins fréquents pour les IA que pour le tamoxifène.
- Les déterminants associés à la non-persistance sont un faible soutien social et la déclaration précoce de non-prise de traitement par la patiente chez les femmes jeunes. Chez les femmes âgées, l'utilisation de médecines complémentaires et alternatives, la présence de comorbidités sont associées à une augmentation du risque d'arrêt de traitement. A contrario, la présence d'une poly-médication est associée à une diminution du risque d'arrêt.
- Dans les études précédentes, une proportion importante de femmes reprend son traitement au moins une fois après l'avoir arrêté de façon prolongée. Les arrêts transitoires de traitements ont été pris en compte à l'aide de modèles multi-états. La probabilité d'arrêt de traitement estimée à partir de ces modèles est plus faible que celle mesurée par la méthode de Kaplan-Meier, après la première année de traitement.

La non-adhésion à l'hormonothérapie est fréquente. Certains de ses déterminants sont modifiables ou peuvent servir à identifier précocement les patientes à risque de non-observance. La prise en compte des arrêts transitoires de traitement est importante dans la mesure de la persistance. L'adhésion est l'élément clé faisant le lien entre l'efficacité d'un traitement mesurée dans un essai clinique et son impact dans la vraie vie. Il est urgent de prendre conscience de l'importance de la non-adhésion des formes orales en oncologie.

Mots-Clés : Cancer du sein, Adhésion, Bases de données, Pharmacoépidémiologie, Tamoxifène, Inhibiteur de l'aromatase

Summary

The use of oral anticancer therapies has significantly increased in recent years. Adherence to these therapies has therefore become a major issue in the field of oncology.

This thesis focuses on the question of treatment adherence in oncology, and more specifically on the use of medical records and administrative databases to estimate adherence and persistence to hormonal therapy—now a major form of oral breast cancer therapy. Our perspective is based on pharmacoepidemiology, i.e. the study of drugs in a clinical setting.

The first part of this thesis synthesizes current knowledge on adherence and persistence to hormonal therapy for BC – i.e. tamoxifen and aromatase inhibitor therapies.

The second part, which is based on the study of two cohorts constituted (1) from the UK General Practice Research Database and (2) from the French National Health Insurance System, demonstrates that:

- More than half of women younger than 40 at diagnosis do not receive any tamoxifen at 5 years of follow-up. This group of women presents the highest rates of treatment interruption.
- Among women over 50 at diagnosis, those receiving some form of AI therapy discontinue less frequently than those on tamoxifen treatment.
- Determinants of non-persistence identified in the studies under review include low social support and self-reporting of non-compliance among younger women. Among older women, those using complementary or alternative medicine or suffering from comorbidities are more likely to discontinue their treatment, whereas women using polypharmacy are less likely to discontinue.
- In previous studies, a large proportion of women who discontinued their treatment resumed after a prolonged gap. To account for these temporary treatment discontinuations, we used multi-state models. The probability of being off treatment estimated from these models is lower than that estimated from Kaplan-Meier estimates, after the 1st year of treatment.

Adherence to hormonal therapy is largely suboptimal. Some of its determinants are modifiable factors, while others can be used to identify sub-groups of patients at high risk of non-adherence. Accounting for temporary treatment discontinuation is important when measuring non-persistence. Adherence is a key element for the translation of efficacy measured in clinical trials into effectiveness in real life. There is an urgent need to acknowledge the problem of non-adherence to oral therapy in oncology.

Key words : Breast Cancer, Adherence, Data Base studies, Pharmacoepidemiology, Tamoxifen, Aromatase Inhibitors

Présentation générale

Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique du traitement du cancer offre un choix grandissant de formes orales de traitements. Comparativement aux formes intraveineuses, ces formes orales sont perçues comme un progrès en termes de délivrance et de confort, à la fois par les patients et par les médecins. Ces nouvelles molécules simplifient de façon majeure la logistique nécessaire à l'administration du traitement. Mais les formes orales posent le problème de l'adhésion au traitement. Cette notion familière dans la prise en charge des pathologies comme le VIH, les maladies cardio-vasculaires ou le diabète, reste éloignée des préoccupations quotidiennes de l'oncologie. Pourtant, il a été montré que la problématique de l'adhésion au traitement est, pour la plupart des pathologies chroniques, un enjeu important de Santé Publique. En effet, elle impacte directement sur l'efficacité des traitements et les coûts associés à la prise en charge des pathologies chroniques [1-4].

En France, le cancer du sein touche actuellement plus de 53 000 femmes chaque année. Il est responsable de plus de 11 500 décès par an et constitue de ce fait la première cause de décès par cancer chez la femme [5]. Depuis les trois dernières décennies, la survenue de nombreux progrès thérapeutiques a permis une amélioration en termes à la fois de pronostic et de qualité de prise en charge [6].

La prise en charge du cancer du sein est basée sur une association de chirurgie, de radiothérapie, de chimiothérapie et d'hormonothérapie. Ainsi, les tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux ont pu bénéficier dès les années 1970 de traitements antihormonaux tels que le tamoxifène [7]. Cette hormonothérapie a montré qu'elle réduit le risque de récurrence du cancer et la survie spécifique du cancer du sein [8]. Un traitement comprenant 5 ans de tamoxifène réduit le risque de récurrence locale de 42% et le risque de décès par cancer du sein de 22% [9]. Pendant plus de 20 ans, ce traitement a été le traitement standard pour toutes les femmes présentant un cancer du sein ayant des récepteurs hormonaux positifs (RH+). Plus récemment, les inhibiteurs de l'aromatase (IA) ont permis d'obtenir une réduction du risque de récurrence ou de décès par cancer du sein encore plus importante [10, 11]. Ils sont une alternative au tamoxifène pour le traitement des cancers du sein en post-ménopause [12-14]. L'absence d'adhésion correcte à l'hormonothérapie réduit son efficacité [8, 15, 16]. La durée de la prise du traitement joue un rôle important et il a été montré que l'efficacité d'un traitement de 2 ans par tamoxifène est inférieure à celle d'un traitement de 5 ans. De plus, les très récents résultats de Davies et col. ont mis en évidence qu'une poursuite du tamoxifène, au-delà des 5 premières années, pour 5 années

supplémentaires, permettrait de réduire encore le risque de récurrence et la mortalité spécifique du cancer du sein [17]. Des durées de traitement extrêmement longues se profilent en raison de l'amélioration du pronostic du cancer du sein [6].

La problématique générale de cette thèse est celle de l'adhésion aux traitements oraux en oncologie et plus spécifiquement de la mesure de l'adhésion à l'hormonothérapie dans le cancer du sein en bases de données médico-administratives. Le point de vue retenu est celui de la pharmacoépidémiologie, qui comprend l'étude des consommations pharmaceutiques en contexte clinique.

Objectifs

L'objectif de cette thèse est d'obtenir des mesures de l'adhésion à l'hormonothérapie et d'en étudier les variations en fonction du type de traitement, du groupe de patientes et de leurs caractéristiques.

Pour cela, cet objectif a été pensé en trois grandes étapes. Il s'agit :

- d'évaluer si le comportement des patientes vis-à-vis de l'hormonothérapie est uniforme ou associé à une des molécules de traitement,
- de décrire les caractéristiques des patientes interrompant prématurément leur traitement,
- et de prendre en compte des comportements complexes de patientes, présentant des arrêts et reprises de traitement multiples.

Pour répondre à cet objectif, trois cohortes de femmes ayant développé un cancer du sein ont été analysées.

La première cohorte issue des données de la General Practitioner Research Database (GPRD) a été spécifiquement constituée pour évaluer le comportement des patientes vis-à-vis de l'hormonothérapie. Il s'agissait de femmes ayant initié un traitement par tamoxifène ou IA. Cette cohorte a été constituée quelques années après les recommandations d'utilisation des IA en traitement adjuvant du cancer du sein, ce traitement étant auparavant réservé aux patientes présentant des formes métastatiques. La symptomatologie fonctionnelle et notamment les

douleurs articulaires associées aux IA ont fait s'interroger les cliniciens sur l'adhésion à ces traitements par les patientes.

La deuxième cohorte constituée entre septembre 2005 et 2010 est la cohorte ELIPPSE 40, Etude Longitudinale sur l'Impact Psychosocial des Pathologies du Sein chez les femmes de moins de 40 ans. L'objectif de cette cohorte était d'étudier l'impact du cancer sur la qualité de vie et la survie des patientes. Les femmes éligibles étaient toutes les femmes entre 18 et 40 ans, avec un diagnostic de cancer du sein primitif histologiquement prouvé résidant en PACA et Corse. Les données concernant ces patientes proviennent de sources différentes : Assurance Maladie, dossiers médicaux et questionnaires patientes. La combinaison de ces sources de données, apportant des informations sur les consommations pharmaceutiques mais également des variables psycho-sociales provenant des questionnaires, est une opportunité pour l'étude des déterminants de l'adhésion au traitement.

La troisième cohorte constituée entre octobre 2006 et décembre 2008 est la cohorte ELIPPSE 65, Etude Longitudinale sur l'Impact Psychosocial des Pathologies du Sein chez les femmes de plus de 65 ans. Les femmes éligibles étaient toutes les femmes de plus de 65 ans, avec un diagnostic de cancer du sein primitif histologiquement prouvé résidant dans les Alpes-Maritimes, les Bouches-du-Rhône et le Var. Elle repose, comme la cohorte ELIPPSE 40, sur l'utilisation de multiples sources de données.

Cette thèse comprend 4 chapitres. Chacun débute par un synopsis qui rapporte les éléments essentiels de nos travaux dont le détail est donné ensuite dans l'article, ou les articles, publié(s) dans le cadre de ce travail de thèse.

Le chapitre 1 correspond à l'introduction de la thèse. Il fait le point sur les connaissances actuelles concernant l'adhésion aux traitements en oncologie et plus particulièrement sur l'hormonothérapie dans le cancer du sein. Après avoir clarifié la terminologie et décrit les outils de mesure, il fait la synthèse des données récentes concernant l'adhésion au tamoxifène et aux IA, ainsi que sur les déterminants et les possibilités d'amélioration de l'adhésion.

Le chapitre 2 apporte des mesures de l'observance et de la persistance au traitement anti-hormonal en situation clinique et permet de décrire la variabilité de ces mesures en fonction du traitement ou du groupe de patientes concernées. Il synthétise également les données de la littérature.

Le chapitre 3 traite des déterminants de la persistance à l'hormonothérapie dans deux études combinant différentes sources de données : l'étude des déterminants de la persistance au traitement chez les femmes jeunes, d'une part et chez les femmes âgées, d'autre part.

Le chapitre 4 analyse les parcours complexes de patientes pouvant interrompre et reprendre leur traitement tout au long de leur prise en charge thérapeutique. L'objectif de ce chapitre est d'estimer la persistance à l'hormonothérapie en prenant en compte les arrêts temporaires de traitement.

Les annexes comprennent la liste des abréviations (Annexe 1), des résultats complémentaires correspondant à l'analyse de méta-régression du chapitre 2 (Annexe 2), les questionnaires des cohortes ELIPPSE 40 et 65 (Annexes 3 et 4) et la liste des articles et communications issues de cette thèse (Annexe 5).

CHAPITRE 1 – Introduction

Objectif

L'objectif de ce premier chapitre est de faire le point sur les connaissances actuelles concernant l'adhésion à l'hormonothérapie dans le cancer du sein et de souligner l'importance clinique de cette problématique.

Ce chapitre comprend 2 articles. Le premier qui, après avoir clarifié la terminologie et décrit les outils de mesure, fait la synthèse des données récentes concernant l'adhésion au tamoxifène et aux IA, ainsi que les déterminants et les possibilités d'amélioration de l'adhésion. Le second article souligne l'importance clinique de l'adhésion à l'hormonothérapie et la nécessité de faire de l'amélioration de l'adhésion une priorité en oncologie. En effet, l'adhésion est l'élément clé faisant le lien entre l'efficacité d'un traitement mesurée dans un essai clinique et son impact dans la vraie vie.

Article 1

Un nouvel enjeu en oncologie: l'adhésion aux traitements oraux – l'exemple du cancer du sein.

Publié dans

Bulletin Du Cancer

Huiart L, Bardou VJ, Giorgi R. Un nouvel enjeu en oncologie: l'adhésion aux traitements oraux – l'exemple du cancer du sein. Bulletin du cancer 2013

L'adhésion thérapeutique aux traitements oraux : enjeux en oncologie - l'exemple du cancer du sein

The importance of adherence to oral therapies in the field of oncology: the example of breast cancer

Laetitia Huiart^{1,2,3}, Valérie-Jeanne Bardou⁴, Roch Giorgi^{2,3,5}

¹ CHU La Réunion-CHFG, Unité de soutien méthodologique, Allées Topaze, 97400 Saint-Denis, France

<laetitia.huiart@mail.mcgill.ca>

² Inserm, U912 (SESSTIM), 13009 Marseille, France

³ Université Aix-Marseille, IRD, UMR-S912, 13009 Marseille, France

⁴ DCCRF, CNAMTS, 75986 Paris Cedex 20, France

⁵ Hôpital de la Timone, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, service de santé publique et d'information médicale, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex, France

Article reçu le 27 mars 2013,

accepté le 05 août 2013

Tirés à part : L. Huiart

Pour citer cet article : Huiart L, Bardou VJ, Giorgi R. L'adhésion thérapeutique aux traitements oraux : enjeux en oncologie - l'exemple du cancer du sein. *Bull Cancer* 2013 ; xx : 1-9.

doi : 10.1684/bdc.2013.1830.

Résumé. Aujourd'hui, plus de 40 spécialités médicamenteuses sous forme orale sont remboursées par l'Assurance maladie pour le traitement des cancers. Ces formes orales de traitements anticancéreux sont un nouvel enjeu en oncologie, celui de l'adhésion au traitement. Parmi ces traitements, l'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein est la forme orale la plus étudiée en terme d'adhésion. L'objectif de cette synthèse est donc de faire le point sur les connaissances actuelles concernant l'adhésion à l'hormonothérapie dans le cancer du sein. Il existe une hétérogénéité importante des études disponibles en raison de la variabilité des mesures utilisées, des sources de données et des moments où les mesures sont effectuées. Une analyse de méta-régression a permis de fournir des estimations synthétiques de l'observance et de la persistance à l'hormonothérapie. Pour le tamoxifène l'observance varie de 79 % à un an à 65 % à cinq ans, et pour les inhibiteurs de l'aromatase (IA) de 80 % à un an à 72 % à cinq ans. La persistance diminue avec l'augmentation de la durée de traitement, passant de 86 % de patientes persistantes à un an à 53 % à cinq ans pour le tamoxifène, et de 88 % à 69 % pour les IA. Parmi les déterminants modifiables, certains sont directement liés à la relation médecin-patient, aux informations transmises lors des consultations ou à la spécialité du médecin assurant le suivi de la patiente. Les déterminants non-modifiables, comme l'âge ou les pathologies associées, peuvent permettre d'identifier des groupes de patientes à risque de non-adhésion, afin de cibler

Abstract. Today, over 40 different oral anti-cancer therapies are available in the French prescription pricing authority dictionary. Adherence to these therapies has become a major issue in the field of oncology. Most of the available research has focused on adherence to hormonal therapy for breast cancer (BC). The objective of this paper is to synthesize current knowledge on adherence and persistence to hormonal therapy for BC. Available studies display significant heterogeneity due to variability in the measurements and data sources used, as well as in the timing of the measurements. Adherence and persistence estimates have recently been summarized in a meta-regression analysis. For tamoxifen, adherence ranges from 79% at one year to 65% at five years, and for Aromatase Inhibitors (AI), from 80% at one year to 72% at five years. Persistence decreases with the increasing duration of treatment: from a high of 86% of patients persistent at 1 year to a low of 53% at five years for tamoxifen, and from 88% to 69% for AI. Some of the modifiable determinants of adherence are directly linked to the patient-physician relation, to information provided during consultations, or to the specialty of the physician involved in the patient follow-up. Non-modifiable determinants, such as age or comorbidities, can be used to identify subgroups of patients at high risk of non-adherence in order to target interventions. Few trials have been

les interventions. À ce jour, peu d'interventions ont été spécifiquement testées en oncologie pour améliorer l'adhésion. L'adhésion impacte directement l'efficacité des traitements et les coûts associés à la prise en charge au long court. Il est urgent de formaliser et de systématiser l'accompagnement thérapeutique des formes orales en oncologie. L'amélioration de l'adhésion doit être une priorité en oncologie. Le cas échéant, il faudra accepter de faire des prescriptions inefficaces de traitements efficaces. ▲

Mots clés : adhésion au traitement, cancer du sein, inhibiteur de l'aromatase, observance, persistance, tamoxifène

conducted in oncology to evaluate the efficacy of interventions to improve adherence. Adherence directly impacts both the efficacy of treatment and long-term treatment costs. Interventions to improve adherence to oral therapies should be systematically promoted in oncology. Improving adherence should be considered a priority in the field, lest physicians continue writing inefficient prescriptions for highly efficacious treatments. ▲

Key words: treatment adherence, breast cancer, aromatase inhibitors, compliance, persistence, tamoxifen

Introduction

Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique du traitement du cancer offre un choix grandissant de formes orales de traitements. Comparativement aux formes intraveineuses, ces formes orales sont perçues comme un progrès en termes de délivrance et de confort, à la fois par les patients et par les médecins. Ces nouvelles molécules simplifient de façon majeure la logistique nécessaire à l'administration du traitement. Mais les formes orales posent le problème de l'adhésion au traitement. Cette notion familière dans la prise en charge des pathologies comme le VIH, les maladies cardiovasculaires ou le diabète, reste éloignée des préoccupations quotidiennes de l'oncologie. Il a été montré que la problématique de l'adhésion au traitement est, pour la plupart des pathologies chroniques, un enjeu important de santé publique. En effet, elle impacte directement sur l'efficacité des traitements et les coûts associés à la prise en charge des pathologies chroniques [1-4].

En fonction de la méthodologie utilisée et de la molécule étudiée, l'observance aux traitements oraux en oncologie varie de 16 à 100 % [5, 6]. Cette variabilité rapportée dans les publications peut être en partie expliquée par les différences de méthode de mesures et de définitions de l'observance. Les données rapportées ne concernent à ce jour qu'une dizaine de molécules, alors qu'actuellement, comme illustré sur la *figure 1*, plus de 40 spécialités médicamenteuses en forme orale sont remboursées par l'Assurance maladie pour le traitement des cancers [7].

Dans le cancer du sein, l'adhésion est une problématique centrale car plusieurs agents thérapeutiques majeurs sont disponibles sous forme orale : l'hormonothérapie pour les cancers du sein présentant des récepteurs hormonaux positifs depuis plus de 30 ans et plusieurs chimiothérapies *per os* telles que la capecitabine [8], le lapatinib [9] ou certaines combinaisons d'hormonothérapie – thérapies ciblées telles que l'évérolimus [10].

De plus, certains paramètres, spécifiques à cette pathologie, doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'adhésion au traitement.

Premièrement, le choix même de la stratégie thérapeutique. L'indication initiale d'une hormonothérapie orale peut être proposée à certaines patientes en fonction du statut des récepteurs hormonaux du cancer. L'hormonothérapie permet donc de disposer d'une arme thérapeutique supplémentaire. Mais dans certains cas, en particuliers chez les femmes âgées ou chez celles présentant des comorbidités importantes, la présence de récepteurs hormonaux et son corolaire, l'indication d'une hormonothérapie, fait basculer ces patientes dans un groupe de risque où le bénéfice marginal de la chimiothérapie peut être faible et l'indication de chimiothérapie non retenue. Ce choix thérapeutique est potentiellement lourd de conséquence car il fait l'hypothèse *a priori* que la patiente présentera une observance à l'hormonothérapie élevée pendant toute la durée de son traitement. La non-observance va avoir alors une conséquence majeure : une perte de chance pour ces patientes qui n'auront pas reçu de chimiothérapie adjuvante et qui ne pourront jamais plus en recevoir, sauf *a posteriori* en cas d'évolution de la maladie.

Deuxièmement, la prescription d'une hormonothérapie survient à la fin de la prise en charge initiale de la patiente. La fin de cette séquence chirurgie-chimiothérapie-radiothérapie est un moment clé dans le parcours psychologique des patientes. L'hormonothérapie, prescrite à l'issue de la radiothérapie, est ainsi initiée dans une période où la patiente se considère parfois, à tort ou à raison, comme guérie. La prise d'un traitement au quotidien vient contrarier cette appréciation et l'hormonothérapie devient le rappel quotidien de la maladie [11].

Troisièmement, des durées de traitement extrêmement longues se profilent en raison de l'amélioration du pronostic du cancer du sein [12]. Les très récents résultats de Davies *et al.* ont mis en évidence qu'une

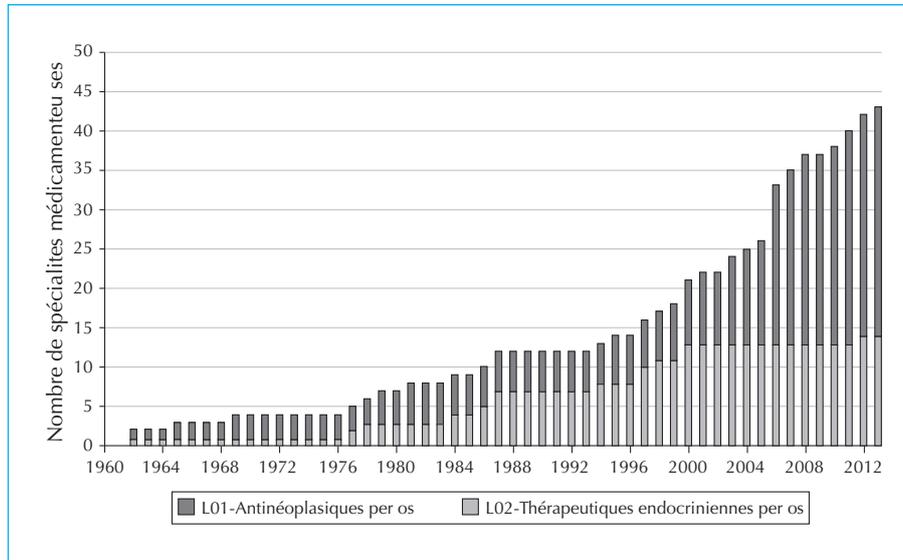


Figure 1. Evolution sur 50 ans du nombre de spécialités médicamenteuses sous forme orale en oncologie. Classes ATC L01 et L02 remboursées par l'Assurance maladie. (L - antinéoplasiques et immunomodulateurs : L01 - antinéoplasiques et L02 - thérapeutiques endocriniennes). Données extraites du fichier Base de Données du Médicament <http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm/> - version du 26/02/2013.

poursuite du tamoxifène, au-delà des cinq premières années, pour cinq années supplémentaires, permettrait de réduire encore le risque de récurrence et la mortalité spécifique du cancer du sein [13]. De façon similaire, il a précédemment été montré que la prolongation du traitement initial par tamoxifène par cinq années supplémentaires d'hormonothérapie par un inhibiteur de l'aromatase (IA) diminuait le risque de récurrence, l'effet sur la survie n'était cependant pas significatif globalement [14]. Dans les deux cas, le traitement est prolongé pour une durée totale de dix ans. Or, l'adhésion au traitement est d'autant plus faible que les traitements sont longs. Pour de nombreuses pathologies chroniques, seuls 50 % des patients sont observants à long terme [3, 4, 15].

L'objectif de cette synthèse est de faire le point sur les connaissances actuelles concernant l'adhésion à l'hormonothérapie dans le cancer du sein. Après avoir clarifié la terminologie et décrit les outils de mesure, nous ferons la synthèse des données récentes concernant l'observance au tamoxifène et aux IA, leurs déterminants et les possibilités d'amélioration.

Terminologie

Il n'existe pas de consensus sur la terminologie à utiliser, ou sur la signification d'adhésion et d'observance, ni dans la littérature anglophone, ni dans la littérature francophone. Les auteurs s'accordent néanmoins sur le fait qu'il existe au moins deux composantes dans la notion d'adhésion : la prise du traitement tel qu'il est prescrit (dose, modalité de prise, horaires...) et la

poursuite du traitement dans le temps [16, 17]. La définition de la poursuite du traitement dans le temps, dénommée persistance – dans sa version anglophone « *persistence* » – introduite dans la littérature en 2001, est consensuelle [16, 17].

La terminologie utilisée pour définir la prise de traitement est variable selon les auteurs. La définition de l'adhésion, et de ses composantes, la plus communément admise est la suivante : l'adhésion est l'action de partager une idée, une opinion, et de les faire siennes. Dans le cas du traitement médicamenteux, l'adhésion définit le degré avec lequel le comportement de la personne coïncide avec les recommandations du professionnel de santé [18]. Dans cette définition, l'adhésion repose sur la participation active de la personne et comprend trois composantes : l'acceptation, la persistance et l'observance [19] (tableau 1). L'acceptation correspond à l'initiation du traitement, et s'appuie sur la volonté de la personne à prendre son traitement, sa motivation à le commencer [20]. La persistance correspond à la poursuite du traitement pendant toute la durée prévue par la prescription [16]. L'arrêt prématuré se définit alors comme une interruption en cours de traitement. L'observance correspond au respect, par la personne, de la posologie prescrite et des modalités de prises. Classiquement, elle se mesure par la proportion de traitement pris pour un temps donné, la personne est déclarée observante ou non observante en fonction d'un seuil. Dans la plupart des études sur l'hormonothérapie pour le cancer du sein les femmes sont déclarées observantes pour des prises supérieures à 80 % des doses prescrites [21-24].

Tableau 1. Terminologie et équivalences entre le français et l'anglais.

Français	Anglais	Signification
Adhésion	Adherence	Degré avec lequel le comportement de la personne coïncide avec les recommandations du professionnel de santé
Acceptation	Acceptance	Volonté de la personne à prendre son traitement, à l'initier
Persistance	Persistence	Poursuite du traitement pendant toute la durée prévue par la prescription
Observance	Compliance (Implementation)	Respect, par la personne, de la posologie prescrite et des modalités de prises

Les outils de mesure

De nombreuses méthodes de mesure de l'observance au traitement existent, mais aucune ne fait référence, ni ne permet d'évaluer ce que le patient ingère exactement comme traitement [3]. Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients spécifiques (tableau 2). Les dosages biologiques fournissent des données objectives mais sont invasifs, contraignants et coûteux, et permettent difficilement de réaliser un suivi à long terme.

Les piluliers électroniques, souvent considérés comme une référence pour la précision de la mesure [3], n'en sont pas moins une mesure indirecte de l'observance. Il a été montré que certains patients ouvrent leur pilulier mais n'ingèrent pas leur traitement, prennent une dose erronée, ou rendent la mesure invalide en transférant

Tableau 2. Principales mesures de l'adhésion au traitement (adapté de Osterberg et al., NEJM 2005).

Méthode	Objectivité	Précision	Utilité en recherche/pratique clinique	Capacité à mesurer l'adhésion au long cours	Coût	Principal avantage	Principal Inconvénient
Méthodes directes							
Observation de la prise	+++	+++	-/+	-	++	Le plus précis	Possibilité pour le patient de cacher le traitement
Dosage sanguin du médicament ou de ses métabolites	+++	+/-	-/-	-	+++	Le plus objectif	Pas possible pour tous les traitements
Méthodes indirectes							
Questionnaires patients, Données rapportées par les patients	-	+/-	-/+	++	-	Le plus simple (utile dans un contexte clinique pour repérer les personnes non-adhérentes)	Peu précis dans le temps Sur-déclaration de l'adhésion pas les patients
Comptage de pilules	++	+/-	-/-	+	+	Simple et quantifiable	Le patient peu facilement modifier les résultats (élimination des comprimés avant une visite)
Taux de renouvellement des prescriptions	+++	+	++/-	+++	+	Données existantes et déjà collectées	Mesure uniquement les traitements délivrés - uniquement pour les traitements nécessitant une ordonnance
Piluliers électroniques	+++	+++	++/-	-	+++	Précision très importante notamment pour le nombre et les horaires de prise	Nécessite des retours fréquents au centre de soins
Mesure de marqueurs physiologiques d'effet du médicament*	+++	+	+/**	+	+	Facile à utiliser	Ne fonctionne pas pour certains patients (non répondeur au traitement, par exemple)
Calendrier patient	-	+	+/+	++	-	Permet d'éviter les biais de mémorisation	Peut facilement être modifié par le patient
Questionnaire à l'entourage	+	+/-	+/+	++	-	Utile pour en pédiatrie ou pour les patients âgés	Peut facilement être modifié par l'entourage

* Exemple fréquence cardiaque et bêtabloquant

leur traitement dans un autre contenant. Cette méthode est coûteuse et nécessite de nombreuses visites au centre d'étude. Pour ces raisons, elle est principalement limitée à la mesure de l'observance à court terme.

Les mesures de l'observance basées sur les déclarations de patients sont utiles en pratiques cliniques car simples et peu coûteuses. Elles peuvent faire appel à des auto-questionnaires validés [3]. Cependant, les résultats obtenus à partir de ces outils ont une fiabilité limitée car les patients ont tendance à surestimer de façon importante leur adhésion [24]. Ces mesures ne renseignent, le plus souvent, que sur des mesures transversales, à un moment donné du parcours du patient. Les études de renouvellement de prescriptions, en base de données médico-administratives, renseignent uniquement le traitement délivré au patient, et non sa consommation effective. Cependant, ces bases contiennent des informations précises pour chacune des prescriptions reçues par un patient : nom de la molécule, forme galénique, dose, nombre de boîte délivrées.

Les études en base de données fournissent des éléments essentiels à la compréhension des problèmes d'adhésion. Nous avons récemment montré que près de 40 % des femmes jeunes ayant développé un cancer du sein ne renouvellent plus leur prescription de tamoxifène à trois ans du diagnostic [26]. Même si l'on ne connaît pas, dans ce cas, la persistance exacte au traitement, ces données nous apprennent qu'au moins 40 % des patientes ne sont plus sous traitement à trois ans. Un autre avantage des bases de données est l'obtention d'informations précises permettant de définir des périodes où la personne est exposée, ou non, au traitement pendant l'ensemble de son parcours thérapeutique. Les dates de délivrance et les durées de traitement permettent de calculer l'observance définie comme la proportion de jours couverts par le traitement sur le nombre de jours théorique de traitement. Cette proportion correspond au terme anglais de « *medication possession ratio* (MPR) » [16, 27]. La date de la fin de la dernière prescription enregistrée pour un patient permet d'identifier l'arrêt du traitement ou fin de la persistance.

Persistance et observance au tamoxifène et aux inhibiteurs de l'aromatase

Estimation de la persistance et de l'observance

Une récente revue de la littérature a regroupé l'ensemble des données de 29 études sur la persistance et l'observance aux traitements anti-hormonaux dans le cancer du sein [25]. Cette revue montre que

l'observance est loin d'être optimale et que les taux d'arrêt de traitement varient de 31 % à 73 % sur la période de traitement. Il existe également une hétérogénéité importante des études disponibles en raison de la variabilité des mesures utilisées, des sources de données et des moments où les mesures sont effectuées. Afin de fournir des estimations synthétiques utiles aux cliniciens sur l'observance et la persistance, nous avons réalisé une analyse de méta-régression à partir des résultats de ces études [28]. Parmi les 26 études sélectionnées, neuf (34,6 %) fournissaient des données à la fois sur l'observance et la persistance, neuf (34,6 %) seulement sur l'observance, et huit (30,8 %) seulement sur la persistance. L'observance des traitements anti-hormonaux varie de 79,2 % à un an (IC à 95 % : 67,5-87,0), à 64,6 % à cinq ans (IC à 95 % : 47,8-77,2) pour le tamoxifène, et de 80,1 % à un an (IC à 95 % : 68,8-87,7), à 71,8 % à cinq ans (IC à 95 % : 56,2-82,6) pour les IA. Les résultats sur la persistance sont présentés dans le *tableau 3*.

Le facteur principal expliquant la variabilité entre les différentes études est la source de données : dossier médicaux, données rapportées directement par le patient, base de données couvrant l'ensemble de la population, et bases de données correspondant à une couverture de santé spécifique. La seule variable « source de données » expliquerait 27,2 % des variations observées entre études pour les mesures de la persistance au tamoxifène, et 68,1 % de la variation observée pour la persistance aux IA.

Déterminants de l'adhésion

L'adhésion est un phénomène multidimensionnel. Les facteurs influençant l'adhésion au traitement sont classés par l'Organisation mondiale de la santé en cinq dimensions : les caractéristiques sociales et économiques, les caractéristiques du système de santé et des professionnels de santé, les caractéristiques de l'état de santé, les caractéristiques de la thérapie, les caractéristiques de l'utilisateur. L'identification de ces cinq dimensions souligne que l'adhésion au traitement ne relève pas uniquement du seul fait du patient, mais d'un

Tableau 3. Mesure de l'adhésion au tamoxifène et aux inhibiteurs de l'aromatase - estimation de la persistance à partir de 17 études, en fonction de la durée de traitement, ajustée sur le type de sources de données de l'étude (Huiart *et al.*, BRCT 2013).

	Tamoxifène	Inhibiteurs de l'aromatase
Persistance	% (IC à 95%)	% (IC à 95 %)
À 1 an	86,4 (83,8-88,6)	88,3 (85,6-90,6)
À 2 ans	77,9 (74,1-81,2)	83,4 (79,7-86,6)
À 3 ans	67,9 (62,8-72,5)	77,7 (72,9-81,8)
À 4 ans	62,3 (56,6-67,5)	73,3 (67,8-78,1)
À 5 ans	52,9 (46,5-58,9)	68,7 (62,5-74,1)

ensemble d'éléments qui nécessite d'évaluer ce patient dans un contexte global.

De nombreux déterminants sont détaillés dans la littérature, la plupart avec des résultats contradictoires. Cependant les principaux déterminants listés dans le *tableau 4* sont retrouvés de façon concordante dans plusieurs études. La liste fournie n'est pas exhaustive, certains déterminants retrouvés de façon isolée dans une étude particulière n'ont pas été repris dans la liste ci-dessous.

Il faut probablement distinguer deux types de déterminants : les déterminants modifiables et les non-modifiables. Parmi les déterminants modifiables, certains sont directement liés à la relation médecin-

malade et aux informations transmises lors des consultations. La spécialité du médecin réalisant le suivi médical après la prise en charge initiale du cancer aurait un impact sur l'adhésion. Ainsi, les personnes suivies en médecine générale semblent avoir une adhésion au traitement plus faible que les patientes suivies par un oncologue ou un gynécologue [29, 30]. Il s'agit d'un déterminant important car la proportion de patientes suivies par un spécialiste est très variable d'un pays à l'autre. Aux États-Unis, seules 20 % des patientes sont suivies pour leur cancer, après la phase de traitement initial, par un oncologue [31]. De plus, les patientes se plaignant d'un manque d'information sur les enjeux et les effets secondaires de leur traitement,

Tableau 4. Principaux déterminants de l'adhésion au traitement.

Déterminants de l'adhésion au traitement par tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase selon la classification OMS	Effet principal observé sur l'adhésion au traitement	Principales études
Caractéristiques sociales et économiques		
Âges extrêmes (patientes les plus jeunes ou les plus âgées)	Diminution	Demissie <i>et al.</i> , 2001 [47] ; Partridge <i>et al.</i> , 2003 [48] ; van Her-Sukel <i>et al.</i> , 2010 [49] ; Kahn <i>et al.</i> , 2007 [40] ; Barron <i>et al.</i> , 2007 [50] ; Owusu <i>et al.</i> , 2008 [51] ; Ma <i>et al.</i> , 2008 [52] ; Hershman, 2010 [53] ; Nekhlyudov <i>et al.</i> , 2011 [54] ; Huiart <i>et al.</i> , 2011 [55] ; Sedjo et Devine, 2011 [56]
Manque de soutien social ou financier	Diminution	Kahn <i>et al.</i> , 2007 [40] ; Huiart <i>et al.</i> , 2012 [26] ; Cluze <i>et al.</i> , 2012 [41]
Être marié	Augmentation	Kimmick <i>et al.</i> , 2009 [34], Hershman <i>et al.</i> , 2010 [53] ; Wigertz <i>et al.</i> , 2012 [57]
Caractéristiques du système de santé et des professionnels de santé		
Augmentation du coût direct de traitement pour la patiente	Diminution	Neugut <i>et al.</i> , 2011 [35] ; Sedjo et Devine, 2011 [56] ; Riley <i>et al.</i> , 2011 [58]
Suivi de la patiente par un médecin généraliste (<i>versus</i> spécialiste)	Diminution	Partridge <i>et al.</i> , 2003 [48] ; Guth <i>et al.</i> , 2008 [29] ; Hadj <i>et al.</i> , 2013 [30]
Caractéristiques de l'état de santé		
Présence de comorbidités	Diminution	Owusu, 2008 [51] ; van Herk-Sukel, 2010 [49] ; Hershman, 2010 [53] ; Sedjo, 2011 [56] ; Hadji, 2013 [30]
Prise concomitante de plusieurs traitements	Augmentation	Lash <i>et al.</i> , 2006 [33] ; Kimmick <i>et al.</i> , 2009 [34]
Activité CYP2D6 élevée	Diminution	Rae <i>et al.</i> , 2009 [59] ; Thompson <i>et al.</i> , 2011 [60]
Caractéristiques de la thérapie		
Présence ou sévérité des effets secondaires	Diminution	Demissie <i>et al.</i> , 2001 [47] ; Lash <i>et al.</i> , 2006 [33] ; Kahn <i>et al.</i> , 2007 [40] ; Cluze <i>et al.</i> , 2012 [41] ; Hadji <i>et al.</i> , 2013 [37]
Patiente changeant de traitement (« <i>switch</i> »)	Diminution	Sedjo et Devine, 2011 [56] ; Wigertz <i>et al.</i> , 2012 [57]
Caractéristiques de l'utilisateur		
Patiente se percevant comme seule pour effectuer le choix de son traitement	Diminution	Kahn <i>et al.</i> , 2007 [40] ; Liu <i>et al.</i> , 2013 [42]
Manque d'information sur les effets secondaires	Diminution	Kahn <i>et al.</i> , 2007 [40] ; Cluze <i>et al.</i> , 2012 [41] ; Liu <i>et al.</i> , 2013 [42]
Perception d'un intérêt limité du traitement	Diminution	Fink <i>et al.</i> , 2004 [38] ; Grunfeld <i>et al.</i> , 2005 [39] ; Lash <i>et al.</i> , 2006 [33]

les femmes qui perçoivent un intérêt limité du traitement, ou celles qui ont le sentiment d'être seules pour choisir leur traitement, présentent une adhésion plus faible. Les habitudes de prise de traitements semblent également être importantes. Ainsi chez les personnes âgées, la prise de plusieurs traitements concomitants est associée à une meilleure adhésion [32-34], cependant une relation inverse entre adhésion et polymédication est retrouvée lorsque les coûts sont, au moins partiellement, à la charge des patientes [35].

Les déterminants non-modifiables, comme l'âge au diagnostic ou les pathologies associées, ne peuvent être utilisés directement pour améliorer l'adhésion au traitement. Cependant, ils permettent d'identifier des sous-groupes de patientes particulièrement à risque de non-adhésion. Ainsi, une attention particulière doit être portée aux patientes les plus jeunes et les plus âgées, ainsi qu'à celles présentant des comorbidités. Les caractéristiques socio-économiques et en particuliers le niveau d'éducation des patientes sont peu ou pas associées à l'adhésion au traitement.

L'identification des effets secondaires, et leur prise en charge, est également un élément important. De même, il est important de discuter de l'imputabilité aux traitements antihormonaux des effets qui leurs sont attribués par les patientes. Pellegrini *et al.* ont montré qu'il existe une confusion importante entre les effets secondaires réels du tamoxifène et ceux qui lui sont attribués par les patientes, certains étant en fait des séquelles possibles de traitements antérieurs par chimiothérapie [11].

Améliorer l'adhésion aux traitements

En 2008, le groupe Cochrane a publié une analyse de 83 études sur des interventions pour améliorer l'adhésion au traitement dans les pathologies chroniques. Seules 36 de ces interventions étaient efficaces pour améliorer l'adhésion aux traitements. Ces interventions étaient, dans leur ensemble, complexes et combinaient de multiples éléments : l'adaptation des soins, une information précise sur les enjeux et les effets secondaires du traitement, des rappels de prise de traitement, du suivi téléphonique, de l'aide à l'autogestion, de l'accompagnement et du soutien psychologique, de la thérapie familiale... Cependant, même les interventions efficaces n'améliorent que modestement l'adhésion au traitement [2]. Cette revue systématique ne comprend aucun article concernant le traitement des pathologies cancéreuses.

Deux essais randomisés d'intervention visant à améliorer l'adhésion aux IA ont été récemment publiés. Le premier compare la persistance à un an de patientes sous IA ayant bénéficiées d'un programme spécifique de soutien à celle de patientes ayant une prise en charge standard en Chine [36]. Cet essai ne retrouve pas d'amélioration de la persistance dans le groupe de

patientes bénéficiant de l'intervention. Cependant, la persistance déclarée par les patientes dans les deux groupes est très élevée puisque à un an, plus de 95 % d'entre elles déclarent prendre leur traitement. Le second essai, comprenant près de 5 000 patientes, compare l'observance et la persistance de femmes recevant soit le traitement par IA seul, soit le traitement par IA accompagné d'un programme d'information et de rappels réguliers [37]. Les résultats à 12 mois ne retrouvent pas de différences, ni en terme de persistance (approximativement 40 % dans les deux groupes), ni en terme d'observance (supérieure à 88 %).

De plus en plus d'études soulignent l'importance de la communication médecin-patient dans l'adhésion aux traitements anticancéreux, à la fois dans le choix du traitement et dans l'information sur son efficacité et ses effets secondaires [33, 38-42]. Thewes *et al.* [43] ont montré qu'en fournissant une information standardisée aux femmes qui avaient bénéficié d'au moins trois mois de traitement par tamoxifène, les patientes considéraient que même une amélioration modérée de la survie serait suffisante pour trouver utile et valable le traitement. Le gain de survie nécessaire pour rendre le traitement intéressant variait en fonction de l'expérience que chaque femme avaient des effets secondaires. Les femmes, une fois informées, sont volontaires pour prendre leur traitement même après avoir personnellement éprouvé les effets secondaires du traitement. Ces éléments laissent penser que les interventions visant à améliorer l'adhésion peuvent avoir une efficacité certaine. Mais, ces interventions sont complexes et consommatrices de ressources, surtout si elles doivent être maintenues sur toute la durée de traitement. Certaines actions plus simples pourraient avoir un effet positif, comme fournir systématiquement et de façon répétée une information sur l'intérêt du traitement, car les études montrent que les patientes ne reçoivent pas ou n'ont pas le sentiment d'avoir reçu ces informations [44]. Une autre action simple serait d'interroger systématiquement les patientes sur les difficultés qu'elles rencontrent à prendre leur traitement, pour identifier facilement des patientes à haut risque d'arrêt [26]. Enfin des stratégies nouvelles, envoi de SMS ou de mails automatisés aux patientes à haut risque, pourraient être envisagées. De telles stratégies ont été évaluées pour l'adhésion au traitement dans le VIH [45] et ont montré que l'envoi de SMS pouvait réduire du risque de non-observance de 20 % à un an. Elles nécessitent d'être évaluées pour les traitements du cancer du sein, en terme d'efficacité mais aussi d'acceptabilité. Enfin, il est probable qu'il n'existe pas une intervention unique à mettre en place pour l'ensemble de la durée de traitement, mais plutôt une succession d'interventions différentes, adaptées à l'évolution de la perspective temporelle des patientes [46].

Conclusion

Les formes orales de traitements anticancéreux ouvrent la porte à un nouvel enjeu en oncologie, celui de l'adhésion au traitement. L'adhésion est un enjeu de santé publique majeur. Les effets de la non-adhésion sont multiples. La survie du patient peut être diminuée, sa qualité de vie altérée et les coûts pour la société élevés. Les données actuellement sur les traitements antihormonaux du cancer du sein sont préoccupantes, globalement, au moins 30 % des patientes interrompent précocement leur traitement. Il n'y a pas de raison de penser que la problématique sera différente pour les autres thérapies anticancéreuses orales à prendre au long cours, même si actuellement il existe peu de données. Il est urgent de prendre conscience de l'importance de la non-adhésion aux formes orales en oncologie et d'inclure cet élément dans les arbres de décisions thérapeutiques. Il semble également prioritaire de formaliser et de systématiser l'accompagnement thérapeutique en oncologie. L'adhésion est l'élément clé faisant le lien entre l'efficacité d'un traitement mesurée dans un essai clinique et son impact dans la vraie vie. L'amélioration de l'adhésion doit être une priorité en oncologie, ou il faudra accepter de faire des prescriptions inefficaces de traitements efficaces. ▼

Liens d'intérêt : les auteurs déclarant n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- Balkrishnan R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know. *Med care* 2005 ; 43 : 517-20.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 2 : CD000011.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 487-97.
- WHO. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva : World Health Organization, 2003.
- Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2009 ; 59 : 56-66.
- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med care* 2004 ; 42 : 200-9.
- CNAMTS. Base de Données des Médicaments 2013 [updated 26/02/2013; cited 2013]; Available from: <http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm/>.
- Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 1247-54.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2006 ; 355 : 2733-43.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2011 ; 366 : 520-9.
- Pellegrini I, Sarradon-Eck A, Ben Soussan P, et al. Women's perceptions and experience of adjuvant tamoxifen therapy account for their adherence: breast cancer patients' point of view. *Psycho-oncology* 2010 ; 19 : 472-9.
- Huiart L, Bardou VJ, Puig B, Maraninchi D. [Improvement in breast cancer survival between 1975 and 2003 in a cohort of 5722 women]. *Bull Cancer* 2006 ; 93 : 391-9.
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 805-16.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 1262-71.
- Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 1863-8.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008 ; 11 : 44-7.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012 ; 73 : 691-705.
- Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. *Compliance in health care*. Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1979.
- Wahl C, Gregoire JP, Teo K, et al. Concordance, compliance and adherence in healthcare: closing gaps and improving outcomes. *Healthc Q* 2005 ; 8 : 65-70.
- Assal JP, Dayer-Metroz MD. [Follow-up, therapeutic education, and pharmacologic treatments of patients with type 2 diabetes. Various critical views]. *Rev Med Suisse* 2002 ; 122 : 231-5.
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 479-84.
- Love RR. Prospects for antiestrogen chemoprevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990 ; 82 : 18-21.
- Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 556-62.
- Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1189-97.
- Murphy CC, Bartholomew LK, Carpenter MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012 ; 134 : 459-78.
- Huiart L, Bouhnik AD, Rey D, et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer* 2012 ; 48 : 1939-46.
- Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 ; 15 : 565-74 (discussion 75-7).
- Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat* 2013 ; 138 : 325-8.
- Guth U, Huang DJ, Schotzau A, et al. Target and reality of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2008 ; 99 : 428-33.
- Hadji P, Ziller V, Kyvernitakis J, et al. Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: a retrospective database analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013 ; 138 : 185-91.
- Underwood JM, Townsend JS, Stewart SL, et al. Surveillance of demographic characteristics and health behaviors among adult cancer survivors - behavioral risk factor surveillance system, United States 2009. *MMWR Surveill Summ* 2012 ; 61 : 1-23.
- Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther* 1998 ; 20 : 764-71.

33. Lash TL, Fox MP, Westrup JL, Fink AK, Silliman RA. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat* 2006 ; 99 : 215-20.
34. Kimmick G, Anderson R, Camacho F, Bhosle M, Hwang W, Balkrishnan R. Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3445-51.
35. Neugut AI, Subar M, Wilde ET, et al. Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2534-42.
36. Yu KD, Zhou Y, Liu GY, et al. A prospective, multicenter, controlled, observational study to evaluate the efficacy of a patient support program in improving patients' persistence to adjuvant aromatase inhibitor medication for postmenopausal, early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012 ; 134 : 307-13.
37. Hadji P, Blettner M, Harbeck N, et al. The patient's anastrozole compliance to therapy (PACT) program: a randomized, in-practice study on the impact of a standardized information program on persistence and compliance to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early breast cancer. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 1505-12.
38. Fink AK, Gurwitz J, Rakowski W, Guadagnoli E, Silliman RA. Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3309-15.
39. Grunfeld EA, Hunter MS, Sikka P, Mittal S. Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Educ Couns* 2005 ; 59 : 97-102.
40. Kahn KL, Schneider EC, Malin JL, Adams JL, Epstein AM. Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med care* 2007 ; 45 : 431-9.
41. Cluze C, Rey D, Huiart L, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 882-90.
42. Liu Y, Malin JL, Diamant AL, Thind A, Maly RC. Adherence to adjuvant hormone therapy in low-income women with breast cancer: the role of provider-patient communication. *Breast Cancer Res Treat* 2013 ; 137 : 829-36.
43. Thewes B, Meiser B, Duric VM, et al. What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile? *Lancet Oncol* 2005 ; 6 : 581-8.
44. Kirk MC, Hudis CA. Insight into barriers against optimal adherence to oral hormonal therapy in women with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008 ; 8 : 155-61.
45. Horvath T, Azman H, Kennedy GE, Rutherford GW. Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 3 : CD009756.
46. Toombs SK. The temporality of illness: four levels of experience. *Theor Med* 1990 ; 11 : 227-41.
47. Demissie S, Silliman RA, Lash TL. Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 322-8.
48. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 602-6.
49. van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Nieuwenhuijzen GA, Coebergh JW, Herings RM. Half of breast cancer patients discontinue tamoxifen and any endocrine treatment before the end of the recommended treatment period of 5 years: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010 ; 122 : 843-51.
50. Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007 ; 109 : 832-9.
51. Owusu C, Buist DS, Field TS, et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 549-55.
52. Ma AM, Barone J, Wallis AE, et al. Noncompliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. *Am J Surg* 2008 ; 196 : 500-4.
53. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4120-8.
54. Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011 ; 130 : 681-9.
55. Huiart L, Dell'Aniello S, Suissa S. Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer. *Br J Cancer* 2011 ; 104 : 1558-63.
56. Sedjo RL, Devine S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011 ; 125 : 191-200.
57. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2012 ; 133 : 367-73.
58. Riley GF, Warren JL, Harlan LC, Blackwell SA. Endocrine therapy use among elderly hormone receptor-positive breast cancer patients enrolled in Medicare Part D. *Medicare Medicaid Res Rev* 2011 ; 1(4).
59. Rae JM, Sikora MJ, Henry NL, et al. Cytochrome P450 2D6 activity predicts discontinuation of tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2009 ; 9 : 258-64.
60. Thompson AM, Johnson A, Quinlan P, et al. Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2011 ; 125 : 279-87.

Article 2

Tamoxifen therapy for patients with breast cancer.

Publié dans

Lancet

Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. Tamoxifen therapy for patients with breast cancer. Lancet 2013; 381: 2077.

Tamoxifen therapy for patients with breast cancer

Christina Davies and colleagues (March 9, p 805)¹ show that extending tamoxifen from 5 to 10 years reduces recurrence and mortality for women with oestrogen receptor-positive breast cancer. They estimate that 10 years of treatment would nearly halve breast cancer mortality. However, this result raises the question of long-term adherence to treatment.

We have recently done a meta-regression analysis that synthesises the available data for adherence to hormonal therapy in breast cancer,² based on 29 observational studies selected from a comprehensive qualitative review.³ Taking into account duration and type of treatment as well as study methodology, we noted that only 53% of patients continued their treatment for 5 years. To date, no observational data are available to estimate persistence to treatment after the first 5 years of treatment. In the ATLAS study,¹ with patients still persistent to tamoxifen treatment at 5 years, the extension of treatment resulted in a treatment compliance of less than 70% at 10 years. And this is expected to be lower in real life because adherence is usually higher in clinical trials.⁴ Moreover, younger women, mainly concerned by long-term tamoxifen treatment, are even less persistent to treatment.⁵ Persistence to 10 years of treatment is unknown, but can be expected to be dramatically low in real life.

The duration of tamoxifen treatment is key to its efficacy. This efficacy, proven in clinical trials, is likely to be reduced in real life if interventions to improve adherence to treatment are not systematically promoted.

We declare that we have no conflicts of interest. We thank Arianne Dorval for her assistance.

*Laetitia Huiart, Cyril Ferdynus, Roch Giorgi
laetitia.huiart@mail.mcgill.ca

CHU La Réunion, Saint-Denis 97400, France (LH, CF); INSERM U912 and Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France (LH, RG); and Hôpital la Timone, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France (RG)

- 1 Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; **381**: 805–16.
- 2 Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: Summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat* 2013; **138**: 325–28.
- 3 Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; **134**: 459–78.
- 4 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; **353**: 487–97.
- 5 Huiart L, Dell'Aniello S, Suissa S. Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer. *Br J Cancer* 2011; **104**: 1558–63.

We read with interest the results of the ATLAS trial,¹ and we would like to highlight some shortcomings.

The NSABP B14 study² evaluates the role of longer duration therapy with tamoxifen in women who completed 5 years of tamoxifen, were cancer-free, and were randomly assigned to receive either no further treatment or an additional 5 years of tamoxifen. NSABP B14 study² showed worse outcomes in patients who continued tamoxifen therapy. Since that time, the aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole, and exemestane) have been established in postmenopausal women showing disease-free survival benefits compared with tamoxifen. The MA-17 trial³ randomly assigned patients who had completed 5 years of tamoxifen to an additional 5 years of either letrozole or placebo. Letrozole lowered the risk of recurrence by 42%, improving 4-year disease-free survival by almost 6%, and lowered the risk of death by 24%, improving 4-year survival by almost 3%.³ No such advantage was seen during the second

5-year treatment with tamoxifen in ATLAS.

Although larger than the NSABP trial, the number of women (n=6846) included was a subset of the 12 894 women included in the ATLAS trial. ATLAS does not demonstrate additional benefit during years 5–10, but shows significantly lower rates of recurrences after 10 years. However, there was a continued increase in tamoxifen-related complications such as uterine cancer and blood clots.

ATLAS trial¹ has several flaws: it was based on a subset of patients with oestrogen receptor-positive disease; the timing of randomisation was inconsistent; and identification of participants to randomise did not seem to be standardised across participating sites.

The aTTom trial (NCT00003678) might provide further insight into the optimal duration of tamoxifen therapy. The findings from ATLAS are potentially applicable to premenopausal women or postmenopausal women who do not have access to (or cannot tolerate) aromatase inhibitors. Women who are premenopausal at diagnosis and remain premenopausal after 5 years of tamoxifen should discuss the risks and benefits of continuing an additional 5 years of tamoxifen, keeping in mind a woman's personal risk of recurrence and potential added toxicity. Additionally, women who are postmenopausal at the time of diagnosis or become postmenopausal during their 5 years of tamoxifen therapy should discuss an additional 5 years of an aromatase inhibitor therapy.

We declare that we have no conflicts of interest.

*Jennifer Litton, Aman Buzdar, Mariana Chavez Mac Gregor, Ana Gonzalez-Angulo, Gabriel Hortobagyi
jlitton@mdanderson.org

Department of Breast Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 70030, USA



James King-Holmes/Science Photo Library

Submissions should be made via our electronic submission system at <http://ees.elsevier.com/thelancet/>

CHAPITRE 2 – Mesure de l’observance et de la persistance à l’hormonothérapie en base de données

Ce chapitre traite de la mesure de l’observance et de la persistance à l’hormonothérapie en base de données. Il comprend 2 parties.

La première partie décrit les prescriptions de traitements antihormonaux d’une cohorte de femmes ayant développé un cancer du sein, en s’attachant essentiellement à étudier le comportement des femmes jeunes et à comparer chez les femmes plus âgées la prise de tamoxifène et d’IA.

La deuxième partie synthétise les données de la littérature concernant l’observance et la persistance à l’hormonothérapie, et analyse les sources de variations observées entre les différentes études.

Première partie – Utilisation de la General Practice Research Database pour mesurer l’utilisation du tamoxifène et des inhibiteurs de l’aromatase dans une cohorte de femmes ayant un cancer du sein

Objectif

L’objectif de cette étude était de décrire les prescriptions de tamoxifène et d’inhibiteurs de l’aromatase dans une cohorte de patientes ayant un cancer du sein, issues de la population générale du Royaume-Uni.

Source des données : la General Practice Research Database

La General Practice Research Database (GPRD) est une base de données du Royaume-Uni largement utilisée en pharmacoépidémiologie. Créée en 1987, sous le nom de Value Added

Medical Products (VAMP) Research Data Bank, cette base de données avait pour objectif de permettre la recherche en Santé Publique en utilisant les dossiers médicaux informatisés des médecins généralistes traitant (MT) [18]. Au Royaume-Uni, l'ensemble des soins médicaux du patient est coordonné par le MT au sein du système de santé national, le National Health Service (NHS). Les patients sont adressés aux médecins spécialistes via le MT. Le suivi des pathologies chroniques, une fois le traitement initié par le spécialiste, est réalisé par le MT.

Chaque année, la contribution de MT volontaires, environ 1500, permet d'enregistrer une file active de plus de 4 millions de patients, soit environ 7% de la population du Royaume-Uni. A la date de mars 2011, la base contenait les dossiers de plus de 12 millions de patients, contribuant pour 64 millions de personne-années. Les personnes incluses sont représentatives de la population générale du Royaume-Uni en terme d'âge, de sexe et de distribution géographique [19].

Les données de la GPRD correspondent au dossier médical utilisé pour chacun des patients du MT. Chaque dossier comprend plusieurs fichiers dont les données démographiques et les données médicales classiques constituant le dossier médical : consultations, hospitalisations, passages dans les services d'urgences, les patients référés à l'hôpital ou à un spécialiste. Les antécédents médicaux antérieurs au suivi dans le cabinet sont enregistrés. Le fichier de prescription comprend pour toutes les prescriptions : date, molécule prescrite, forme galénique, quantité, posologie et indication médicale pour tout nouveau traitement. Le motif d'arrêt des traitements est également renseigné. Sont aussi détaillés les traitements initiés par les médecins spécialistes. Un fichier de prévention compile les vaccinations, la prescription de contraceptifs et des données telles que le statut tabagique, le poids, la taille, les antécédents gynéco-obstétriques, les dates de première consultation et de fin de suivi dans le cabinet.

Depuis 1995, les données sont codées à l'aide du système READ. Contrairement à la classification internationale des maladies qui ne permet que la description des pathologies, ce codage alphanumérique permet un classement des pathologies selon un système hiérarchique, ainsi que l'enregistrement des signes et symptômes, diagnostics, procédures diagnostiques et thérapeutiques, examens de laboratoires et de radiologie. Il est également possible d'effectuer une recherche sur le texte libre des commentaires médicaux. Les prescriptions sont enregistrées à l'aide des codes de l'UK Prescription Pricing Authority Dictionary.

La validité de la base GPRD a été évaluée dans le cadre d'études qui ont comparé les données contenues dans la base et celles présentes dans le dossier médical source, non-électronique, du patient. L'information médicale transmise par les médecins spécialistes est renseignée dans plus de 87% des cas. Jusqu'en 2001, cette information était communiquée au MT sur un support

papier, depuis elle est renseignée automatiquement via l'intranet du NHS – NHSnet [20]. Les MT devant transmettre une ordonnance non manuscrite à leur patient, ils peuvent enregistrer directement la prescription dans la GPRD, le logiciel permettant d'éditer l'ordonnance. Les données concernant les prescriptions médicamenteuses sont donc bien renseignées [21, 22, 23]. Les études de validation de la GPRD se sont particulièrement attachées à la qualité d'enregistrement de certains diagnostics. En ce qui concerne les cancers, Kaye et coll. [24] ont montré que les taux estimés à partir des données de la GPRD étaient proches de ceux obtenus à partir des données de registre de population. Depuis quelques années, les MT bénéficient d'une prime en fonction de la qualité des données transmises.

Définition de la cohorte

La cohorte étudiée dans le premier article a été constituée à partir de données de la GPRD. Les femmes participantes ont été incluses lorsqu'elles avaient reçues au moins une prescription de tamoxifène ou d'un IA pour cancer du sein. La période d'inclusion était du 1 janvier 1998 au 30 juin 2008. Le diagnostic de cancer du sein a été retenu lorsqu'on retrouvait dans la base un code correspondant à une intervention chirurgicale mammaire combiné à un code correspondant à une lésion cancéreuse invasive. Les listes des codes et de leurs combinaisons ont été établies en amont de l'étude à partir des codes diagnostics et des procédures disponibles dans la GPRD. Les médicaments prescrits ont été identifiés à partir des codes du dictionnaire des thérapeutiques, l'UK Prescription Pricing Authority Dictionary.

L'entrée dans la cohorte était la date de la première prescription de tamoxifène ou d'IA. Les patientes étaient suivies pendant 5 ans ou jusqu'à la survenue d'un décès, d'une récurrence de leur cancer, d'une atteinte contralatérale, d'un évènement thromboembolique ou d'un cancer de l'endomètre. En cas de changement de traitement entre tamoxifène et IA, les patientes ont été censurées à la date du changement afin de calculer l'observance et la persistance au premier traitement.

La figure 1 décrit la procédure de sélection des femmes participant à la cohorte.

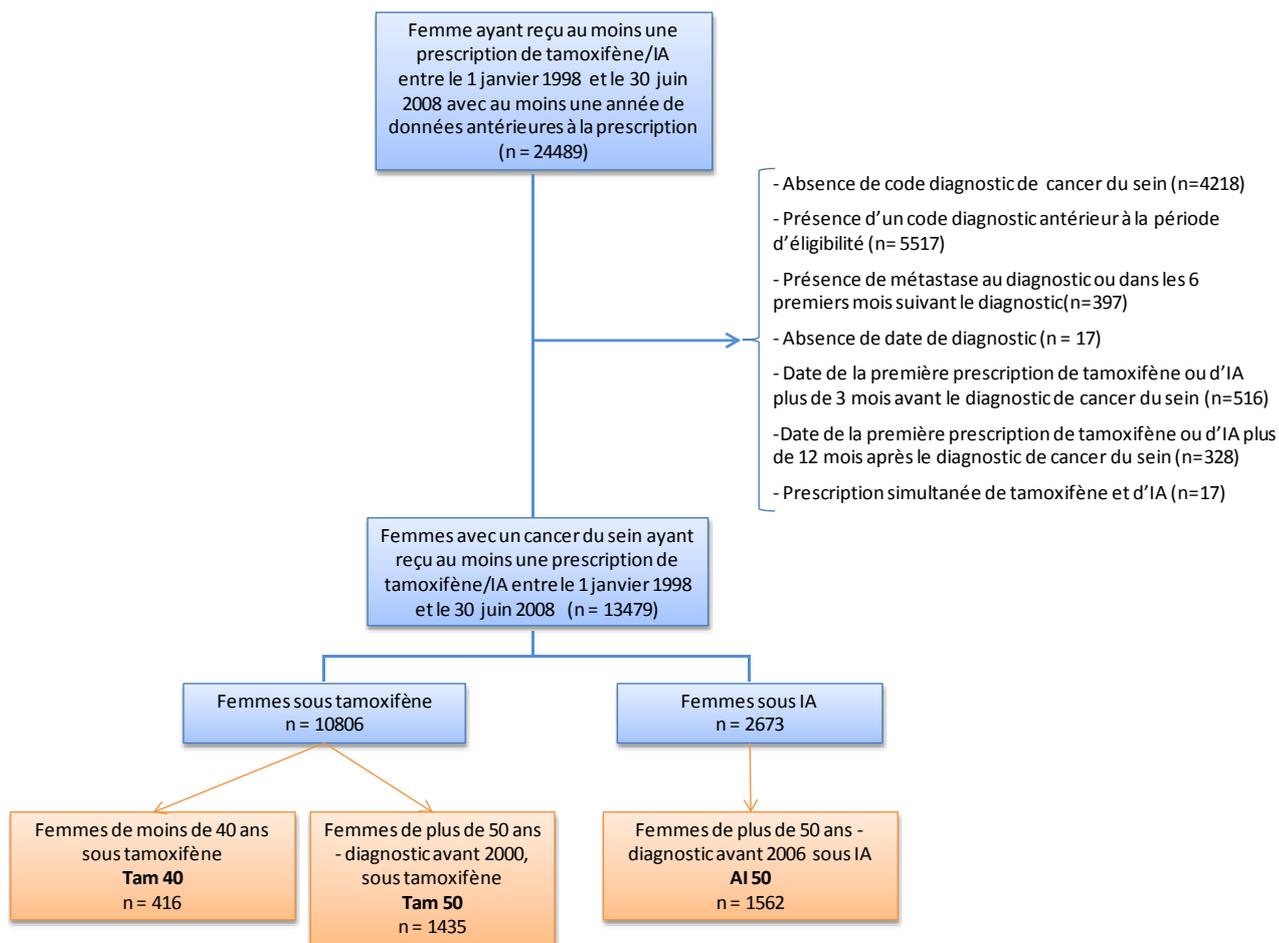


Figure 1 – Sélection de la cohorte à partir des données de la General Practice Research Database

Trois sous-cohortes homogènes en termes d'indications thérapeutiques ont été extraites de la cohorte principale :

- Une sous-cohorte Tam40 de 416 femmes jeunes, âgées de moins de 40 ans au diagnostic de cancer du sein, traitées par tamoxifène
- Une sous-cohorte Tam50 de 1435 femmes âgées de plus de 50 au diagnostic de cancer du sein, diagnostiquées avant 2000 et traitées par tamoxifène
- Une sous-cohorte IA50 de 1562 femmes âgées de plus de 50 au diagnostic de cancer du sein, diagnostiquées après 2006 et traitées par IA

Ces sous cohortes ont été constituées afin de :

- Décrire l'observance et la persistance au traitement chez les femmes jeunes

- Comparer la persistance et l'observance au tamoxifène et aux IA des femmes plus âgées. Avant 2006 le tamoxifène était le traitement recommandé en première intention comme traitement anti-hormonal adjuvant ; après 2006 les IA sont devenus le traitement de première intention chez les femmes ménopausées [12]. Afin d'éviter un biais d'indication dans la comparaison de l'observance au tamoxifène et aux IA chez les femmes plus âgées, nous avons donc comparé la sous-cohorte Tam50, comparateur historique lorsque la seule molécule indiquée était le tamoxifène, à la sous-cohorte IA50 correspondant aux femmes traitées par IA après 2006, alors que ce traitement était devenu traitement de référence.

Définition des mesures d'observance et de persistance

Dans la littérature l'indicateur de Medication Possession Ratio (MPR) définit l'observance comme la proportion du nombre de jours couvert par le traitement médicamenteux sur la totalité des jours de participation à la cohorte [25, 26]. Quelle que soit la molécule, tamoxifène ou IA, les durées de prescription ont été calculées dans la base de données de la GPRD en fonction du nombre de comprimés et de la dose quotidienne prescrits. L'arrêt du traitement a été défini comme la première interruption supérieure à 3 mois.

Le protocole de cette étude a reçu l'approbation du comité d'éthique dont relève les données de la GPRD (Independent Scientific Advisory Committee for Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - Approval 10-099 du 23 Juillet 2010).

Méthodes statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de proportions. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type.

La probabilité d'arrêt de traitement a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier afin de prendre en compte les données censurées. Le suivi des patientes a été censuré au premier des événements suivants : à 5 ans (durée théorique du traitement), à la date de décès, de récurrence du cancer, d'une atteinte contralatérale, d'un événement thromboembolique, d'un cancer de l'endomètre ou d'un changement d'hormonothérapie. Les résultats sont exprimés en probabilités cumulées d'arrêt de traitement associées à leur intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les probabilités d'arrêt de traitement ont été comparées par le test du log-rank.

Toutes les hypothèses ont été testées de façon bilatérale au seuil α de 5%. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.2 (SAS Institute Inc).

Principaux résultats

Au total, 13 479 femmes ont été incluses dans la cohorte, dont 10 806 recevant du tamoxifène et 2 673 des IA. L'âge moyen à l'entrée dans la cohorte était de 62,0 ans (écart-type=14,0).

Dans la cohorte complète, le risque d'arrêt de traitement atteignait 29,8% à 5 ans. Ce taux variait de 18,9% (IC95% : 15,1 – 23,0) pour les patientes sous IA à 31,0% (IC95% : 29,6 - 32,2) pour les patientes sous tamoxifène.

Dans les 3 sous-cohortes, les taux d'arrêt à 1 an variait de 5,2% (IC95% : 4,4 - 6,6) dans le groupe IA50, à 20,1% (IC95% : 16,2 - 24,2) dans le groupe Tam40.

Deux résultats sont particulièrement importants d'un point de vue clinique :

- Plus de la moitié des femmes de moins de 40 ans ne recevaient plus de tamoxifène à 5 ans (50,7% ; IC95% : 43,0 - 57,9).
- Chez les femmes de plus de 50 ans, les arrêts de traitement précoces étaient moins fréquents pour les IA que pour le tamoxifène.

Ces 2 résultats n'avaient pas été publiés antérieurement.

Ce travail a donné lieu à la publication de l'article 3 de cette thèse et à la présentation d'un poster au 45^{ème} congrès de l' « American Society of Clinical Oncology » à Orlando en juin 2009.

Article 3

Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer.

Publié dans

British Journal of Cancer

Huiart L, Dell'Aniello S, Suissa S. Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer. Br J Cancer 2011;104:1558-63.

Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer

L Huiart^{*,1,2}, S Dell'Aniello³ and S Suissa^{3,4}

¹Department of Cancer Genetics, Prevention and Screening, Institut Paoli-Calmettes, 232 Bd Saint-Marguerite, Marseille, France; ²Inserm, UMR912, SES4, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France; ³Centre for Clinical Epidemiology and Community Studies, Sir Mortimer B Davis Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

BACKGROUND: Non-compliance with oral treatment in oncology is an emerging health issue. For breast cancer (BC) patients, few data are available on compliance and persistence to tamoxifen in younger women and to aromatase inhibitors (AIs) as compared with tamoxifen in older women.

METHODS: We constituted a cohort of 13 479 women with BC who received at least one prescription of tamoxifen or AI between 1998 and 2008, in the United Kingdom General Practice Research Database. Days covered by medication and treatment discontinuation were studied. Time to treatment discontinuation was calculated using Kaplan–Meier estimates.

RESULTS: Overall, 18.9% (95% CI: 15.1–23.0) of women on AIs as compared with 31.0% (95% CI: 29.6–32.2) of women on tamoxifen had discontinued their treatments within the first 5 years ($P < 0.001$). This rate raised to 50.7% (95% CI: 43.0–57.9) among the 416 women under 40 years receiving tamoxifen as initial hormonal therapy. Among older women, treatment discontinuation was less frequent for AIs as compared with tamoxifen ($P < 0.001$). Among women on AI therapy, 14% of them ($n = 374$) had switched treatments.

CONCLUSION: Among older women, the real-life patterns of use of AI show high rates of compliance. In younger women, tamoxifen is prematurely discontinued for half of patients.

British Journal of Cancer (2011) **104**, 1558–1563. doi:10.1038/bjc.2011.140 www.bjcancer.com

Published online 26 April 2011

© 2011 Cancer Research UK

Keywords: breast cancer; pharmacoepidemiology; tamoxifen; aromatase inhibitors; compliance; persistence

In the field of oncology, the use of oral therapy is increasing and treatment compliance issues are of growing interest (Partridge *et al*, 2002; Ruddy *et al*, 2009). Oral adjuvant hormonal therapy in hormonal-responsive early breast cancer (BC) reduces the risk of recurrence and increases survival rates (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005). For the last 20 years, a 5-year tamoxifen treatment was the standard therapy for all women diagnosed with hormone-sensitive BC. More recently, aromatase inhibitors (AIs) were shown to further reduce the risk of recurrence or death from BC as compared with tamoxifen in post-menopausal women (Crivellari *et al*, 2008; Forbes *et al*, 2008) and constitute an alternative option now recommended for the adjuvant treatment of early BC (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006; Goldhirsch *et al*, 2009; Burstein *et al*, 2010).

Non-compliance and early discontinuation of hormonal treatments are likely to affect treatment efficacy in BC patients (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2005; McCowan *et al*, 2008; Dezentje *et al*, 2009). In previously published observational studies, depending on the methodology used, discontinuation rates for tamoxifen ranged from 17% at 2 years to 49% at 5 years (Demissie *et al*, 2001; Partridge *et al*, 2003;

Fink *et al*, 2004; Lash *et al*, 2006; Barron *et al*, 2007; Kahn *et al*, 2007; Owusu *et al*, 2008; Ziller *et al*, 2009; Hershman *et al*, 2010) and from 21 to 51% at a 3-year maximal follow-up for AIs (Partridge *et al*, 2008; Ziller *et al*, 2009; Hershman *et al*, 2010). Comparison of non-persistence between tamoxifen and AIs is difficult as the majority of past studies have often used different methodologies rendering external comparison inappropriate.

Tamoxifen and AIs present different side-effect profiles that may in turn affect the patient's compliance with the treatment differently outside controlled clinical trials. Specific functional side effects of AIs such as arthralgia, observed in routine check-ups, are likely to further reduce compliance. The superiority of the efficacy of AIs over tamoxifen observed in clinical trials, where compliance is likely to be optimal (Osterberg and Blaschke, 2005), may be diminished in real life owing to differential non-compliance rates. Studying further the difference in compliance between tamoxifen and AIs is therefore crucial.

Few data are available on compliance with and persistence to tamoxifen in younger women. Indeed, most studies focused on older women and excluded premenopausal women. Only four studies included women with a large age range (Partridge *et al*, 2003; Barron *et al*, 2007; Kahn *et al*, 2007; Hershman *et al*, 2010). These four studies found younger age to be associated with lower compliance or higher discontinuation rates. However, they did not provide detailed data for this age group and relied on self-reports of compliance or on databases covering specific subsamples of the general population. Therefore to date, no study on younger women

*Correspondence: Dr L Huiart; E-mail: huiartl@marseille.fnclcc.fr

Received 6 December 2010; revised 21 March 2011; accepted 29 March 2011; published online 26 April 2011

has provided detailed data on tamoxifen use in a population-based setting.

Our objective was therefore to study patterns of use of tamoxifen and AIs in an observational population-based cohort of women with BC. We secondly focused on two specific aspects: first, tamoxifen use in younger women with BC; second, AI use as compared with tamoxifen use in older women.

METHODS

Source of data

The United Kingdom (UK) General Practice Research Database (GPRD) constituted the primary source of data. It comprises data on over 4.4 million currently active individuals (approximately 7% of the English population) collected prospectively from 1987 to present. Data collected to date comprise over 55 million person years of research quality data. As the UK National Health Service provides universal coverage, the database is population based, all segments of the population being represented. The medical practices participating in the GPRD show a geographic distribution representative of the UK population. Age and sex distributions of patients in the GPRD reflect those reported by the National Population Census (Garcia Rodriguez *et al*, 2002).

In the UK, GPs are the primary care givers for all patients in the National Health Service and therefore all consultants are required to inform the referring GP on clinical events and medical diagnoses whenever a patient is seen in hospital or by an outpatient specialist.

The database records a large amount of medical information including comprehensive records of prescriptions written, all clinically medical diagnoses both in-patient and outpatient, and referrals to hospitals. Prescriptions supplied by GPRD physicians are automatically recorded in the database. The recorded information on drug exposures and diagnoses has been validated (Lawrenson *et al*, 1999, 2000; Jick *et al*, 2003). More specifically, the GPRD has been shown to provide BC incidence closely similar to the national registration data (Kaye *et al*, 2000).

The study protocol was approved by the Scientific and Ethical Advisory Group of the GPRD.

Study population

Cohort definition. We constituted a cohort of women diagnosed with BC and who received at least one prescription of tamoxifen, anastrozole, letrozole, or exemestane between 1 January 1998 and 30 June 2008. Breast cancer was identified using a code for breast surgery combined with a diagnostic code of invasive cancer. All diagnoses were identified using a list of codes for diagnosis and procedures available in the GPRD relying on the READ classification. Medications from the recorded prescriptions are identified using the coded drug dictionary based on the UK Prescription Pricing Authority Dictionary.

Cohort entry was defined as the date of first prescription of tamoxifen/AI. The maximum delay between the diagnostic code and the first prescription was 1 year to increase the likelihood that the treatment was prescribed as an adjuvant treatment for primary BC. We excluded patients who had a previous history of BC. We also excluded women who were metastatic at diagnosis or within the first 6 months after diagnosis. Patients who were prescribed simultaneously tamoxifen and AI and patients who had less than a year of data before cohort entry were also excluded.

All patients were followed from cohort entry to the end of treatment (theoretically 5 years), or until death from any cause, BC recurrence or contralateral BC, thrombo-embolic event, or endometrial cancer, whichever came first. If a patient switched between tamoxifen and AI or between two AIs during the study

period, follow-up was censored at the time of the switch to calculate the compliance and persistence to the first drug.

Subcohorts were constituted according to age and date of diagnosis to account for the changes over time in clinical guidelines. Compliance and persistence were studied separately for women under 40 years of age and women 50 years and over at the time of diagnosis. For the younger group, tamoxifen was the only treatment studied as it remains the main therapeutic option for hormonal treatment in this mostly pre-menopausal subgroup of patients (Tam 40). For the latter group, owing to the recent recommendations on the use of AIs as adjuvant hormonal treatment in post-menopausal patients, these women were stratified according to the date of diagnosis to create an historical comparison group of tamoxifen users. This reference group was defined as having a diagnostic date before 2000 (Tam 50), when tamoxifen was generally prescribed for a 5-year period. Compliance and persistence to medication in this reference group was compared with the compliance and persistence to AIs among women diagnosed after 2006 (AI 50). Indeed, anastrozole and letrozole were licensed as adjuvant treatments for early BC in post-menopausal women in 2004 and 2005, respectively, in the UK, and UK clinical guidelines were updated in 2006 (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006).

Definition of measures of medication compliance and persistence.

Compliance was defined as the numbers of days covered by medication divided by the number of days between cohort entry and end of study participation. This proportion corresponds to the medication possession ratio (MPR) (Andrade *et al*, 2006; Cramer *et al*, 2008). For each woman, number of days covered by medication was calculated from the number of tablets prescribed combined with dosing instruction. From this information, we calculated the duration of the prescription. Durations of overlapping prescriptions were not added. A conventional cutoff of 80% or more days covered was used to calculate the proportion of women who were compliant with treatment (Fisher *et al*, 1989; Love, 1990; Waterhouse *et al*, 1993; Partridge *et al*, 2008). Women whose MPR was less than 80% were considered as non-compliant. We studied non-persistence to treatment defined as the first treatment discontinuation longer than 3 months. A gap of 3 months or more in medication coverage identified treatment discontinuation.

All treatments were handled similarly to limit differential misclassification of exposure.

Statistical analysis

Descriptive statistics were computed for continuous data (mean \pm standard deviation (s.d.)) and categorical data (sample size and percentage). Time to treatment discontinuation was calculated using Kaplan–Meier estimates to account for censored data. Patients follow-up was censored at 5 years (the theoretical duration of treatment), or at the date of death, BC recurrence or contralateral BC, thrombo-embolic event, endometrial cancer, or switch to a different antihormonal treatment, whichever came first. Results are expressed as cumulative probabilities of treatment discontinuation with 95% confidence intervals (CIs). Kaplan–Meier estimates of treatment discontinuation of the different subgroups were compared using the log-rank test.

All analyses were conducted with SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

In the GPRD, we identified 24 489 women who received a first prescription of tamoxifen, anastrozole, letrozole or exemestane after 1 January 1998, who also had at least 1 year of data before this prescription in the database. We excluded 4218 women owing to

the absence of a BC diagnostic code in their records, 5517 women because BC was diagnosed before the study period, 397 women because of metastases before or within the first 6 months after diagnosis and 17 had no date of diagnosis. We further excluded 516 women who received their first prescription more than 3 months before BC diagnosis, 328 who received their treatment more than a year after diagnosis and 17 women who were prescribed two drugs concomitantly (Figure 1). We therefore constituted a cohort of 13 479 women who received tamoxifen ($n = 10\,806$) or one of the AIs ($n = 2673$) following the diagnosis of BC. Mean age at cohort entry was 62 years (s.d. = 14.0) in the tamoxifen group and 70.8 (s.d. = 12.4) in the AI group (Table 1).

We identified 416 women under 40 receiving tamoxifen as initial hormonal therapy (Tam 40), 1435 women over 50 diagnosed with BC before 2000 and receiving tamoxifen (Tam 50) and 1562 women over 50 diagnosed after 2006 and receiving AI (AI 50).

In the entire cohort, treatment discontinuation reached 29.8% of patients at 5 years. This rate ranged from 18.9% (95% CI: 15.1–23.0) for AIs users to 31.0% (95% CI: 29.6–32.2) for tamoxifen users ($P < 0.001$) (Figure 2).

In the three subcohorts, rates of the treatment discontinuation in the first year ranged from 5.2% (95% CI: 4.0–6.6) to 20.1% (95% CI: 16.2–24.2) in the AI 50 and in the Tam 40 groups, respectively (Figure 3). At 5 years, more than half of the women (50.7%; 95% CI: 43.0–57.9) in the Tam 40 group had discontinued their treatment. Among women over 50, treatment discontinuation was less frequent for AIs as compared with tamoxifen ($P < 0.001$).

Table 2 describes non-compliance, that is, MPR lower than 80% for patients receiving at least one prescription within that year. In the first year of treatment, non-compliance ranged from 9.5% in the AI 50 group to 23.6% in the Tam 40 group. Non-compliance reached 51.8% at 5 years in the latter group.

In the AI 50 group, 9.6% of women (150 out of 1562) had switched treatment by June 2008, corresponding to last data available for our study. Half of them switched from one AI to another AI, and the other half switched from AI to tamoxifen. Switches occurred within the first year of treatment in 76% of cases. Among women over 50 years of age who started a tamoxifen therapy *after* 2000, 31% switched to AI over the course of the study. Of these women, 12% switched within the first year of treatment (11.1 and 13.7% for women diagnosed in 2000–2004 and after 2005, respectively). A switch within the first year indicates a change in treatment not in accordance with medical guidelines, which recommend continuing tamoxifen treatment for a minimum of 2–3 years. This may indicate a switch for other reasons such as side effects.

DISCUSSION

Among older women, the real-life patterns of use of AI show high rates of persistence to treatment. As compared with tamoxifen, AI therapy appears to be less frequently discontinued. In younger women, tamoxifen is prematurely interrupted for half of patients.

In clinical trials, compliance is likely to be optimal owing to the close monitoring of patients and the volunteer nature of such studies (Osterberg and Blaschke, 2005). Indeed, in the three largest trials on adjuvant tamoxifen for BC, about 20% of women discontinued their treatment prematurely (2001). In the ATAC trial, 88% of women allocated to AIs as compared with 87% on tamoxifen reported to be compliant with their treatment at 5 years (Forbes *et al*, 2008). Compliance rates in observational studies such as ours are expected to be lower than those reported in trials, and indeed our results are closer to those of previously published observational studies. Partridge *et al* (2008) reported for the first

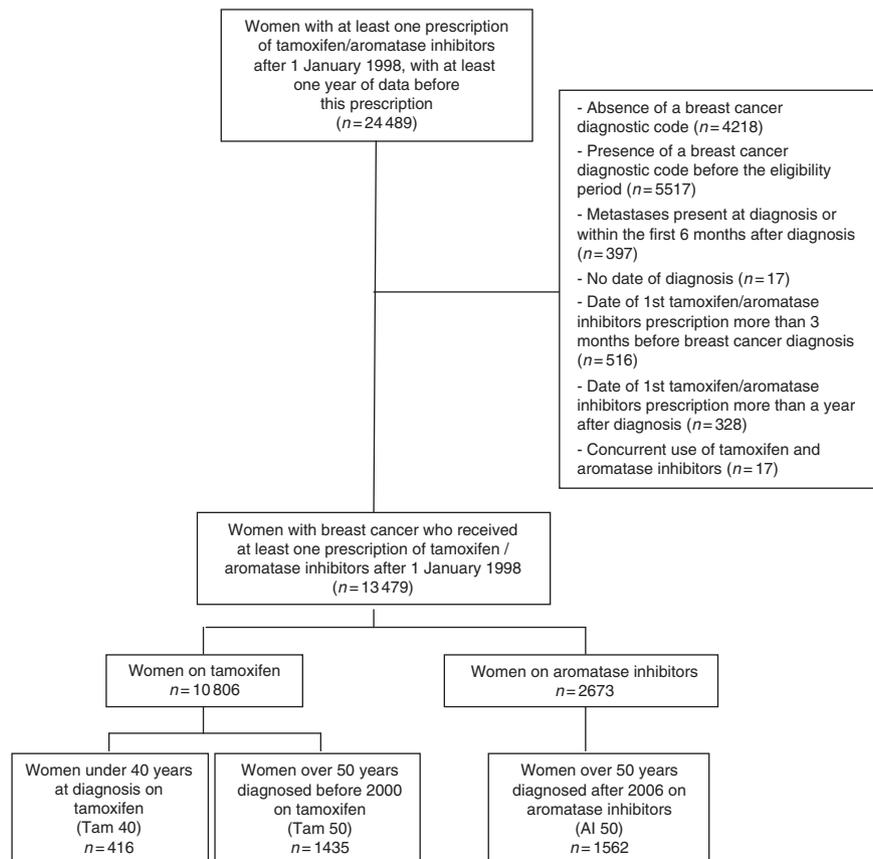
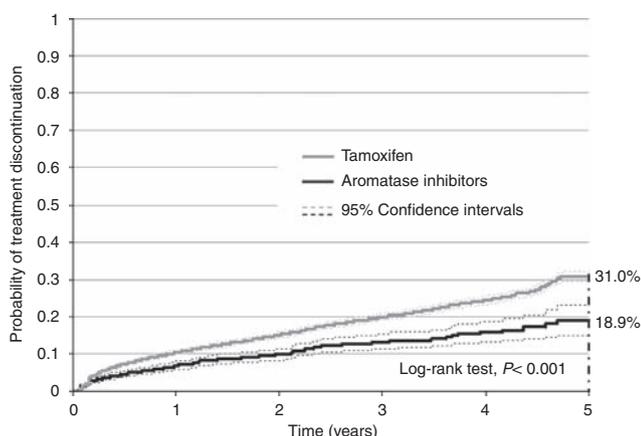


Figure 1 Study flow chart.

Table 1 Characteristics of study population

Characteristics	Tamoxifen	Als	Tamoxifen in women under 40 years	Tamoxifen in women over 50 years diagnosed before 2000	Als in women diagnosed after 2006
Number of patients	10 806	2673	416	1435	1562
Mean age at cohort entry (s.d.)	62.0 (14.0)	70.8 (12.4)	35.9 (3.3)	67.4 (12.0)	69.7 (12.0)
Mean follow-up in years (s.d.)	2.7 (1.8)	1.6 (1.3)	2.8 (1.7)	3.5 (1.8)	1.0 (0.7)
Switch between treatments (%)	2827 (26.2)	374 (14.0)	45 (10.8)	194 (13.5)	150 (9.6)
BC recurrence/or contralateral BC (%)	547 (5.1)	117 (4.4)	66 (15.9)	114 (7.9)	27 (1.7)
Death (%)	652 (6.0)	276 (10.3)	8 (1.9)	165 (11.5)	77 (4.9)
Thrombo-embolic event (%)	370 (3.42)	84 (3.14)	4 (0.9)	91 (6.3)	32 (2.1)
Endometrial cancer (%)	20 (0.19)	3 (0.11)	1 (0.24)	2 (0.14)	1 (0.06)
NSAIDs or ASA use	3443 (31.9)	1090 (40.8)	88 (21.2)	489 (34.1)	590 (37.8)

Abbreviations: Als = aromatase inhibitors; ASA = acetylsalicylic acid; BC = breast cancer; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; s.d. = standard deviation.



Number of person at risk in each group

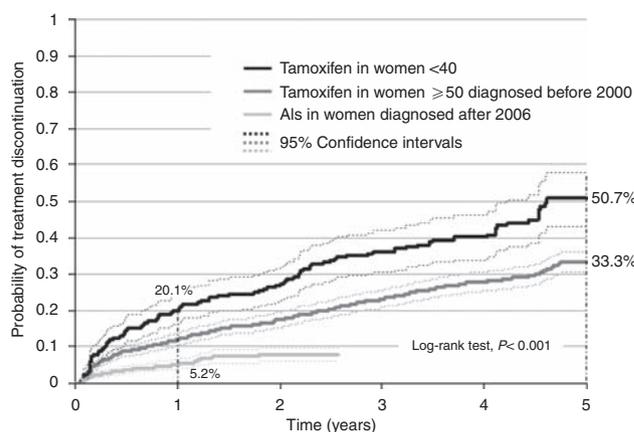
Group	Cohort entry	1st year	2nd year	3rd year	4th year	5th year
Als	2673	1430	746	345	160	55
Tamoxifen	10806	7273	5176	3595	2597	1175

* Als : aromatase inhibitors

Figure 2 Time to treatment discontinuation – medication gap longer than 3 months.

time data on AI compliance in a large commercial database. The mean compliance with anastrozole ranged from 82 to 88% in the first 12 months of treatment, and from 62 to 79% in the third year. Our results, taking into account that Partridge *et al* (2008) were focusing on prescription claims, whereas we are studying the prescription issued by the physician, are consistent.

However, our results comparing tamoxifen to AI use in older women contrast with these from the only comparative study available to date (Ziller *et al*, 2009). This German retrospective study on women initiating a treatment in 2004–2005 reported, in a small sample of women ($n=89$), a lower compliance with anastrozole (80 vs 69%). In the study time period, anastrozole was not a standard treatment according to the German treatment guidelines, although already largely prescribed. In this study, women who received anastrozole were older (65 years old on average for tamoxifen vs 72 for anastrozole) and had different tumour characteristics as compared with those receiving tamoxifen (e.g., 20% of *in situ* tumours for tamoxifen as compared with 3% for anastrozole) (i.e., indication bias). The different characteristics of women in the two groups may translate into different compliance rates. Oldest age group has been showed to be associated with lower compliance rates (Partridge *et al*, 2003; Barron *et al*, 2007; Kahn *et al*, 2007; Owusu *et al*, 2008). As tamoxifen is nowadays considered a less efficient adjuvant therapy to lower the risk of BC recurrence, it is in most cases only prescribed owing to personal characteristics of the patient



Number of person at risk in each group

Group	Cohort entry	1st year	2nd year	3rd year	4th year	5th year
Als – women diagnosed after 2006	1562	661	175	–	–	–
Tamoxifen – women over 50 years diagnosed before 2000	1435	1082	884	715	593	370
Tamoxifen – women under 40 years	416	251	167	112	77	26

* Als : aromatase inhibitors

Figure 3 Time to treatment discontinuation – medication gap longer than 3 months.

(indication bias). To avoid this bias, compliance with AIs should be compared to compliance with tamoxifen when tamoxifen was the only therapeutic option. This is the reason why we used an historical cohort for the tamoxifen reference group when this latter treatment was the reference treatment.

Negative beliefs about treatment are known to decrease compliance in numerous diseases (Horne and Weinman, 1999). A similar association was found for tamoxifen in BC (Fink *et al*, 2004; Lash *et al*, 2006). Little is known on patients' beliefs on AIs. However, as physicians were prompt to adopt AIs in replacement of tamoxifen even before publications of guidelines (Buzdar and Macahilig, 2005; Chlebowski, 2008), one can speculate that physicians were confident in the efficacy of a newer treatment and conveyed this message to patients. This may be a possible explanation for the lower rates of treatment discontinuation among women on AI, observed in our study. We need further studies and data to support this hypothesis. An alternative or complementary explanation may be a better treatment tolerance in the AI group as compared with tamoxifen as previously reported in the ATAC trial (Buzdar *et al*, 2006).

Previous observational studies on Tam have identified younger age as a factor associated with lower compliance (Partridge *et al*, 2003; Barron *et al*, 2007; Kahn *et al*, 2007; Hershman *et al*, 2010). One of these studies focused on self-report of compliance, likely to

Table 2 Treatment coverage according to medication, age, and duration of treatment

	1st year	2nd year	3rd year	4th year	5th year
<i>AIs in women diagnosed after 2006</i>					
<i>n</i>	1562	702	185	—	—
<80% of days covered	149 (9.5%)	90 (12.8%)	33 (17.8%)	—	—
<i>Tamoxifen in women over 50 years diagnosed before 2000</i>					
<i>n</i>	1435	1230	1057	914	801
<80% of days covered	217 (15.1%)	210 (17.1%)	212 (20.1%)	198 (21.7%)	220 (27.5%)
<i>Tamoxifen in women under 40 years</i>					
<i>n</i>	416	321	235	184	139
<80% of days covered	98 (23.6%)	101 (31.5%)	81 (34.5%)	76 (41.3%)	72 (51.8%)

Abbreviation: AIs = aromatase inhibitors.

provide overestimates of compliance (Kahn *et al*, 2007). The three other studies reported prescription refill rates as estimates of compliance rates; however, they used either commercial database (Hershman *et al*, 2010) or databases comprising mostly socially disadvantaged women (Partridge *et al*, 2003; Barron *et al*, 2007). However, in the subgroup of younger patients, no specific description of the rates of compliance and patterns of treatment discontinuation has been provided. The rapid decrease in use of tamoxifen that we observed is of particular concern in this subgroup of women. They present poorer outcomes of BC as compared with older women (Adami *et al*, 1986; Chung *et al*, 1996; Gnerlich *et al*, 2009). There is no alternative recommended hormonal treatment available and as it has been established that a 1- or 2-year treatment is less effective than a full 5-year course (1998). The high rates of non-persistence contrast with the study of Thewes *et al* (2005) reporting, using patient preference interviews, that modest gains in survival were sufficient for women under 40 with BC to find worthwhile a 5-year tamoxifen treatment. The reasons for early treatment discontinuation are largely unknown in younger women. However, several specificity of this subgroup may have a role in the difference of compliance observed. Younger women face specific consequences of systemic treatment including menopausal symptoms, sexual dysfunction, and fertility issues (Fallowfield *et al*, 1999; Pellegrini *et al*, 2009), and they also suffer from higher psychosocial distress and lower quality of life after BC as compared with older women (Mor *et al*, 1994; Ganz *et al*, 2003).

Our study has several strengths. First, it is population based as opposed to studies using commercial health programme databases. These latter sources of data provide results that may be systematically biased because of the exclusion of different subgroups of the general population depending on the programme eligibility. Access to medical care and cost of treatment is likely to impact compliance. In the UK, National Health Services provide universal coverage. During the time period of the study, treatments were dispensed with a fixed prescription charge per item. Exemption of prescription charges are based on patient characteristics (e.g., over 60 years of age). Use of treatment is measured in our study with no differential cost issues between tamoxifen and AIs. The difference observed between the two treatments is therefore independent of cost issues. Second, the validity of the information recorded in our source of data, the GPRD, has been largely studied and shown to be

high. In terms of the recorded information on drug exposures and diagnoses, the GPRD has been validated (Lawrenson *et al*, 1999, 2000; Jick *et al*, 2003). More specifically, this database provides BC incidence closely similar to that of the national registration data (Kaye *et al*, 2000). Third, the size of the database enabled the selection of large samples even for our smaller group, BC in younger women. Fourth, we are studying prescriptions written by physicians, an objective measure of exposure, free of recall bias because of the prospective nature of data collection in the GPRD.

A limitation of our study is that we do not have access to exact data on patient compliance. Prescriptions written by physician overestimate what patients actually ingest. However, although methodologies to evaluate compliance are numerous, they all have advantages and disadvantages and none is considered as a gold standard (Osterberg and Blaschke, 2005). Rate of prescription refills is an objective measure and has been shown in countries with universal health coverage to provide accurate measures of overall compliance (Lau *et al*, 1997). We use a proxy measure of prescription refills as we have access to prescription issued by the GP. Moreover, the clinical significance of our results is not modified by the fact that we underestimate treatment discontinuation rates. At least half of women stop their treatment prematurely, a proportion large enough to stress the need for intervention to improve compliance with and maintenance of treatment. Third, while tamoxifen and AI use may be overestimated, this overestimation affects both groups similarly and therefore the magnitude of the difference between younger and older women and between tamoxifen and AI is not likely to be modified.

To our knowledge, our study is the first large observational study to report comparative data on the use of AIs as compared to tamoxifen and to provide detailed information on real-life use of tamoxifen in younger women.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and Canada Foundation for Innovation.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Adami HO, Malher B, Holmberg L, Persson I, Stone B (1986) The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 315: 559–563
- Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA (2006) Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 15: 565–574; discussion 575–577
- Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ (2007) Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 109: 832–839
- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ (2010) American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline:

- update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 3784–3796
- Buzdar A, Macahilig C (2005) How rapidly do oncologists respond to clinical trial data? *Oncologist* 10: 15–21
- Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Nabholz JM (2006) Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 7: 633–643
- Chlebowski RT (2008) Clinical trial presentations, agency guidelines, and oncology practice: findings from the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *Clin Breast Cancer* 8: 343–346
- Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ (1996) Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 77: 97–103
- Clarke M, Collins R, Davies C, Godwin J, Gray R, Peto R (The EBCTCG secretariat) (1998) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351: 1451–1467
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK (2008) Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 11: 44–47
- Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens RJ, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, Lang I, Del Mastro L, Gladieff L, Rabaglio M, Smith IE, Chirgwin JH, Goldhirsch A (2008) Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 26: 1972–1979
- Demissie S, Silliman RA, Lash TL (2001) Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. *J Clin Oncol* 19: 322–328
- Dezentje V, Van Blijderveen NJ, Gelderblom H, Putter H, Van Herk-Sukel MP, Casparie MK, Egberts AC, Nortier JW, Guchelaar HJ (2009) Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: a pharmacoepidemiologic study. *J Clin Oncol* 27: 18s
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687–1717
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2001) Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD000486. doi:10.1002/14651858
- Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D (1999) Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat* 55: 189–199
- Fink AK, Gurwitz J, Rakowski W, Guadagnoli E, Silliman RA (2004) Patient beliefs and tamoxifen discontinuation in older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 3309–3315
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Margolese R, Robidoux A, Shibata H, Terz J, Paterson AHG, Feldman MI, Farrar W, Evans J, Lickley HL, Ketner M, Abramson N, Allegra JC, Beazley R, Berry J, Boatman KK, Carmichael D, Cruz AB, Davies R, Deckers P, Desser R, Dimitrov N, Economou S, Elias EG, Foster RS, Frazier TG, Glass AG, Jochimsen P, Jubelirer S, Kardinal CG, Keyserlingk JR, Lerner HJ, Levick SN, Mahoney L, Mowry P, Nicola M, Oishi R, Pasquale D, Perrault D, Peters G, Pugh R, Robert N, Spector J, Sponzo R, Sterchi JM, Sutherland CM, Thiessen AR, Thirlwell M, Welling R, Wold H, Wozniak T (1989) A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 320: 479–484
- Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M (2008) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9: 45–53
- Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE (2003) Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 21: 4184–4193
- García Rodríguez LA, Pérez-Gutthann S, Jick S (2002) The UK General Practice Research Database. In *Pharmacoepidemiology*, Strom BL (ed.) 3rd edn. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK
- Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA (2009) Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 208: 341–347
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ (2009) Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 20: 1319–1329
- Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershbaum A, Tsai WY, Fehrenbacher L, Lin Gomez S, Miles S, Neugut AI (2010) Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 28: 4120–4128
- Horne R, Weinman J (1999) Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res* 47: 555–567
- Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Meier CR, Schlienger RG, Black C, Jick H (2003) Validity of the General Practice Research Database. *Pharmacotherapy* 23: 686–689
- Kahn KL, Schneider EC, Malin JL, Adams JL, Epstein AM (2007) Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care* 45: 431–439
- Kaye JA, Derby LE, del Mar Melero-Montes M, Quinn M, Jick H (2000) The incidence of breast cancer in the General Practice Research Database compared with national cancer registration data. *Br J Cancer* 83: 1556–1558
- Lash TL, Fox MP, Westrup JL, Fink AK, Silliman RA (2006) Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat* 99: 215–220
- Lau HS, de Boer A, Beuning KS, Porsius A (1997) Validation of pharmacy records in drug exposure assessment. *J Clin Epidemiol* 50: 619–625
- Lawrenson R, Todd JC, Leydon GM, Williams TJ, Farmer RD (2000) Validation of the diagnosis of venous thromboembolism in general practice database studies. *Br J Clin Pharmacol* 49: 591–596
- Lawrenson R, Williams T, Farmer R (1999) Clinical information for research: the use of general practice databases. *J Public Health Med* 21: 299–304
- Love RR (1990) Prospects for antiestrogen chemoprevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 82: 18–21
- McCowan C, Shearer J, Donnan PT, Dewar JA, Crilly M, Thompson AM, Fahey TP (2008) Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 99: 1763–1768
- Mor V, Malin M, Allen S (1994) Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994(16): 191–197
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2006) *Hormonal Therapies for the Adjuvant Treatment of Early Oestrogen-Receptor-Positive Breast Cancer – National Institute for Health and Clinical Excellence*. Nice Technology Appraisal Guidance 112, NHS: London
- Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med* 353: 487–497
- Owusu C, Buist DS, Field TS, Lash TL, Thwin SS, Geiger AM, Quinn VP, Frost F, Prout M, Yood MU, Wei F, Silliman RA (2008) Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 549–555
- Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP (2002) Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 94: 652–661
- Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A (2008) Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 556–562
- Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J (2003) Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 602–606
- Pellegrini I, Sarradon-Eck A, Ben Soussan P, Lacour AC, Largillier R, Tallet A, Tarpin C, Julian-Reynier C (2009) Women's perceptions and experience of adjuvant tamoxifen therapy account for their adherence: breast cancer patients' point of view. *Psychooncology* 19(5): 472–479
- Ruddy K, Mayer E, Partridge A (2009) Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 59: 56–66
- Thewes B, Meiser B, Duric VM, Stockler MR, Taylor A, Stuart-Harris R, Links M, Wilcken N, McLachlan SA, Phillips KA, Beith J, Boyle F, Friedlander ML (2005) What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile? *Lancet Oncol* 6: 581–588
- Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE (1993) Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 11: 1189–1197
- Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauser W, Ziller M, Wagner U, Hadji P (2009) Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 20: 431–436

Deuxième partie – Mesures de l’observance et de la persistance au tamoxifène et aux inhibiteurs de l’aromatase dans la littérature

Objectif

Notre objectif était de produire un résumé de l’ensemble des données de la littérature concernant l’observance et la persistance aux traitements antihormonaux, en identifiant les principales sources de variations des résultats publiés. En particulier, il s’agissait d’explorer la différence d’adhésion entre le tamoxifène et les IA.

Pour répondre à cet objectif, nous avons réalisé une méta-analyse à partir de l’ensemble des études retrouvées dans la littérature.

Sélection des articles

Les articles inclus dans l’analyse proviennent de la revue systématique qualitative réalisée par Murphy et coll. [27]. Cette revue a sélectionné 29 articles.

Les articles étaient sélectionnés par l’équipe de Murphy et coll. s’ils étaient rédigés en langue anglaise et publiés dans une revue à comité de lecture entre 1998 et 2012, s’il s’agissait des résultats principaux d’une étude, si l’étude incluait des femmes ayant développé un cancer du sein et ayant reçu un traitement adjuvant par hormonothérapie, et mesurait ou évaluait l’observance et/ou la persistance au traitement dans un contexte clinique.

Après avoir revu l’ensemble de ces articles, nous en avons exclus trois, deux qui ne rapportaient que des résultats groupés pour le tamoxifène et les IA [28, 29], et le troisième où le suivi des patientes était limité à une durée de 4 mois [30].

Données recueillies

Les mesures de l’observance et de la persistance, ainsi que le moment de la mesure dans le parcours thérapeutique du patient, ont été extraites des différentes études (figure 2).

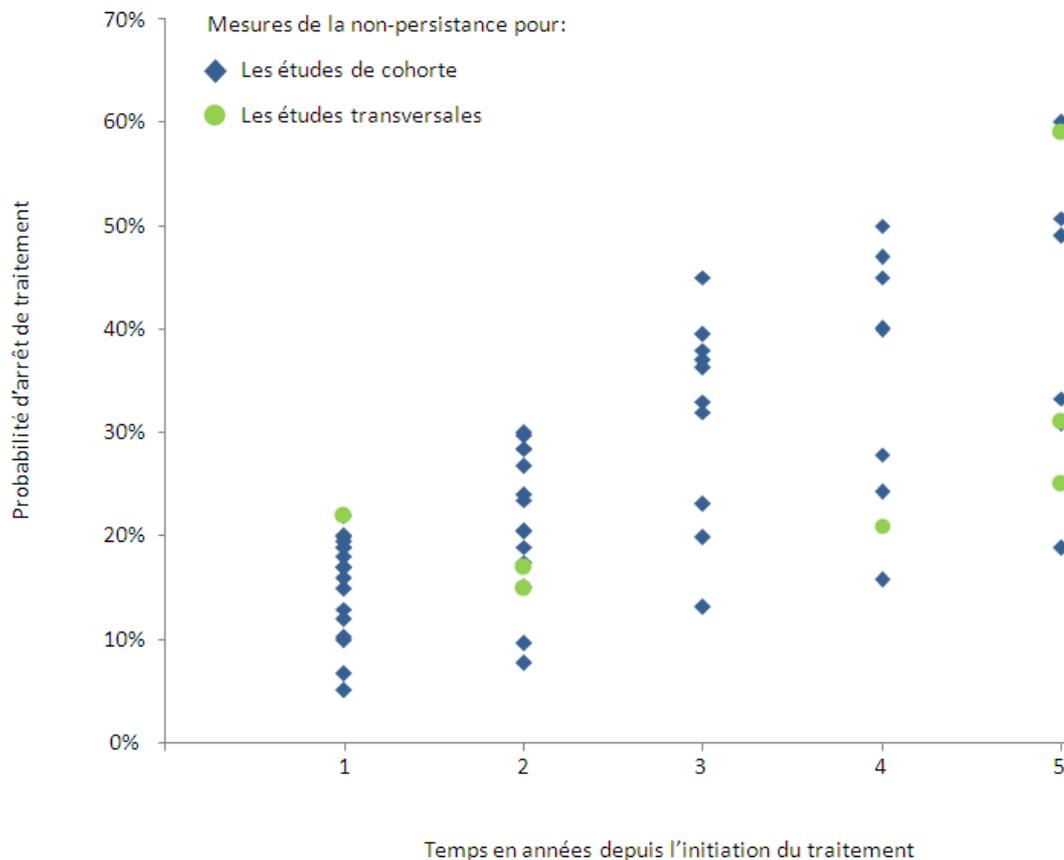


Figure 2 - Mesures de la persistance au tamoxifène et aux inhibiteurs de l'aromatase dans les 17 études sélectionnées pour l'analyse de méta-régression

Nous avons enregistré les sources de variations possibles des résultats. Les données suivantes ont été recueillies :

- le type d'étude, transversale ou longitudinale,
- la source de données, dossier médical, données rapportées par les participants eux-mêmes, base de données couvrant la population générale ou base de données couvrant une population spécifique,
- l'âge des patientes en classes,
- la mesure de l'arrêt de traitement, données rapportées par la patiente ou délai entre renouvellement de traitement
- le type d'analyse, prise en compte ou non de la structure longitudinale des données.

Parmi les études sélectionnées, 9 rapportaient des données à la fois sur l'observance et la persistance [16, 31-38], 9 sur l'observance uniquement [15, 39-46] et 8 sur la persistance uniquement [47-54].

Méthodes statistiques

La méta-régression a été réalisée à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes. Cependant, certaines difficultés propres à cette étude nous ont conduits à adapter les données, le modèle, et à vérifier la robustesse de ce dernier à l'aide de données simulées. Les difficultés rencontrées ont été les suivantes :

- Les probabilités d'arrêts de traitement anti-hormonal ne suivent pas une distribution normale ;
- Il est impossible dans cette étude d'accéder à des données individuelles, ce qui complique la prise en compte des données censurées, la distribution de celles-ci étant inconnue. Ceci complique le calcul de la variance intra-étude ;
- Les probabilités d'arrêts de traitement sont issues de 2 types d'études différentes, des études transversales, qui contribuent pour une seule mesure, et longitudinales, qui contribuent pour plusieurs mesures à différents moments du suivi.

Nous allons détailler comment nous avons pris en compte ces différentes difficultés :

- 1- Pour normaliser la distribution des probabilités de traitement, nous avons transformé les données à l'aide d'une transformation de type $\ln(-\ln)$. Cette transformation a été utilisée à la fois pour les méta-analyses de données agrégées des études transversales [55] et des études longitudinales [56]
- 2- La variance intra-étude de la probabilité transformée a été estimée par la méthode delta. [57, 58]. Cette méthode est un procédé pour dériver une distribution de probabilité approchée par une fonction d'un estimateur asymptotiquement normal. Mais cette estimation nécessite de connaître et donc d'estimer la variance initiale de la mesure. Pour les études transversales, on utilise l'estimateur de la variance d'une loi binomiale. Pour les études longitudinales, on utilise la formule de Greenwood estimant la variance de l'estimateur de Kaplan-Meier. La distribution des données censurées n'étant pas connue, nous avons simulé des données correspondant à différents scénarios faisant varier les données censurées de 10% à 75%. Les résultats des différentes simulations en fonction du

taux de censures, de la variance inter-étude et du taux d'arrêt sont présentés en annexe 2. Le biais induit par l'absence de prise en compte des censures est faible dans les scénarios correspondant aux situations proches de celles retrouvées dans la méta-analyse.

- 3- Il a été montré que l'absence de prise en compte de la corrélation de la variance intra-étude dans les méta-analyses de données longitudinales biaise les résultats de celle-ci [59]. Pour éviter ce biais, une matrice autorégressive hétérogène d'ordre 1 a été utilisée afin de prendre en compte cette corrélation et le nombre de mesures par étude.

L'ensemble de ces résultats a permis de conserver le modèle linéaire à effets mixtes après transformation des probabilités d'arrêt de traitement par la fonction $\ln(-\ln)$ en ignorant les données censurées de chacune des études.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du programme SAS 9.2 (SAS Institute Inc), procédure PROC MIXED, et du package metafor [60] dans le logiciel R (R Development Core Team <http://www.R-project.org>).

Principaux résultats

Globalement, l'observance de l'hormonothérapie varie de 79,6% (IC95% : 68,2 - 87,3) à 1 an, à 68,3% (IC95% : 52,4 - 79,9) à 5 ans.

De même, la non-persistance augmente de 13,6% (IC95% : 11,1 - 16,6) à 1 an, à 40,9% (IC95% : 34,5 - 47,9) à 5 ans.

Ces chiffres sont plus élevés pour le tamoxifène, atteignant 47,1% (IC95% : 41,1 - 53,5) à 5 ans, que pour les IA (31,3% ; IC95% : 25,9 - 37,5).

La variable « source de données » explique 27,1% de la variation observée entre les études mesurant de la persistance au tamoxifène et 68,1% de celles mesurant la persistance aux IA.

La synthèse des résultats est présentée sur la figure 3.

Ces résultats permettent de résumer les données de la littérature de façon synthétique et mettent en évidence l'importance de la source de données dans l'étude de l'observance et de la persistance.

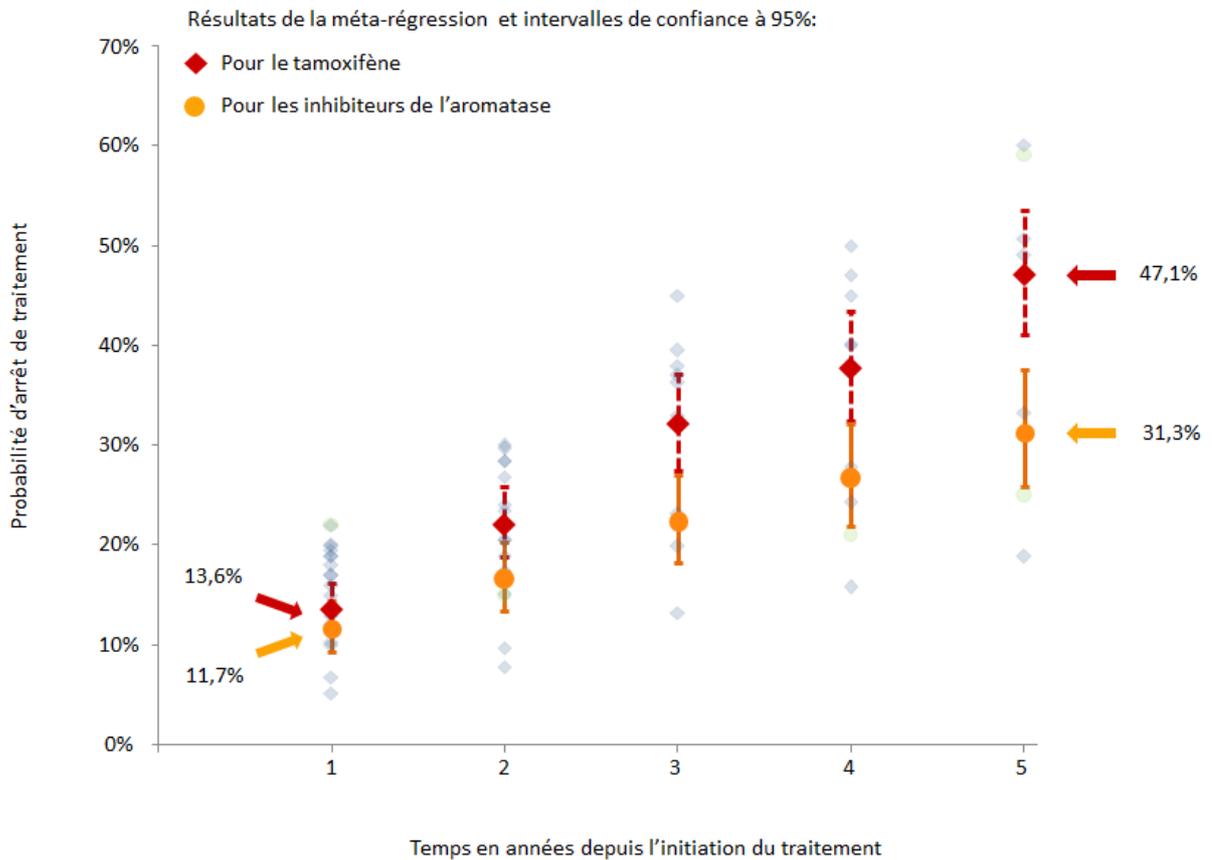


Figure 3 - Estimation de la non-persistance obtenue à partir des résultats du modèle de méta-régression. Les résultats sont stratifiés par année et type de traitement et ajustés pour la source de données.

Ce travail a été présenté sous forme d'une présentation orale de poster à la 29^{ème} International Conference on pharmacoepidemiology and therapeutic risk management (ISPE) à Montréal en août 2013. Il a donné lieu à la publication de l'article 4 de cette thèse. La partie méthodologique a été présentée à la 7^{ème} Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique à Paris en mai 2013.

Article 4

A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians.

Publié dans

Breast Cancer Research and Treatment

Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 325-328.

A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians

Laetitia Huiart · Cyril Ferdynus · Roch Giorgi

Received: 10 January 2013 / Accepted: 15 January 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

To the Editor,

A recent, systematic, qualitative, review by Murphy et al. [1] has provided a complete overview of the available data on persistence and adherence to hormonal therapy for breast cancer, as well as an extensive description of their determinants. This review demonstrates that treatment intakes are largely suboptimal. It also illustrates the heterogeneity of available studies, with treatment discontinuation rates ranging from 31 to 73 % over the treatment period. This wide range of values may limit the usefulness of raw data for clinicians. In order to provide measures clinicians might use effectively, we conducted a meta-regression analysis [2] that summarizes results on adherence and persistence to hormonal therapy, based on the data rigorously selected in the review by Murphy et al. This meta-regression analysis was conducted moreover to assess the different sources of variability in measurements of persistence.

We reviewed the 29 studies selected in the comprehensive review by Murphy et al. [1], and discounted three of these. We excluded two studies [3, 4] in which results were pooled for tamoxifen and aromatase inhibitor

(AI) treatment, and one [5] in which follow-up was limited to the first 4 months of treatment. We reviewed all 26 studies to record possible sources of heterogeneity in treatment adherence. These sources include: study type (cross-sectional or cohort study), data source (medical records, self-reported data, population-based database, specific health-coverage database), age of patients, measure of outcome (use of self-reported data or measures of refill gaps), and type of analysis (taking into account longitudinal data or not).

Persistence to hormonal therapy and level of adherence over a 5-year period were studied separately, using a mixed model for longitudinal meta-analytic data [6]. We used a log(-log) transformation of the measure of outcome to normalize its distribution [7]. Each study was weighed by the inverse variance of the transformed outcome [2, 6].

All statistical analyses were performed using the following software programs: SAS 9.2 (SAS Institute Inc.), including the SAS procedure PROC MIXED, and R (R Development Core Team <http://www.R-project.org>), including the package metafor [8].

Among the 26 selected studies, 9 (34.6 %) reported data on both adherence and persistence [9–17], 9 (34.6 %) reported data only on adherence [18–26], and 8 (30.8 %) on persistence alone [27–34]. The meta-regression model estimated adherence to range from 79.6 % (95 % CI: 68.2–87.3) at 1 year to 68.3 % (95 % CI: 52.4–79.9) at 5 years. These numbers varied from 79.2 % (95 % CI: 67.5–87.0) to 64.6 % (95 % CI: 47.8–77.2) for tamoxifen treatment, and from 80.1 % (95 % CI: 68.8–87.7) to 71.8 % (95 % CI: 56.2–82.6) for AI therapy. Overall, non-persistence to hormonal therapy ranges from 13.6 % (95 % CI: 11.1–16.6) at 1 year to 40.9 % (95 % CI: 34.5–47.9) at 5 years. Among the possible sources of heterogeneity tested, data source was the only source of variation in

L. Huiart (✉) · C. Ferdynus
Unité de Soutien Méthodologique, CHU La Réunion—CHFG,
Allées Topaze, 97400 Saint-Denis, France
e-mail: laetitia.huiart@mail.mcgill.ca

L. Huiart · R. Giorgi
INSERM, U912 (SESSTIM), Marseille, France

L. Huiart · R. Giorgi
Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France

R. Giorgi
Service de Santé Publique et d'Information Médicale, Hôpital de
la Timone, Assistance Publique—Hôpitaux de Marseille,
264 rue St Pierre, 13385 Marseille Cedex, France

Table 1 Non-persistence to tamoxifen and AI therapy estimated from a meta-regression model comprising data from 17 studies, stratified for time and treatment and adjusted for data source

Treatment discontinuation	Tamoxifen % (95 % CI)	AI % (95 % CI)
At 1 year	13.6 (11.4–16.2)	11.7 (9.4–14.4)
At 2 year	22.1 (18.8–25.9)	16.6 (13.4–20.3)
At 3 year	32.1 (27.5–37.2)	22.3 (18.2–27.1)
At 4 year	37.7 (32.5–43.4)	26.7 (21.9–32.2)
At 5 year	47.1 (41.1–53.5)	31.3 (25.9–37.5)

persistence. Table 1 shows results for non-persistence data, adjusted for data source, and illustrates that persistence is significantly poorer for tamoxifen than for AI therapy in the long term. In the final model, data source explained 27.2 % of the variations observed between studies in the measures of persistence to tamoxifen and 68.1 % in the measures of persistence to AI.

Our meta-regression analysis illustrates the importance of considering data source in the assessment of persistence and adherence, as it constitutes the major source of variation between studies. We provide summary estimates of persistence and adherence, based on the available studies found in the review by Murphy et al. [1] and taking into account source of variation. These 5-year estimates, along with the comprehensive work of Murphy et al. on which they are based, can offer clinicians information that will help them monitor patients' treatment.

Acknowledgments We are indebted to Arianne Dorval for proof-reading the English manuscript.

Conflict of interest None.

References

- Murphy CC et al (2012) Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 134(2):459–478
- van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T (2002) Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med* 21(4):589–624
- Guth U et al (2008) Target and reality of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with invasive breast cancer. *Br J Cancer* 99(3):428–433
- Guth U et al (2011) Drug switch because of treatment-related adverse side effects in endocrine adjuvant breast cancer therapy: How often and how often does it work? *Breast Cancer Res Treat* 129(3):799–807
- Rae JM et al (2009) Cytochrome P450 2D6 activity predicts discontinuation of tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Pharmacogenomics J* 9(4):258–264
- Ishak KJ et al (2007) Meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Trials* 4(5):525–539
- Klein JP et al (2007) Analyzing survival curves at a fixed point in time. *Stat Med* 26(24):4505–4519
- Viechtbauer W (2010) Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 36(3):1–48
- McCowan C et al (2008) Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 99(11):1763–1768
- Partridge AH et al (2008) Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 26(4):556–562
- Kimmick G et al (2009) Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol* 27(21):3445–3451
- Hershman DL et al (2010) Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 28(27):4120–4128
- Neugut AI et al (2011) Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 29(18):2534–2542
- Nekhlyudov L et al (2011) Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 130(2):681–689
- Huiart L, Dell'Aniello S, Suissa S (2011) Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer. *Br J Cancer* 104(10):1558–1563
- Huiart L et al (2012) Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer* 48(13):1939–1946
- Weaver KE, Camacho F, Hwang W, Anderson R, Kimmick G (2012) Adherence to adjuvant hormonal therapy and its relationship to breast cancer recurrence and survival among low-income women. *Am J Clin Oncol*. doi:10.1097/coc.0b013e3182436ec1
- Partridge AH et al (2003) Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21(4):602–606
- Grunfeld EA et al (2005) Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Educ Couns* 59(1):97–102
- Ma AM et al (2008) Noncompliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. *Am J Surg* 196(4):500–504
- Dezentje VO, van Blijderveen NJC, Gelderblom H, Putter H, van Herk-Sukel MPP, Casparie MK, Egberts ACG, Nortier JWR, Guchelaar H (2009) Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 28(14):2423–2429
- Ziller V et al (2009) Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 20(3):431–436
- Sedjo RL, Devine S (2011) Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 125(1):191–200
- Riley GF, Warren JL, Harlan LC, Blackwell SA (2011) Endocrine therapy use among elderly hormone receptor-positive breast cancer patients enrolled in Medicare Part D. *Medicare Medicaid Res Rev* 1(4):E1–E21. doi:10.5600/mmrr.001.04.a04
- Thompson AM et al (2011) Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 125(1):279–287
- Wigertz A et al (2012) Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 133(1):367–373

27. Demissie S, Silliman RA, Lash TL (2001) Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. *J Clin Oncol* 19(2):322–328
28. Fink AK et al (2004) Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 22(16):3309–3315
29. Lash TL et al (2006) Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat* 99(2):215–220
30. Kahn KL et al (2007) Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care* 45(5):431–439
31. Owusu C et al (2008) Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 26(4):549–555
32. Schwartzberg LS et al (2009) Initial treatment and changes in adjuvant endocrine therapy for early stage breast cancer. *Breast* 18(2):78–83
33. van Herk-Sukel MP et al (2010) Half of breast cancer patients discontinue tamoxifen and any endocrine treatment before the end of the recommended treatment period of 5 years: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 122(3):843–851
34. Dittmer C et al (2011) Compliance to adjuvant therapy in breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 32(3):280–282

CHAPITRE 3 – Déterminants de la persistance à l'hormonothérapie

Ce chapitre traite des déterminants de la persistance à l'hormonothérapie dans deux études combinant différentes sources de données : l'étude des déterminants de la persistance au traitement dans une cohorte de femmes jeunes et dans une cohorte de femmes âgées.

Première partie – L'adhésion à l'hormonothérapie et ses déterminants chez les femmes jeunes ayant développé un cancer du sein

Objectif

L'objectif de cette étude était tout d'abord de confirmer la faible persistance au tamoxifène précédemment retrouvée dans la GPRD chez les femmes jeunes, puis d'identifier les déterminants de la persistance dans une cohorte de femmes jeunes ayant développé un cancer du sein à moins de 40 ans.

Source des données : Les bases régionales des principaux régimes de l'Assurance Maladie

- Les données de différents régimes de l'Assurance Maladie (AM) ont constitué la principale source pour identifier des femmes éligibles à la cohorte ELIPSE 40 en région PACA et Corse. Les participantes ont pu être sélectionnées à partir du Régime Général, de la Mutualité Sociale Agricole, du Régime des Indépendants et de la Caisse Militaire de Sécurité Sociale. L'ensemble de ces régimes couvre plus de 98% de la population. L'identification des nouveaux cas de cancer du sein était possible à partir des déclarations de mise en Affection de Longue Durée (ALD) pour cancer du sein. Les déclarations d'ALD

permettent aux patientes de bénéficier d'une exonération des couts liés aux traitements du cancer. La déclaration d'ALD est donc fortement incitative. Les données des caisses régionales ont été utilisées, car elles ne sont pas anonymes à cet échelon. Le consentement des participantes peut donc être sollicité. Ces bases de données correspondent à des bases médico-administratives ayant principalement pour objectif la gestion des remboursements de consommations de soins. Les données de consommations médicales, et notamment des traitements correspondant aux délivrances de médicaments en pharmacie, sont extractibles à partir des données des différents régimes. Le tamoxifène est une molécule disponible uniquement en pharmacie et délivrée sur ordonnance. Les bases de données de l'AM ont été décrite par Martin-Latry et coll. [61].

Définition de la cohorte

La cohorte ELIPPSE 40, Etude Longitudinale sur l'Impact Psychosocial des Pathologies du Sein chez les femmes de moins de 40 ans, a été constituée entre septembre 2005 et 2010. L'objectif de cette cohorte était d'étudier l'impact du cancer sur la qualité de vie et la survie des patientes. Les femmes éligibles comprenaient toutes les femmes entre 18 et 40 ans, avec un diagnostic de cancer du sein primitif histologiquement prouvé. Les femmes étaient exclues si elles présentaient un antécédent de cancer du sein, des troubles cognitifs sévères, des troubles psychiatriques aigus, une surdité, ou si elles étaient dans l'incapacité de répondre à un questionnaire pour une autre raison.

Recueil de données

Toutes les femmes éligibles pour cette cohorte ont reçu une lettre expliquant les objectifs et les modalités de déroulement de l'étude ainsi qu'un formulaire de consentement concernant leur participation. Les femmes ayant renvoyé leur consentement ont secondairement reçu à domicile un court auto-questionnaire comportant des questions sur des caractéristiques sociodémographiques et sur les circonstances du diagnostic de leur cancer. Dix mois après le diagnostic une enquête plus complète était proposée par téléphone (Annexe 3). Il comprenait le recueil des données sociodémographiques, les traitements reçus, la vie de famille, le recours au service médicaux et sociaux. Elle enregistr it également l'observance déclarée au traitement, les oublis et les arrêts volontaires de traitement. Un questionnaire de qualité de vie et un

questionnaire de dépression étaient également renseignés. Après le questionnaire à 10 mois du diagnostic, des questionnaires de suivi étaient remplis à 16 mois, 28 mois et 48 mois.

Un premier questionnaire médical était envoyé au médecin ayant pris en charge le cancer de la patiente. Les principales variables recueillies comprenaient les caractéristiques anatomopathologiques du cancer, les types de traitements utilisés, les antécédents médicaux et comorbidités. Le médecin recevait par la suite de courts questionnaires médicaux de suivi à remplir à la même fréquence que ceux des patientes.

Les informations sur les traitements antihormonaux disponibles dans les bases de l'AM comprenaient le nom du traitement, la date de la délivrance, la quantité délivrée. Les données concernant les médicaments psychotropes ont également été collectées.

Définition des mesures d'observance et de persistance

Le Medication Possession Ratio (MPR), décrit dans la section précédente, a été calculé pour mesurer l'observance. Le nombre de boîtes de traitement délivrés ainsi que la quantité de comprimés contenus dans chaque boîte étaient renseignés dans la base de l'AM, permettant de calculer la durée de traitement. L'arrêt du traitement a été défini comme la première interruption supérieure à 3 mois. Une analyse de sensibilité a ensuite été réalisée pour des durées d'interruption variant de 2 à 6 mois.

Cette étude a reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Méthodes statistiques

L'analyse a été restreinte aux femmes ayant reçu au moins une délivrance de tamoxifène.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de proportions. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type.

La probabilité d'arrêt de traitement a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier afin de prendre en compte les données censurées. Le suivi des patientes a été censuré au premier des événements suivants : à la date de décès, de récurrence du cancer, d'une atteinte contralatérale, d'un changement d'hormonothérapie ou au 1^{er} juillet 2011. Les résultats sont exprimés en probabilités cumulées d'arrêt de traitement associées à leur intervalle de confiance à 95%

(IC95%). Les probabilités d'arrêt de traitement des différents sous-groupes ont été comparées par le test du log-rank.

Une analyse multivariée a été réalisée pour identifier les prédicteurs indépendants des arrêts de traitement à l'aide d'un modèle de Cox. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée en comparant graphiquement les courbes $\ln(-\ln(S(t)))$ de chacun des facteurs. Les variables associées à l'arrêt du traitement dans l'analyse univariée avec un $p < 0,2$ ont été incluses dans le modèle multivarié. Dans le modèle final, seules les variables associées à l'arrêt de traitement avec un $p < 0,1$ ont été conservées.

Toutes les hypothèses ont été testées de façon bilatérale au seuil α de 5%. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel STATA version 9.0 (STATA Corp, College Station, TX).

Principaux résultats

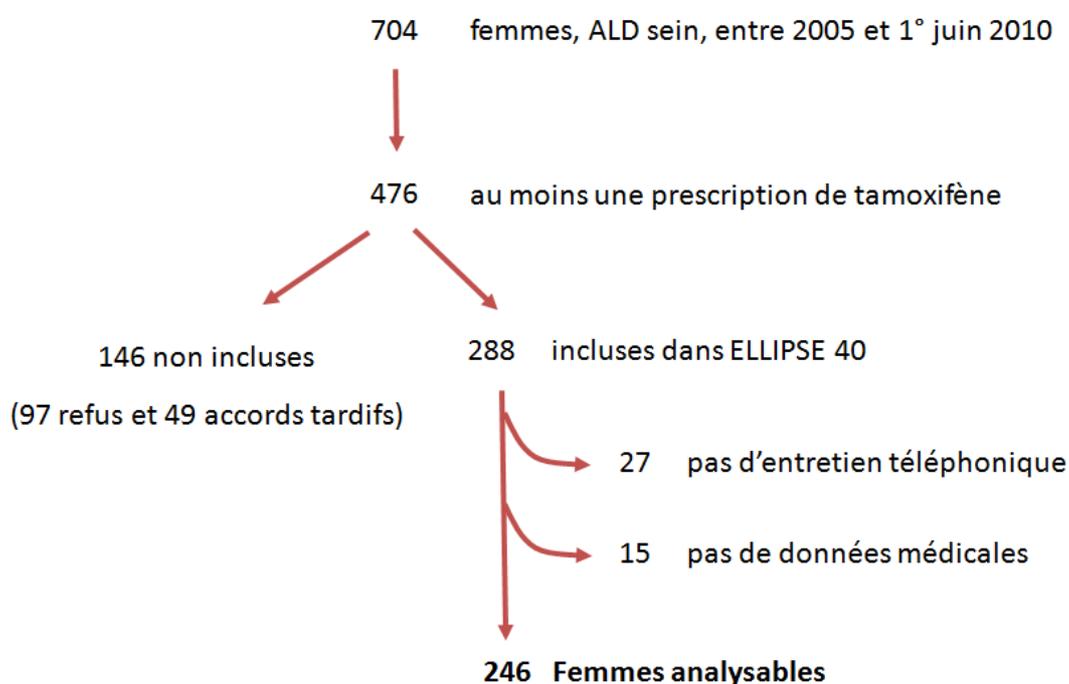


Figure 4 - Sélection de la cohorte Ellipse 40 à partir des données l'Assurance Maladie

Au total, 246 femmes ont été incluses dans l'analyse. La procédure de sélection des participantes est décrite sur la figure 4. Elles ont été suivies pendant une durée médiane de 2 ans (intervalle inter-quartile : 1 - 3.3 ans). Pendant leur suivi, 27 femmes (11%) ont changé de traitement pour un IA, 7 ont récidivé et 3 sont décédées. L'âge moyen à l'entrée dans la cohorte était de 36,9 ans (écart-type=3,4). A 10 mois du diagnostic, 14,2% déclaraient lors de l'entretien téléphonique qu'elles n'avaient volontairement ou involontairement pas pris leur traitement au moins une fois.

Parmi les femmes répondant aux critères d'inclusion et présentant une tumeur RH+, 16 (6,1%) ne sont jamais allées chercher leur traitement. Pour les autres, les probabilités d'arrêt de traitement augmentaient au cours du temps, 17,0% (IC95% : 12,7 - 22,4) à 1 an, 29,7% (IC95% : 24,1-36,4) à 2 ans et 39,5% (IC95% : 32,9 - 47,0) à 3 ans. Le risque instantané d'arrêt augmentait de façon brutale lors de la première année de traitement et de façon plus modérée la seconde.

Dans le modèle de Cox, les facteurs prédictifs d'un arrêt de traitement étaient :

- un faible soutien social (HR=2,1 (IC95% :1,2 - 3,4) ; p=0,006)
- la déclaration précoce de non-prise de traitement par la patiente ((HR=2,2 (IC95% :1,3 - 3,7) ; p=0,002).

L'analyse de sensibilité, faisant varier la fenêtre tolérée de temps sans traitement de 2 à 6 mois, illustre la variation des taux d'arrêt de traitement. Ainsi à 2 ans, la probabilité d'arrêt de traitement est de 23% (IC95% : 17 - 28) avec une fenêtre de 2 mois, et de 34% (IC95% : 27 - 40) avec une fenêtre de 6 mois.

Parmi les femmes ayant arrêté leur traitement pendant une durée de plus de 3 mois, 67,8% ont arrêté définitivement leur traitement, 8,9% ont reçu dans la suite de leur suivi 1 ou 2 prescriptions et 23,3% ont repris leur traitement.

Cette étude a permis de confirmer la faible observance au tamoxifène précédemment observées dans la cohorte de femmes constituée à partir de la GPRD et d'identifier des déterminants pouvant avoir une importance pour les actions visant à améliorer l'adhésion au traitement.

Ce travail a fait l'objet d'une communication sous forme de poster à la 5^{ème} Conférence Francophone d'Épidémiologie Clinique à Marseille en mai 2011 et à la publication de l'article 5 de cette thèse

Article 5

Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed?

Publié dans

European Journal of Cancer

Huiart L, Bounnik AD, Rey D, Tarpin C, Cluze C, Bendiane MK, Viens P, Giorgi R. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? Eur J Cancer 2012; 48: 1939-1946.



Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed?

Laetitia Huiart^{a,b,c,*}, Anne-Déborah Bouhnik^{b,c}, Dominique Rey^{b,c,d}, Carole Tarpin^e,
Camille Cluze^{b,c,d}, Marc Karim Bendiane^{b,c,d}, Patrice Viens^{e,f}, Roch Giorgi^{g,h}

^a Department of Cancer Genetics, Prevention and Screening, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

^b INSERM, U912 (SE4S), Marseille, France

^c Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France

^d ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, Marseille, France

^e Medical Oncology Department, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

^f Université Aix Marseille, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, INSERM U891, Marseille, France

^g Laboratoire d'Enseignement et de Recherche sur le Traitement de l'Information Médicale, EA 3283, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France

^h Service de Santé Publique et d'Information Médicale, Hôpital de la Timone, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, 264 rue St Pierre, 13385 Marseille Cedex, France

Available online 29 March 2012

KEYWORDS

Compliance
Persistence
Pharmacoepidemiology
Breast cancer
Tamoxifen
Cohort
Adjuvant treatment

Abstract Background: Tamoxifen is the main recommended adjuvant hormonal treatment for premenopausal women with hormone-responsive early breast cancer. Little data is available on compliance and persistence to tamoxifen intake in younger women.

Methods: Using the French National Health Insurance System database, we constituted a cohort of 288 women who were diagnosed with breast cancer and received at least one supply of tamoxifen for breast cancer between September 2005 and July 2011. Medical records and mailed questionnaires provided complementary sources of data. Time to treatment discontinuation and associated predictors were studied using techniques for censored data.

Results: Among women who received a prescription of tamoxifen, 6.1% (16) did not fill any prescription. After 2 years of tamoxifen intake, 29.7% (95% confidence interval (CI) 24.1–36.4) had discontinued their treatment; after 3 years this percentage increased to 39.5% (95% CI 32.9–47.0). The risk of treatment discontinuation rose sharply during the 1st year of treatment and remained approximately constant in the second year. After multivariate adjustment, tamoxifen discontinuation increased significantly with low social support (Hazard Ratio (HR) = 2.1; 95% CI 1.2–3.4), and self-reporting of non-compliance behaviour (HR = 2.2; 95% CI 1.3–3.7).

* Corresponding author at: Département d'oncogénétique, Prévention, Dépistage, Institut Paoli-Calmettes, 232 Bd Saint-Marguerite, 13009 Marseille, France. Tel.: +33 4 91 22 38 36; fax: +33 4 91 22 38 57.

E-mail address: huiartl@marseille.fnclcc.fr (L. Huiart).

Conclusion: The consequences of high treatment discontinuation rates in younger women with long potential life expectancy may be significant. There is an urgent need to acknowledge and tackle compliance issues in the field of oncology, unless we are willing to accept inefficient prescriptions of efficacious drugs.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Oral adjuvant hormonal therapy in hormone-responsive early breast cancer (BC) reduces the risk of recurrence and increases survival rates.¹ In the last 20 years, 5-year tamoxifen treatment was the standard therapy for all women diagnosed with hormone-responsive BC, and it remains to date the main therapeutic option for premenopausal women. In previous observational studies, discontinuation rates of tamoxifen intake ranged from 17% after 2 years to 50% after 5 years,^{2–11} depending on the methodology used. These high rates of early discontinuation are of particular concern given that a 1- or 2-year treatment is less effective than a full 5-year one.¹² Early discontinuation is therefore likely to result in significantly worse outcomes for BC patients.

Studies on compliance and persistence to tamoxifen intake have mainly focused on older women, and hence excluded premenopausal women. However, younger women constitute a specific subgroup of BC patients. First, BC prognosis in younger women is more severe than in older women.^{13,14} Second, younger women face specific consequences of systemic treatment, including menopausal symptoms, sexual dysfunction, fertility issues, or the need to delay pregnancy.^{15,16} Third, they suffer from higher psychosocial distress and lower quality of life after BC as compared to older women.^{17,18} Thus particular attention should be paid to ‘real life’ tamoxifen intake among this subgroup of patients, as it is an important component of BC treatment.¹

Our objective was to describe discontinuation and non-compliance with tamoxifen treatment in a population-based cohort of women who developed primary BC before the age of 40.

2. Methods

2.1. Data sources

The French National Health Insurance System (NHIS) constituted the primary data source for patient selection. Since the NHIS provides universal health coverage, i.e. covers 98% of the French population, the database is population-based, i.e. all segments of the population are represented. The study area covered two administrative regions (PACA, Corsica regions) comprising approximately 5 million inhabitants.

BC patients are reported to the NHIS by their physician to receive all treatment free of charge. This

database of all BC patients can be linked to the medical consumption database thanks to a unique identifier which is allocated to every adult individual. In France, drugs are only available in pharmacy, and a medical prescription is required to obtain tamoxifen treatment. All reimbursement claims are submitted to the NHIS via a single electronic system when prescriptions are filled in pharmacy. The database contains information on drug characteristics, including name, dosage, and number of pills.

The NHIS databases have been extensively used for research purposes and described in detail elsewhere.¹⁹

2.2. Study population

The ELIPPSE40 cohort (Longitudinal Study on Psychosocial Impact of Breast Diseases among women under 40) was constituted in September 2005 in order to document the impact of BC on women’s quality of life and survival. ELIPPSE40 is an ongoing cohort that comprised 472 women in July 2010. Eligible participants were *all* women aged 18–40 with a biopsy-proven diagnosis of primary BC included in the NHIS database between 2005 and 2010. Women were excluded if they had a previous history of BC, serious cognitive problems, deafness, acute psychiatric disease, or if they were unable to answer a questionnaire. The study was approved by the French National Committee on Information Technology and Individual Liberties (CNIL).

We restricted the analysis to all cohort members who received at least one supply of tamoxifen for BC, as registered in the NHIS medication database.

2.3. Data collection

2.3.1. Patient data

All eligible women registered in the NHIS database were sent an explanatory letter about the survey. Women who agreed to participate in the ELIPPSE40 cohort were then sent by mail a short self-administered questionnaire which included questions on patient characteristics and the circumstances of diagnosis. Ten months after diagnosis, data on their socio-demographic characteristics, treatment, family life, and use of social and medical services, self-report of non-compliance were collected using computer-assisted telephone interviews. Women’s perceptions of their quality of life (QOL) were collected using the WHOQOL-BREF questionnaire,^{20,21} Depression was measured using the French version of

the Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D).²²

Women were asked about the number of persons who brought them comfort in the preceding months, among family members, friends, colleagues and health care professionals. In the same way, participants were asked about the numbers of persons who brought them material support. Women were considered to have low social support if they reported a total number of persons having brought them comfort below the first quartile value of the sample (i.e. less than six people). A low material support was estimated using the first tercile value in the sample as threshold (i.e. zero versus at least one person).

2.3.2. Medical record

In parallel with each patient interview, a first medical questionnaire was sent to the patient's physician who was in charge of cancer treatment. This questionnaire covered the patient's medical history, concurrent diseases, pathological assessment of BC and information on treatment. Subsequent medical questionnaires were sent to obtain follow-up information.

2.4. Definition of medication compliance and persistence measures

Compliance was defined as the number of days covered by medication divided by the number of days between cohort entry and end of the last tamoxifen prescription. This proportion corresponds to the Medication Possession Ratio (MPR).^{23,24} For each woman, the number of days covered by medication was calculated from the number of tablets prescribed combined with dosage instructions. Durations of overlapping prescriptions were added. Women whose MPR was less than 80% were considered non-compliant.^{25–28}

We defined non-persistence to treatment as the first treatment discontinuation lasting longer than 3 months. A sensitivity analysis was conducted on treatment discontinuation ranging from 2 to 6 months.

2.5. Statistical analysis

The analysis was conducted with women included in the ELIPPSE40 cohort who received at least one prescription of tamoxifen. Cohort entry was the date of first tamoxifen prescription. Women's follow-up was censored upon death, contralateral BC, or recurrence, upon switching to a different anti-hormonal treatment, or on 1st July 2011, whichever came first. Descriptive statistics were computed for continuous data and categorical data. Time to treatment discontinuation was calculated using Kaplan–Meier estimates to account for censored data. Different sub-groups were compared using the log-rank test.

A multivariate analysis was conducted to identify independent predictors of discontinuation using a Cox proportional hazards model. The proportional hazards assumption was checked by examining the log-minus-log survival plot drawn up for each cofactor. Variables with a p -value <0.20 in the univariate analysis were included in the initial multivariate model. Only variables still significantly associated with tamoxifen intake discontinuation with a p -value <0.10 were kept in the final model. All statistical analyses were performed using the STATA version 9.0 software programme (STATA Corp, College Station, TX).

3. Results

3.1. Population characteristics

From September 2005 to July 2011, 704 women with BC under 40 were identified in the NHIS database. One prescription of tamoxifen was filled at least once by 476 women. Among the latter, 25 (5.3%) were found non-eligible mostly because of the presence of metastases at diagnosis, 97 (20.4%) did not agree to participate, 17 (3.6%) had an incorrect mail address, 49 (10.3%) agreed too late to participate to enable data collection according to study protocol. Therefore, 288 (60.5%) were included in our cohort. However, 27 did not complete the first telephone interview, and 15 had no medical data available. Our analysis of the factors associated with tamoxifen discontinuation was therefore conducted among the remaining 246 women. The 42 women excluded from the analysis did not present any difference in terms of duration of tamoxifen treatment ($p = 0.181$ using the log-rank test).

The 246 women included in the analysis were followed for a median period of 2.00 years (Inter-Quartile-Range = 1.00–3.33 years). Among these, 27 (11.0%) switched to aromatase inhibitors during follow-up, seven had BC recurrence and three died. Patients' socio-demographic, medical and psychological characteristics are described in Table 1. At the time of diagnosis, the women's mean age was 36.9 years (SD = 3.4). With respect to medical history, 18 women had severe co-morbidities (such as asthma, diabetes, cardiac troubles, HIV infection and/or Hodgkin's disease). Stage 1 BC was diagnosed in 33.3% of women, stage 2 in 50.0%, and stage 3 in 15.5%. No initial stage was available in medical records for 3 women, as information on tumor size was lacking. Ten months after diagnosis, 14.2% of women reported non-compliance behaviour in the preceding month in telephone interviews.

3.2. Non-persistence and compliance to tamoxifen intake

Among women fulfilling inclusion criteria, 6.1% (16) did not fill any prescription.

Table 1
Population characteristics and factors associated with tamoxifen discontinuation in the ELIPPSE40 cohort – $n = 246$.

		n (%)	Crude RR ^a (95% confidence interval)	p -value
<i>Socio-demographic characteristics at diagnosis</i>				
Age	$n = 246$			
≤ 35		58 (23.6)	1	
36–38		88 (35.8)	1.4 (0.8–2.5)	0.188
> 38		100 (40.6)	1.2 (0.7–2.1)	0.590
Employed	$n = 246$			
No		48 (19.5)	1.4 (0.9–2.3)	0.171
Yes		198 (80.5)	1	
In a relationship	$n = 243$			
No		35 (14.4)	1	
Yes		208 (85.6)	1.2 (0.7–2.1)	0.482
Level of education	$n = 245$			
Less than high school certificate		82 (33.5)	1	
High school certificate or higher		163 (66.5)	1.0 (0.6–1.5)	0.990
Children	$n = 246$			
None		43 (17.5)	1	
One or more		203 (82.5)	1.4 (0.8–2.5)	0.220
<i>Medical and treatment-related characteristics</i>				
Charlson co-morbidity index	$n = 246$			
≤ 2		228 (92.7)	1	
3–11		18 (7.3)	1.7 (0.8–3.3)	0.151
Breast surgery	$n = 246$			
Tumorectomy		160 (65.0)	1	
Mastectomy		86 (35.0)	0.9 (0.6–1.4)	0.663
Chemotherapy	$n = 243$			
No		36 (14.8)	1	
Adjuvant		162 (66.7)	0.7 (0.4–1.1)	0.134
Neo-adjuvant		45 (18.5)	0.9 (0.5–1.8)	0.805
Radiotherapy	$n = 246$			
No		19 (7.7)	1	0.216
Yes		227 (92.3)	0.6 (0.3–1.3)	
GnRH	$n = 246$			
No		173 (70.3)	1	
Yes		73 (29.7)	1.2 (0.8–1.9)	0.430
Clinical stage	$n = 246$			
Stage I		82 (33.3)	1	
Stage II/III		161 (65.5)	1.1 (0.7–1.8)	0.530
Unspecified		3 (1.2)	–	–
<i>Psychosocial characteristics at 10 months</i>				
CES-D score ≥ 23	$n = 246$			
No		197 (80.1)	1	
Yes		49 (19.9)	0.8 (0.5–1.5)	0.535
Physical QOL	$n = 246$	66.6 (20.8)	0.99 (0.98–1.00)	0.173
Psychological QOL	$n = 246$	66.8 (17.9)	1.00 (0.99–1.01)	0.887
Social relationships QOL	$n = 245$	73.0 (19.3)	1.00 (0.99–1.01)	0.533
Cognitive impairment	$n = 246$			
No		150 (61.0)	1	
Yes		96 (39.0)	1.5 (1.0–2.2)	0.073
Self-reported non-adherence	$n = 246$			
No		211 (85.8)	1	
Yes (at least three pills)		35 (14.2)	2.3 (1.4–3.9)	0.001
Received psychological support since diagnosis	$n = 246$			
No		124 (50.4)	1	
Yes		122 (49.6)	1.0 (0.7–1.5)	0.898
Low social support	$n = 246$			
No		206 (83.7)	1	
Yes		40 (16.3)	2.2 (1.3–3.6)	0.003
Low material support	$n = 246$			
No		172 (69.9)	1	
Yes		74 (30.1)	1.6 (1.1–2.4)	0.035

^a RR – relative risk estimated by the Hazard Ratio calculated.

After 1 year of tamoxifen intake, 17.0% [95% CI 12.7–22.4] had discontinued their treatment; after 2 years, this percentage increased to 29.7% [95% CI 24.1–36.4] and to 39.5% [95% CI 32.9–47.0] after 3 years (Fig. 1). The risk of treatment discontinuation rose sharply during the 1st year of treatment and moderately during the second year (Fig. 2). Among continuous users, 93.9% ($n = 231$) were found to be compliant during the first year as their MPR was larger or equal to 80% (Table 2).

After multivariate adjustment, tamoxifen discontinuation increased significantly with low social support ($p = 0.006$), and self-reporting of non-compliance behaviour 10 months after diagnosis ($p < 0.001$) (Table 3).

3.3. Sensitivity analysis

We conducted a sensitivity analysis using different definitions of treatment discontinuation. Treatment discontinuation was defined as a treatment gap of 2, 3, 4 or 6 months. Rates of treatment discontinuation calculated on the basis of these different treatment gaps are presented in Fig. 3. After 2 years of tamoxifen intake, this rate ranged from 23% (95% CI = [17–28]) for a 6-month gap (less restrictive definition of the outcome) to 34% (95% CI = [27–40]) for a 2-month gap (most restrictive definition of the outcome). Rates calculated for gaps of 3 and 4 months showed little difference: 34% (95% CI = [27–40]) versus 27% (95% CI = [20–32]). In the multivariate analysis, independent factors associated with treatment discontinuation were similar for treatment discontinuation of 3 or 4 months (data not shown). Among women who discontinued treatment for more than 3 months, 67.8% stopped tamoxifen treatment entirely, 8.9% received 1 or 2 refill prescriptions

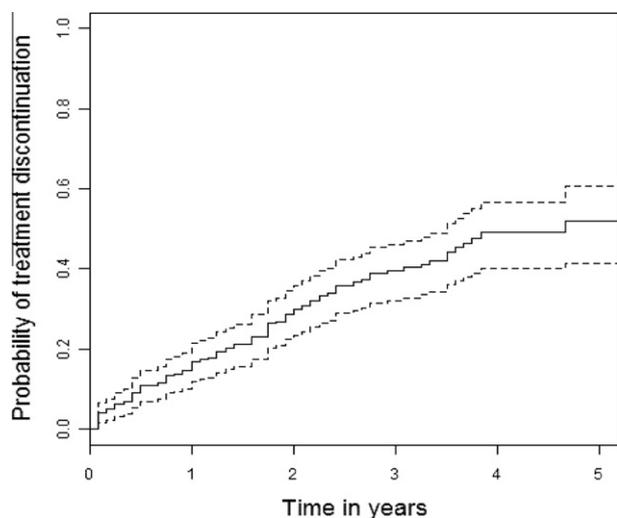


Fig. 1. Cumulative probability curves for treatment discontinuation with 95% confidence interval (dotted lines) – medication gap longer than 3 months.

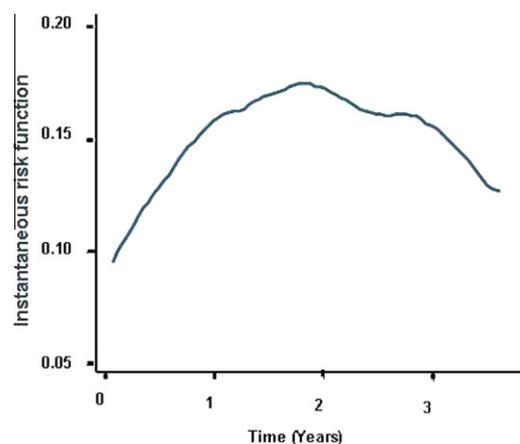


Fig. 2. Instantaneous risk of tamoxifen intake discontinuation – medication gap longer than 3 months.

after this treatment gap, and 23.3% restarted their treatment.

4. Discussion

Tamoxifen treatment was prematurely discontinued among a large proportion of the women under study. Women with low social support and early self-reporting of non-compliance behaviour were more likely to discontinue treatment.

Younger age was found in previous observational studies to be a factor associated with lower rates of compliance. Our results are consistent with these studies, which found that 32–50% of women had discontinued their treatment after 4–5 years.^{3,6,11} Kahn et al.,⁷ who relied on self-reported data, found much higher rates of compliance. However, in the aforementioned studies, younger age was mostly studied as a risk factor and no specific analysis of compliance rates has been provided for the group of younger patients. Only Hershman et al.¹¹ reported treatment discontinuation rates for women younger than 40. We previously conducted a population-based study among women under 40 and found that half of these women had discontinued their tamoxifen treatment before 5 years.²⁹ However, we only had access to prescriptions issued by physicians. These data are likely to overestimate compliance and are less precise than prescription refill data.

Most previous studies focused on personal characteristics, such as beliefs concerning treatment, perceived side-effects, and severity of disease. Little research that takes into consideration patients' surroundings has been conducted. The fact that we found low social support to be associated with lower compliance highlights the need to include data on patients' psycho-social environment in future studies so as to develop better predictors of compliance. In effect, interventions to increase compliance should target patients who are particularly fragile, either because of personal medical characteristics or because of insufficient social support. Moreover, specific

Table 2
Treatment coverage according to duration of treatment.

Time period	Entire follow-up	1st year	2nd year ^a
<i>n</i>	246	246	181
Mean (SD)	90.8 (14.2)	95.3 (8.9)	92.4 (12.6)
≥80% of days covered <i>n</i> (%)	208 (84.6)	231 (93.9)	159 (87.8)

^a Calculated among women who received more than 1 year of treatment.

Table 3
Independent factors associated with tamoxifen intake discontinuation in a multivariate analysis – *n* = 246.

	<i>n</i> (%)	Adjusted Hazard Ratio ^a (95% confidence interval)	<i>p</i> -value
Report of non-adherence at 10 months			
No	211 (85.8)		
Yes (at least three pills)	35 (14.2)	2.2 (1.3–3.7)	0.002
Low social support			
No	206 (83.7)		
Yes	40 (16.3)	2.1 (1.2–3.4)	0.006

^a Hazard Ratio – calculated in a Cox proportional hazards model.

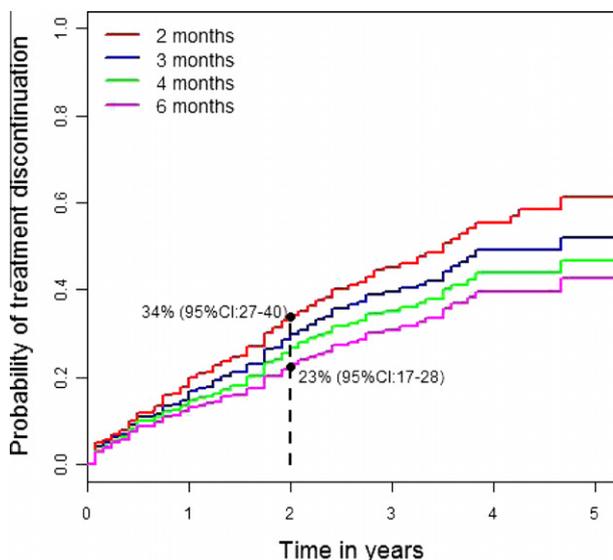


Fig. 3. Cumulative probability curves for treatment discontinuation according to treatment gaps (ranging from 2 to 6 months).

attention should be paid to patients who admit to having forgotten their treatment early on. This type of information should be collected systematically, and this, not to measure compliance, as self-reporting overestimates compliance,³⁰ but to detect patients at risk of discontinuing treatment.

Our study showed that treatment discontinuation may occur over the entire follow-up period. It increased during the first 2 years and remained high thereafter. It

has been previously reported for tamoxifen,⁴ or other treatments in other pathologies,³⁰ that the majority of treatment discontinuations occurred shortly after treatment initiation. The pattern of treatment discontinuation we observed should be taken into account when designing interventions to increase tamoxifen compliance. Our results show that such interventions are needed throughout the entire duration of treatment. As most of the studied interventions to promote compliance in chronic diseases focused on treatment initiation,³¹ they are likely to be ineffective for tamoxifen.

The high rates of non-persistence we observed contrast with the results found in Thewes et al.³² Providing standardised information to patients who had at least 3 months of experience with tamoxifen treatment, the latter study showed that modest gains in survival were sufficient for BC affected women under 40 to find a 5-year tamoxifen treatment to be worthwhile. These gains varied according to women's experience of side-effects. The article underlines the need for the clinicians to provide clear information on benefits and arms for the best shared-decision making. The finding that younger BC survivors were willing to take endocrine therapy is reassuring. It leads us to believe that intervention to help shared-decision making on hormonal therapy may provide improvements. Successful methods to promote compliance are complex and labour-intensive, especially since they need to be maintained over the entire treatment period. A simple action is to give information systematically and repeatedly on the importance of treatment, as studies show that most patients do not receive this kind of information.³³ Other innovative strategies – including personal text messages on cell phones, or phone calls targeting high risk groups – may be easier to implement and less resource-consuming.

The particular pattern of treatment discontinuation we observed (i.e. a sharp rise followed by a stable instantaneous risk of treatment discontinuation) also suggests that factors associated with very early treatment discontinuation might be different from those associated with discontinuation arising later during therapy. Indeed, early and late discontinuations of therapy may thus be due to different determinants of discontinuation.³⁴ This type of analysis requires the recording of time-dependent data in a cohort setting. Most previous studies have been based on data collected at a specific point in time. The lack of time-dependent data may help explain the heterogeneity of determinants found to be associated with hormonal treatment in the different observational studies conducted.

Our study has several strengths. First, the French system provides universal health coverage. This means that our study is population-based, i.e. it does not focus on any specific socio-economic group. Second, we had access to several data sources, namely NHIS databases, medical records, and data obtained from telephone

interviews with patients. This specific point is worth highlighting because even though most database studies in pharmacoepidemiology use high quality pharmacy and medical databases, it is usually impossible to link these data with medical records or with questionnaires measuring psychosocial variables. We can better envision the problem by making these different sources converge.

Two limitations of our study need to be mentioned. First, we do not measure the real compliance or persistence to medication. However prescription refill rates in a closed pharmacy system such as the French one have been shown to provide accurate measures of compliance.^{23,30} Although this method of measuring compliance is not equivalent to measuring what the patient actually ingests, it eliminates distortion caused by patient recall or desire to give socially acceptable answers.³⁵ Second, the size of our cohort is limited as BC in younger women has a low incidence. Our analysis is therefore limited in sub-sample or may be underpowered to detect some determinants of discontinuation.

The consequences of treatment discontinuation in younger women with long potential life expectancy are significant. The benefits of 5 years of tamoxifen have indeed been shown to extend up to 15 years¹ after diagnosis. There is no alternative recommended hormonal treatment available. Moreover, the duration of treatment is key to its efficacy.¹² More generally, because the use of oral therapy is increasing in oncology, there is an urgent need to acknowledge compliance issues in this field. The efficacy, proved in clinical trials, of drugs administered orally is likely to be highly reduced in real life if interventions to improve compliance are not systematically promoted.

Funding

This study was funded by the French Ministry of Research, the French National Institute of Cancer (INCa), regional authorities (Conseil Régional Provence-Alpes Côte-d'Azur), cancer foundations (Fondation de France and Association pour la Recherche sur le Cancer), and the National Institute for Health Research (UMR912 INSERM).

Conflict of interest statement

Laetitia Huiart, Anne-Déborah Bouhnik, Dominique Rey, Carole Tarpin, Camille Cluze, Marc Karim Bendiane, Roch Giorgi : no conflict of interest.

Patrice Viens is a consultant for Roche (not involved in the present study).

Acknowledgements

We would like to thank both the women who agreed to participate in this study and their physicians for the

time they devoted to medical data collection. We would also like to thank the physicians and technicians in the different insurance schemes who contributed to patient selection and data extraction (Direction Régionale du Service Médical PACA, Caisse Maladie Régionale Côte-d'Azur, Caisse Maladie Régionale Provence, Caisse Maladie Régionale Corse, Caisse des professions libérales Provence, Caisse Nationale Militaire de Sécurité Sociale, l'ensemble des Caisses locales d'Assurance Maladie de la Mutualité Sociale Agricole des Régions Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse).

We are indebted to Arianne Dorval for proofreading the English manuscript.

References

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687–1717.
2. Demissie S, Silliman RA, Lash TL. Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. *J Clin Oncol* 2001;19(2):322–8.
3. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(4):602–6.
4. Fink AK, Gurwitz J, Rakowski W, Guadagnoli E, Silliman RA. Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen receptor – positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3309–15.
5. Lash TL, Fox MP, Westrup JL, Fink AK, Silliman RA. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99(2):215–20.
6. Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007;109(5):832–9.
7. Kahn KL, Schneider EC, Malin JL, Adams JL, Epstein AM. Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care* 2007;45(5):431–9.
8. Owusu C, Buist DS, Field TS, et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(4):549–55.
9. McCowan C, Shearer J, Donnan PT, et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2008;99(11):1763–8.
10. Ziller V, Kalder M, Albert US, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20(3):431–6.
11. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4120–8.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351(9114):1451–67.
13. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009;208(3):341–7.
14. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77(1):97–103.
15. Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal

- therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat* 1999;**55**(2): 189–99.
16. Ruddy KJ, Gelber S, Ginsburg ES, et al. Menopausal symptoms and fertility concerns in premenopausal breast cancer survivors: a comparison to age- and gravidity-matched controls. *Menopause* 2011;**18**(1):105–8.
 17. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003;**21**(22):4184–93.
 18. Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;**16**:191–7.
 19. Martin-Latry K, Begaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol drug saf* 2010;**19**(3):256–65.
 20. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med* 1998;**28**(3):551–8.
 21. Baumann C, Erpelding ML, Regat S, Collin JF, Briancon S. The WHOQOL-BREF questionnaire: French adult population norms for the physical health, psychological health and social relationship dimensions. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010;**58**(1):33–9.
 22. Fuhrer R, Wessely S. The epidemiology of fatigue and depression: a French primary-care study. *Psychol Med* 1995;**25**(5):895–905.
 23. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;**15**(8):565–74 [discussion 575–577].
 24. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence. terminology and definitions. *Value Health* 2008;**11**(1): 44–7.
 25. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;**320**(8):479–84.
 26. Love RR. Prospects for antiestrogen chemoprevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;**82**(1):18–21.
 27. Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993;**11**(6): 1189–97.
 28. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, et al. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;**26**(4):556–62.
 29. Huiart L, Dell’Aniello S, Suissa S. Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer. *Br J Cancer* 2011;**104**(10):1558–63.
 30. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;**353**(5):487–97.
 31. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;**2**:CD000011.
 32. Thewes B, Meiser B, Duric VM, et al. What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile? *Lancet Oncol* 2005;**6**(8): 581–8.
 33. Kirk MC, Hudis CA. Insight into barriers against optimal adherence to oral hormonal therapy in women with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008:155–61, United States.
 34. Cluze C, Rey D, Huiart L, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann oncol* 2011 [Epub ahead of print].
 35. Choo PW, Rand CS, Inui TS, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med care* 1999;**37**(9):846–57.

Deuxième partie - L'adhésion à l'hormonothérapie et ses déterminants chez les femmes ayant développé un cancer du sein à plus de 65 ans

Objectif

L'objectif de cette étude était de décrire la persistance aux inhibiteurs de l'aromatase et ses déterminants dans une cohorte de femmes ayant développé un cancer du sein à plus de 65 ans.

Source des données : Les bases régionales des principaux régimes de l'Assurance Maladie

La source donnée est décrite dans la section précédente. La zone géographique couverte dans cette étude correspond aux 3 départements suivants : les Alpes-Maritimes, les Bouches-du-Rhône et le Var. Cette zone géographique correspond à une population d'environ 4 millions d'habitants.

Définition de la cohorte

La cohorte ELIPPE 65, Etude Longitudinale sur l'Impact Psychosocial des Pathologies du Sein chez les femmes de plus de 65 ans, a été constituée entre octobre 2006 et décembre 2008. Les femmes éligibles comprenaient toutes les femmes de plus de 65 ans, avec un diagnostic de cancer du sein primitif histologiquement prouvé. Les femmes étaient exclues si elles présentaient un antécédent de cancer du sein, des troubles cognitifs sévères, des troubles psychiatriques aigus, une surdité, ou si elles étaient dans l'incapacité de répondre à un questionnaire pour une autre raison. Le suivi a été interrompu en Juin 2011.

Recueil de données

Toutes les femmes éligibles pour cette cohorte ont reçu une lettre expliquant les objectifs et les modalités de déroulement de l'étude ainsi qu'un formulaire de consentement concernant leur participation. Cette information leur a été adressée dans le mois suivant le diagnostic. Les femmes acceptant de participer ont renvoyé leur consentement ainsi qu'un court questionnaire sur leurs caractéristiques sociodémographiques et sur les circonstances du diagnostic de leur cancer.

Dix mois après le diagnostic, un questionnaire en face à face a été passé au domicile des patientes (Annexe 4). L'entretien comprenait une évaluation gériatrique, un questionnaire médical, un

recueil des caractéristiques sociodémographiques et psychosociales, des prises de médicaments et médecines complémentaires ou alternatives (MCA) de traitements complémentaires. L'évaluation gériatrique comprenait la version française de l'échelle Activities of Daily Living scale (ADL) [62] et de l'échelle Instrumental Activities of Daily Living (IADL) [63] ainsi que le test cognitif Mini-Cog [64]. Les femmes étaient considérées comme poly-médicamentée lorsqu'elles recevaient 4 ou plus de 4 traitements concomitants.

Après le premier entretien, des questionnaires de suivi étaient renseignés à 24 mois puis à 5 ans après le diagnostic.

Un premier questionnaire médical était envoyé au médecin ayant pris en charge le cancer de la patiente. Les principales variables recueillies comprenaient les caractéristiques anatomopathologiques du cancer, les types de traitements utilisés, les antécédents médicaux et comorbidités. Le médecin recevait par la suite de courts questionnaires médicaux de suivi à remplir à la même fréquence que ceux des patientes.

Les informations sur les traitements antihormonaux disponibles dans les bases AM comprenaient le nom du traitement, la date de la délivrance, la quantité délivrée. Les données concernant les médicaments psychotropes ont également été collectées.

Définition des mesures d'observance et de persistance

Le Medication Possession Ratio (MPR), décrit dans la section précédente, a été calculé pour mesurer l'observance. Le nombre de boîtes de traitement délivrés ainsi que la quantité de comprimés contenus dans chaque boîte étaient renseignés dans la base AM, permettant de calculer la durée de traitement. L'arrêt du traitement a été défini comme la première interruption supérieure à 3 mois.

Cette étude a reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Méthodes statistiques

L'analyse a été restreinte aux femmes ayant reçu au moins une délivrance d'IA.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de proportions. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type.

La probabilité d'arrêt de traitement a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier afin de prendre en compte les données censurées. Le suivi des patientes a été censuré au premier des évènements suivants : à la date de décès, de récurrence du cancer, d'une atteinte contralatérale, d'un changement d'hormonothérapie ou au 1^{er} juillet 2011. Les résultats sont exprimés en probabilités cumulées d'arrêt de traitement associées à leur intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les probabilités d'arrêt de traitement des différents sous-groupes ont été comparées par le test du log-rank.

Une analyse multivariée a été réalisée pour identifier les prédicteurs indépendants des arrêts de traitement à l'aide d'un modèle de Cox. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée en comparant graphiquement les courbes $\ln(-\ln(S(t)))$ de chacun des facteurs. Les variables associées à l'arrêt du traitement dans l'analyse univariée avec un $p < 0,2$ ont été incluses dans le modèle multivarié. Dans le modèle final, seules les variables associées à l'arrêt de traitement avec un $p < 0,1$ ont été conservées dans le modèle.

Toutes les hypothèses ont été testées de façon bilatérale au seuil α de 5%. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel STATA version 9.0 (STATA Corp, College Station, TX).

Principaux résultats

La figure 5 représente la procédure de sélection des patientes dans la cohorte Elipps65.

La description de l'adhérence et de la persistance aux IA porte sur 382 incluses dans la cohorte Elipps 65, ayant reçu au moins une prescription d'IA. En plus de ces 382 femmes, on retrouve dans la base de données 57 femmes (13%) qui, bien que présentant un cancer du sein RH+, ne reçoivent pas de traitement antihormonal.

Globalement, la non-persistance augmente de 8,7% (IC95% : 6.2 - 12.1) à 1 an à 24,7% (IC95% : 19,5 - 31,0) à 4 ans de suivi.

Parmi les femmes ayant interrompu leur traitement pendant plus de 3 mois, 50% (n=21) reprennent, dont la moitié seulement pour une durée supérieure à 6 mois.

Pour étudier les déterminants de la non-persistance, il a fallu exclure 51 femmes supplémentaires car nous ne disposons pas de données suffisantes pour ces femmes. De plus l'analyse a été restreinte aux femmes prenant leur traitement de façon autonome. Les déterminants de la non-persistance ont donc été étudiés sur 292 femmes. Aucune femme de plus de 75 ans ne

prenaient de médicaments et/ou médecines complémentaires ou alternatives (MCA). L'étude de ces déterminants a donc nécessité de restreindre l'échantillon aux femmes de moins de 75 ans (n=233). La plupart de ces femmes ne présentaient pas de troubles cognitifs (n= 196 ; 84,1%) selon les résultats du Mini-Cog. Par contre, 50,6% des femmes présentaient des comorbidités. Une moitié des femmes étaient poly-médicamentées.

Dans le modèle de Cox, les facteurs prédictifs d'un arrêt de traitement était :

- l'utilisation de MCA (HR=3,2 (IC95% :1,5 - 6,9) ; p<0,001) et
- la présence de co-morbidités rapportées par la patiente (HR=2,2 (IC95% :1,03- 4,8) ; p=0,04),
- la présence d'une poly-médication était associée à une diminution du risque d'arrêt de traitement (HR=0,4 (IC95% :0,2 - 0,9) ; p=0,02).

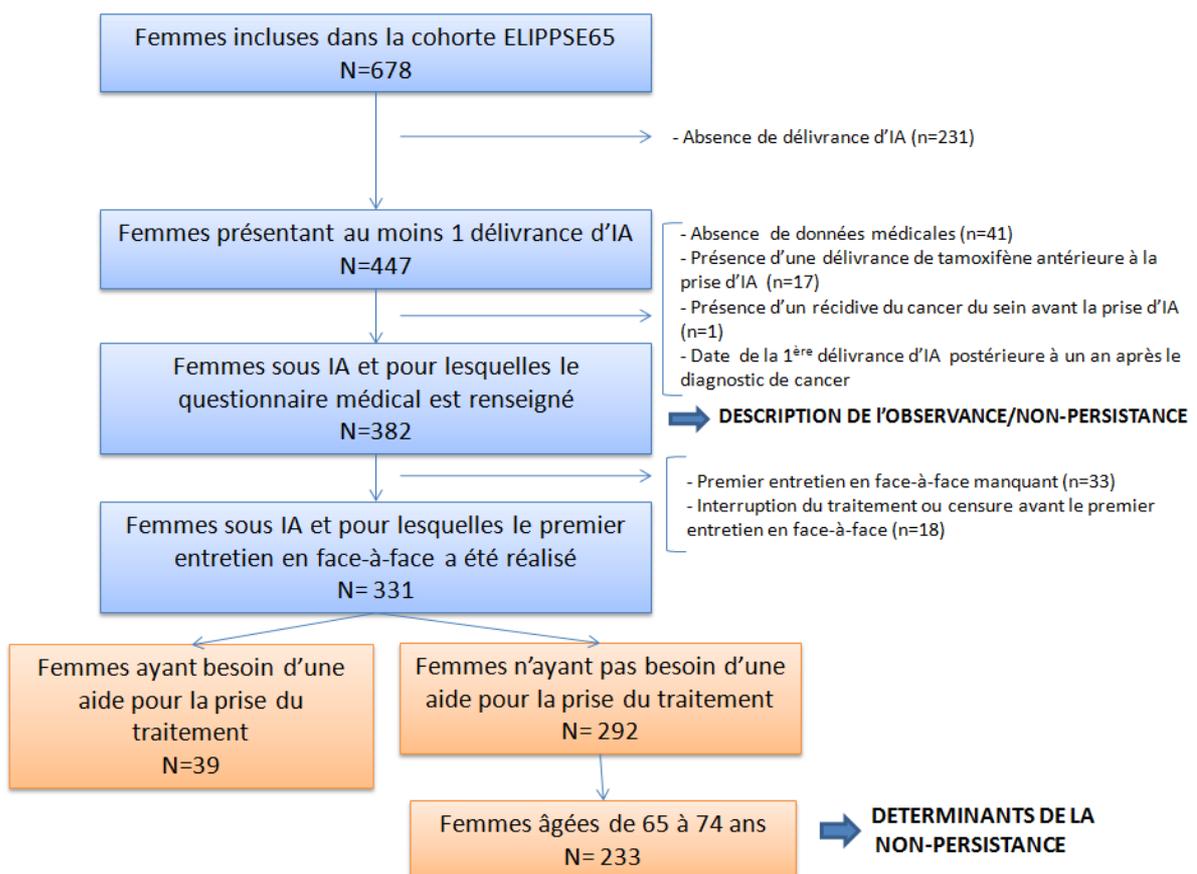


Figure 5 - Sélection de la cohorte Elippse 65 à partir des données de l'Assurance Maladie et définition des différents groupes d'analyse

Il s'agit de la première étude explorant l'impact possible des prises de MCA de traitements complémentaires sur l'adhérence à l'hormonothérapie. Ce résultat est important d'un point de vue clinique car la prise de MCA est fréquente chez les patients atteints de cancer [65]. De plus, les patients en informent leur médecin uniquement dans 20 à 40% des cas [65, 66]. Les MCA, et notamment les antioxydants, peuvent être responsables d'interactions médicamenteuses chez ces patients largement polymédicamentés.

Par ailleurs, parmi les femmes interrompant leur traitement, une proportion importante présente au moins une délivrance ultérieure d'IA au cours de leur suivi.

Ce travail a fait l'objet d'une communication sous forme de poster au 17^{ème} «European Multidisciplinary Cancer Congress» à Amsterdam en septembre 2013 et à l'article 6 de cette thèse (accepté pour publication).

Article 6

Complementary or alternative medicine as possible determinant of decreased persistence to aromatase inhibitor therapy among older women with breast cancer.

Accepté dans

Plos One

Huiart L, Bounnik AD, Rey D, Rousseau F, Rétornaz F, Méresse M, Viens P, Giorgi R. Complementary or alternative medicine as possible determinant of decreased persistence to aromatase inhibitor therapy among older women with breast cancer. (accepté dans Plos One)

Complementary or alternative medicine as possible determinant of decreased persistence to aromatase inhibitor therapy among older women with non-metastatic breast cancer.

Short title: persistence to aromatase inhibitor in older breast cancer women

Laetitia Huiart MD^{1,2,3}, Anne-Deborah Bouhnik PhD^{2,3}, Dominique Rey MD^{2,3,4}, Frédérique Rousseau MD⁵, Frédérique Retornaz MD PhD⁶, Mégane Meresse MSc^{2,3}, Marc Karim Bendiane MSc^{2,3,4}, Patrice Viens MD^{5,7}, Roch Giorgi MD PhD^{2,3,8}.

- 1 – Unité de Soutien Méthodologique, CHU La Réunion, Saint-Denis, France
- 2 - INSERM, U912 (SESSTIM), Marseille, France
- 3 - Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France
- 4 - ORS PACA, Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur, Marseille, France
- 5 - Medical Oncology Department, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France
- 6- Centre Gérontologique Départemental, 13012 Marseille, France
- 7 - Université Aix Marseille, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, INSERM U891, Marseille, France
- 8 - Service Biostatistique et Technologies de l'Information et de la Communication, Hôpital de la Timone, Assistance Publique – Hopitaux de Marseille, 13005 Marseille

Correspondence:

Dr. Laetitia Huiart
Clinical epidemiology department
CHU La Réunion - CHFG
Allées Topaze
97400 Saint-Denis
France
Tel: +262 (0) 2 62 90 62 83
Fax: +262 (0) 2 62 90 69 21
Email: laetitia.huiart@mail.mcgill.ca

Keywords : Breast cancer, adherence, persistence, cohort study, pharmacoepidemiology, complementary or alternative medicine

Abstract – 267 words

Purpose

Aromatase inhibitor therapy (AI) significantly improves survival in breast cancer patients. Little is known about adherence and persistence to aromatase inhibitors and about the causes of treatment discontinuation among older women.

Methods

We constituted a cohort of women over 65 receiving a first AI therapy for breast cancer between 2006 and 2008, and followed them until June 2011. Women were selected in the population-based French National Health Insurance databases, and data was collected on the basis of pharmacy refills, medical records and face-to-face interviews. Non-persistence to treatment was defined as the first treatment discontinuation lasting more than 3 consecutive months. Time to treatment discontinuation was studied using survival analysis techniques.

Results

Overall among the 382 selected women, non-persistence to treatment went from 8.7% (95%CI: 6.2 - 12.1) at 1 year, to 15.6% (95%CI: 12.2 - 19.8) at 2 years, 20.8% (95%CI: 16.7 - 25.6) at 3 years, and 24.7% (95%CI: 19.5 – 31.0) at 4 years. In the multivariate analysis on a sub-sample of 233 women with available data, women using complementary or alternative medicine (CAM) (HR=3.2; 95%CI: 1.5-6.9) or suffering from comorbidities (HR=2.2; 95%CI: 1.0-4.8) were more likely to discontinue their treatment, whereas women with polypharmacy (HR=0.4; 95%CI: 0.2-0.91) were less likely to discontinue. In addition, 13% of the women with positive hormonal receptor status did not fill any prescription for anti-hormonal therapy.

Conclusion

AI therapy is discontinued prematurely in a substantial portion of older patients. Some patients may use CAM not as a complementary treatment, but as an alternative to conventional medicine. Improving patient-physician communication on the use of CAM may improve hormonal therapy adherence.

Introduction

In the field of oncology, the use of oral therapy is on the rise, and treatment adherence is under increasing scrutiny [1, 2]. Oral adjuvant hormonal therapy in hormone-responsive early breast cancer (BC) reduces the risk of recurrence and increases survival rates [3]. Aromatase Inhibitors (AIs) were shown to improve disease-free survival as compared to tamoxifen in post-menopausal women [4-8]. They therefore constitute an alternative to adjuvant treatment of early BC [9, 10].

Non-adherence and early discontinuation of hormonal treatment are likely to affect treatment efficacy in BC patients [3, 11-13]. In a recently published meta-analysis on 29 observational studies, discontinuation rates for AIs ranged from 31 to 73% over the treatment period [14]. These heterogeneous results are derived either from pharmacy databases or from samples of limited size using self-reported measures of adherence. Studies on the determinants of non-adherence are therefore limited either by self-reported measures of adherence - known to largely overestimate adherence - or by access to a restricted number of covariates in available pharmacy databases. While most database studies in pharmacoepidemiology use high quality pharmacy and medical data, they only rarely link these with medical records or with patient questionnaires. Combining data sources is necessary to improve our understanding of medication consumption patterns in conjunction with the patients' broader environment [15].

Our objective was to combine multiple sources of data to obtain a description of adherence and persistence with AI treatment (along with their determinants) in a population-based cohort of post-menopausal women with primary BC. Specifically, we evaluated adherence to treatment based on drug delivery records in pharmacy databases, and took into account determinants not available in such databases by collecting longitudinal psychosocial data directly from the patient.

Methods

Primary data source

The primary data source for patient selection was provided by The French National Health Insurance System (NHIS). The NHIS delivers universal health coverage; hence its database is population-based, i.e. it covers all segments of the population. Data was obtained from the NHIS which provides health insurance to 98% of the French population. The study area comprised 3 French administrative districts (Alpes-Maritimes, Bouches-du-Rhone, Var), which correspond to a population of approximately 4 million inhabitants.

In France, hormonal therapy treatment is available only in pharmacy by medical prescription. Level of reimbursement varies according to drug and patient characteristics. BC patients are reported to the NHIS by their physician and receive all treatment free of charge. BC patients were identified through this medical registry that includes all patients eligible for full treatment coverage. This database can be linked to the pharmacy refill database thanks to a unique identifier allocated to every adult individual.

Detailed description of the NHIS database is provided elsewhere [16].

Study Population

The ELIPPSE 65 cohort was constituted in order to document the medium and long-term psychosocial impact of BC on women over 65. Eligible participants were women with a biopsy-proven diagnosis of primary BC who had been registered in the NHIS database between October 2006 and December 2008. Women were excluded if they had a previous history of BC; if they suffered from severe cognitive impairment, deafness or acute mental disorder; or if they were unable to answer a questionnaire. Follow-up was interrupted in June 2011.

We restricted the analysis to cohort members who received at least one supply of AI treatment for BC, as registered in the NHIS medication database.

Ethics statement

All participants provided a written informed consent to participate in the study. The study was approved by the French National Committee on Information Technology and Individual Liberties (CNIL).

Data Collection

Patient Data

In the month following BC diagnosis, all eligible women registered in the NHIS database were sent an explanatory letter about the survey by the NHIS medical advisory board and invited to return their written consent. Women who agreed to participate in the ELIPPSE 65 cohort were then sent a short self-administered questionnaire by mail, which included questions on patient characteristics and the circumstances of patient diagnosis. The follow-up comprised an in-home, face-to-face interview at 10 months. These interviews provided data on socio-demographic and psychosocial characteristics, drug use, complementary and alternative medicine (CAM) use, medical follow-up, and a geriatric assessment conducted as part of this study.

The geriatric assessment focused on independent living skills with the Activities of Daily Living scale (ADL) [17], the Instrumental Activities of Daily Living scale (IADL) [18], and cognitive functions by the Mini-Cog [19]. Disability in the ADL/IADL scales was defined as the need for assistance in carrying out at least one activity mentioned in the corresponding scale.

Women were classified as having depressive symptoms if their GDS-15 score was 5 or higher [20]. Polypharmacy was defined as receiving concurrently 4 types of medication or more, as reported in the patient questionnaire.

Medical Record

In parallel, a medical record was obtained from the patient's physician. A first medical questionnaire was sent to the physician who had established the diagnosis and/or who was in charge of cancer treatment. This questionnaire covered the patient's medical history, concurrent diseases, pathological assessment of BC and detailed information on cancer treatment.

Subsequent medical questionnaires were sent to the patient's physician to obtain information on current treatment, BC recurrence, hospitalizations and vital status.

Pharmacy refill data

The NHIS pharmacy refill database was used to collect data on AI dispensed. All reimbursement claims are submitted to the NHIS at the moment of refill via a single electronic system. Drug characteristics, including name, dosage, and number of pills are recorded in the database. In France, AI are delivered free of charge for cancer patients. They are dispensed monthly even though a prescription may cover up to 3 months.

Definition of Medication Adherence and Persistence Measures

These 2 outcomes were defined from the pharmacy refill database. Adherence was measured by the Medication Possession Ratio (MPR) [21, 22], which is defined as the number of days of treatment divided by the number of days between cohort entry and end of follow-up. For each woman, the number of days of treatment was calculated from the number of tablets dispensed combined with dosage instructions. Overlapping prescriptions were included in the calculation. Patients with an MPR below 80% were considered non-adherent [14, 23-25].

We defined non-persistence to treatment as the first treatment discontinuation lasting more than 3 consecutive months.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were computed for continuous data (mean, +/-standard deviation (sd) or median, 25-75% Inter Quartile Range (IQR)) and categorical data (sample size and percentage). Time to treatment discontinuation was calculated using Kaplan-Meier estimates to account for censored data. Women's follow-up was censored at the time of death, BC recurrence or contralateral BC, switching to a different anti-hormonal treatment, or on June 2011, whichever came first. Results were expressed as cumulative probabilities of treatment discontinuation with

95% confidence intervals (CI). Kaplan-Meier estimates of treatment discontinuation of different sub-groups were compared using the log-rank test.

Independent predictors of AI discontinuation were identified using a Cox proportional hazards model. The proportional hazards assumption was checked by examining the log-minus-log survival plot drawn up for each cofactor. We included in the initial multivariate model variables with a p -value <0.20 in the univariate analysis. We kept in the final model only variables that were still significantly associated with AI intake discontinuation with a p -value <0.10 .

Statistical analyses were performed using the STATA version 9.0 software program (STATA Corp, College Station, TX).

Results

From October 2006 to December 2008, 678 women over 65 with BC were included in the ELIPPSE 65 cohort. A prescription of AIs was filled at least once by 447 of these women (65.9%). Among the latter, 65 (14.5%) were found to be non-eligible (Figure 1). In short, 382 women were included in the cohort used to describe rates of non-persistence to AI therapy.

The 382 women included in the cohort were followed for a median period of 3.2 years (IQR=[2.6-3.9]). Among these women, 3 had a BC recurrence, 4 developed a new cancer and 8 died during follow-up.

Non -persistence to AI defined from the pharmacy refill database

In addition to the 382 women who filled at least one prescription of AI medication, 57 women (13%) included in the ELIPPSE 65 cohort had positive hormonal receptors but did not fill any prescription. As these women did not receive any supply of AI treatment for BC, they were not eligible for the current analysis. Overall, non-persistence went from 8.7% (95%CI: 6.2-12.1) at 1 year, to 15.6% (95%CI: 12.2-19.8) at 2 years, 20.8% (95%CI: 16.7-25.6) at 3 years, and 24.7% (95%CI: 19.5-31.0) at 4 years (Figure 2).

In particular, 35 of the 382 women switched from AIs to tamoxifen. Among continuous users of AI treatment, 93.5% (n=357) had more than 80% of days covered (table 1).

Determinants of non-persistence to AI

To study determinants of non-persistence to AI therapy, we excluded another 33 women who had no data collected in first face-to-face interview and 18 who discontinued their treatment or were censored before first face-to-face interview (figure 1). We conducted the analysis after restricting our sample to women who reported they were taking their medication without outside help. Determinants of treatment discontinuation were thus studied for 292 women. Furthermore, CAM was found to be used only by women between 65 to 75 years old. Thus, the multivariate analysis was conducted among the 233 women whose age was lower than 75.

Patients' characteristics are described in table 2 for this sample of 233 women. At the time of diagnosis, women's mean age was 71.8 (sd: 4.2). Stage 1 of BC was diagnosed in 69.1% of women (n=161), stage 2 in 24.0% (n=56) and stage 3 in 5.2% (n=12). With respect to geriatric assessment, most women did not present any cognitive impairment as defined by the mini-COG questionnaire. Comorbidities were reported by 50.6% of women (n=118). More than 3 different types of medication were received by almost half of the women (49.8%). A mere 13.7% of women reported having been involved in the decision to take hormonal therapy.

In the univariate analysis, we found that cancer characteristics were not associated with persistence to treatment. Polypharmacy decreased the risk of AI therapy discontinuation (Hazard Ratio, HR=0.5; 95%CI: 0.2-1.0). Conversely, the use of CAM for BC treatment increased the risk of treatment discontinuation (HR=3.1; 95%CI: 1.5-6.7).

In the multivariate analysis (table 3), CAM use (HR=3.2; 95%CI: 1.5-6.9), presence of comorbidities (HR=2.2; 95%CI: 1.0-4.8) and absence of polypharmacy (HR=0.4; 95%CI: 0.2-0.9) were independent predictors of treatment discontinuation.

Self-reports of non-adherence measured in patient questionnaire

Of the 292 women who were on treatment upon taking the questionnaire, 7 (2.4%) reported that they did not receive any hormonal therapy. When specifying medication names, 29 (9.9%) declared that they did not receive any anastrozole, letrozole or exemestane treatment. This was not found to be associated with treatment discontinuation.

Among the 37 women (10.7%) who reported having forgotten to take their hormonal treatment at least once, the most frequent reason mentioned (29.7%) was not being at home when supposed to take the treatment. Another 9 women (3.0%) declared that they voluntarily interrupted their treatment in the 30 days prior to taking the questionnaire: 2 felt that the treatment was ineffective; 2 declared that they felt better; 2 suffered from side effects; 5 feared suffering from side effects; and 1 did not take the treatment because she was ill that day.

Discussion

AI treatment was prematurely discontinued by a large proportion of the women under study. Elderly women using complementary or alternative medicine or suffering from comorbidities were more likely to discontinue their treatment, whereas women with polypharmacy were less likely to discontinue.

We have recently conducted a metaregression analysis that synthesizes the available data on adherence to hormonal therapy in BC [26], based on 29 observational studies selected from a comprehensive qualitative review [14]. Taking into account duration and as well as study methodology, we have shown non-persistence to AI increased from 11.7% at 1 year to 31.3 at 5 year. Rates of non-persistence reported in this metaregression match closely treatment discontinuation rates in this study. The wide variability of previously reported rates of treatment discontinuation, ranging from a low of 6% to a high of 40% at one year [13, 25, 27-31] is mostly

due the data source used in the studies. The source of data has indeed been reported to explain over 68% of the variation in measures observed between studies [26].

Studies show that CAM is often used by cancer patients [32]. The prevalence of CAM use has been reported to reach 17% in older patient [33]. Little data is available for France, yet CAM also appears to be widely used in the country [34]. CAM use presents two problems. First, in other diseases such as AIDS, studies have shown that CAM use reduces treatment adherence [35, 36]. Owen-Smith et al. [37] reported that HIV-positive women using CAM are 1.69 times more likely not to adhere to their treatment as compared to non-CAM users. Second, there are possible drug interactions between CAM and cancer therapies. In a previous study on cancer patients in France, Thomas-Schoemann et al. reported that most CAM used corresponded to anti-oxydants that could possibly generate drug interactions [34]. This is a particular concern for older patients, who are at increased risk of drug interactions notably due to polypharmacy. In our study, over 50% of patients received four or more types of medication, which put them at high risk of drug interaction. Physicians should pay attention to these two points, as CAM use is disclosed by patients to MDs in only 20% to 40% of cases [34, 38]. In HIV studies, patients do not disclose this information mostly because they believe it is not relevant, or because physicians do not ask about CAM [38]. Further studies are needed to evaluate more precisely the impact of CAM use on adherence in cancer patients, and to improve patient-physician communication on this topic.

As was previously reported for tamoxifen or other treatments in elderly populations [39, 40], polypharmacy was found to be associated with increased adherence to treatment in our study. Adherence may be higher due to the development of daily routines among patients who have complex prescription regimens. However, Neugut et al. [30] found the opposite association. These conflicting results may be explained by differences in health care systems and medication insurance schemes. In the study by Neugut et al., cost issues associated with AI treatment predicted lower rates of persistence [30]. When patients' insurance schemes do not provide full

drug coverage, higher pill burdens lead to higher co-payments. In France, BC patients receive their treatment free of charge; hence polypharmacy was not associated with economic burden for patients in our study.

Our study has several strengths. First, since the French system provides universal health coverage, our study is population-based - i.e. it does not focus on any specific socio-economic group. Second, we had access to several data sources, namely NHIS databases, medical records, and data obtained through face-to-face interviews with patients. This ought to be emphasized because even though most database studies in pharmacoepidemiology use high quality databases, they are rarely able to link these data with medical records or with questionnaires measuring patient-reported outcomes or psychosocial variables. By combining data from different sources, we were able to identify women who were taking their medication without outside help, as well as study the association between CAM use (which is not recorded in pharmacy databases) and a reliable measure of adherence to AI. Among older women, studies on treatment adherence must take into account whether the patient is able to take her medication with or without outside help. Persistence and its determinants are, indeed, likely to differ if treatment is taken without outside help, or if it is provided by a family member or a caretaker

Two limitations of our study bear mentioning. First, we did not measure real adherence or persistence to medication. Accurate measures of adherence can nonetheless be obtained by using prescription refill rates in a closed pharmacy system such as the French one [21, 41]. Measuring adherence in this way is not equivalent to measuring what the patient actually ingests, but it limits distortions caused by memory bias or by the desire to give socially acceptable answers [42]. Second, we were not able to measure in an unbiased manner the association between side effects and treatment discontinuation. Since side effects were evaluated at 10 months and at 2 years after diagnosis whereas prescription refills were evaluated continuously, the inclusion of a 'side effects' variable in our statistical model would have created a protopathic bias. Indeed, because

women with less side effects may be women who have previously discontinued their treatment, a spurious association between increased side effects and increased adherence might have appeared in the analysis. The use of a time-dependent model was limited by the lack of variability over time of the 'side effects' variable, which was measured only twice at a fixed point in time.

Some elderly patients may be using CAM not as a complementary treatment, but as an alternative to conventional medicine. Health care providers need to be aware of CAM use among their patients, and of its possible impact on adherence to prescribed medication. As only a minority of patients spontaneously disclose CAM use to their physician, an open discussion between health care providers and patients is required to assess CAM use, discuss alternatives and emphasize that CAM should not replace anti-hormonal treatment. The saying "tell your doctor about all your prescription and over-the-counter medications, vitamins, minerals, herbal products, and drugs prescribed by other doctors" should be repeated continuously. Improving patient-physician communication on CAM use may improve hormonal therapy adherence.

Acknowledgements

We would like to thank both the women who agreed to participate in this study and their physicians for the time they devoted to medical data collection. We would also like to thank the physicians and technicians in the different insurance schemes who contributed to patient selection and data extraction (Direction Régionale du Service Médical PACA, Caisse Maladie Régionale Côte-d'Azur, Caisse Maladie Régionale Provence, Caisse Maladie Régionale Corse, Caisse des professions libérales Provence, Caisse Nationale Militaire de Sécurité Sociale, l'ensemble des Caisses locales d'Assurance Maladie de la Mutualité Sociale Agricole des Régions Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse.)

We are indebted to Arianne Dorval for proofreading the English manuscript.

REFERENCES

1. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 652-661.
2. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 56-66.
3. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
4. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
5. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.
6. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802.
7. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
8. Crivellari D, Sun Z, Coates AS et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1972-1979.
9. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784-3796.
10. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-1329.
11. Dezentje V, Van Blijderveen NJ, Gelderblom H et al. Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: A pharmacoepidemiologic study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s.
12. McCowan C, Shearer J, Donnan PT et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1763-1768.
13. Hershman DL, Shao T, Kushi LH et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 529-537.
14. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 459-478.
15. Huiart L, Bouhnik AD, Rey D et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer* 2012; 48: 1939-1946.
16. Martin-Latry K, Begaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2010; 19: 256-265.
17. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 721-727.
18. Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *J Gerontol* 1981; 36: 428-434.

19. Borson S, Scanlan J, Brush M et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1021-1027.
20. Almeida OP, Almeida SA. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 858-865.
21. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 565-574; discussion 575-567.
22. Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-47.
23. Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-484.
24. Love RR. Prospects for antiestrogen chemoprevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 18-21.
25. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E et al. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 556-562.
26. Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 325-328.
27. Ziller V, Kalder M, Albert US et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 431-436.
28. Hershman DL, Kushi LH, Shao T et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4120-4128.
29. Huiart L, Dell'Aniello S, Suissa S. Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 1558-1563.
30. Neugut AI, Subar M, Wilde ET et al. Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2534-2542.
31. Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130: 681-689.
32. Richardson MA, Sanders T, Palmer JL et al. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2505-2514.
33. Maggiore RJ, Gross CP, Togawa K et al. Use of complementary medications among older adults with cancer. *Cancer* 2012; 118: 4815-23.
34. Thomas-Schoemann A, Alexandre J, Mongaret C et al. [Use of antioxidant and other complementary medicine by patients treated by antitumor chemotherapy: a prospective study]. *Bull Cancer* 2011; 98: 645-653.
35. Jernewall N, Zea MC, Reisen CA, Poppen PJ. Complementary and alternative medicine and adherence to care among HIV-positive Latino gay and bisexual men. *AIDS Care* 2005; 17: 601-609.
36. Knippels HM, Weiss JJ. Use of alternative medicine in a sample of HIV-positive gay men: an exploratory study of prevalence and user characteristics. *AIDS Care* 2000; 12: 435-446.
37. Owen-Smith A, Diclemente R, Wingood G. Complementary and alternative medicine use decreases adherence to HAART in HIV-positive women. *AIDS Care* 2007; 19: 589-593.
38. Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med* 2001; 135: 344-351.
39. Lash TL, Fox MP, Westrup JL et al. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 215-220.

40. Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther* 1998; 20: 764-771.
41. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
42. Choo PW, Rand CS, Inui TS et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Medical care* 1999; 37: 846-857.

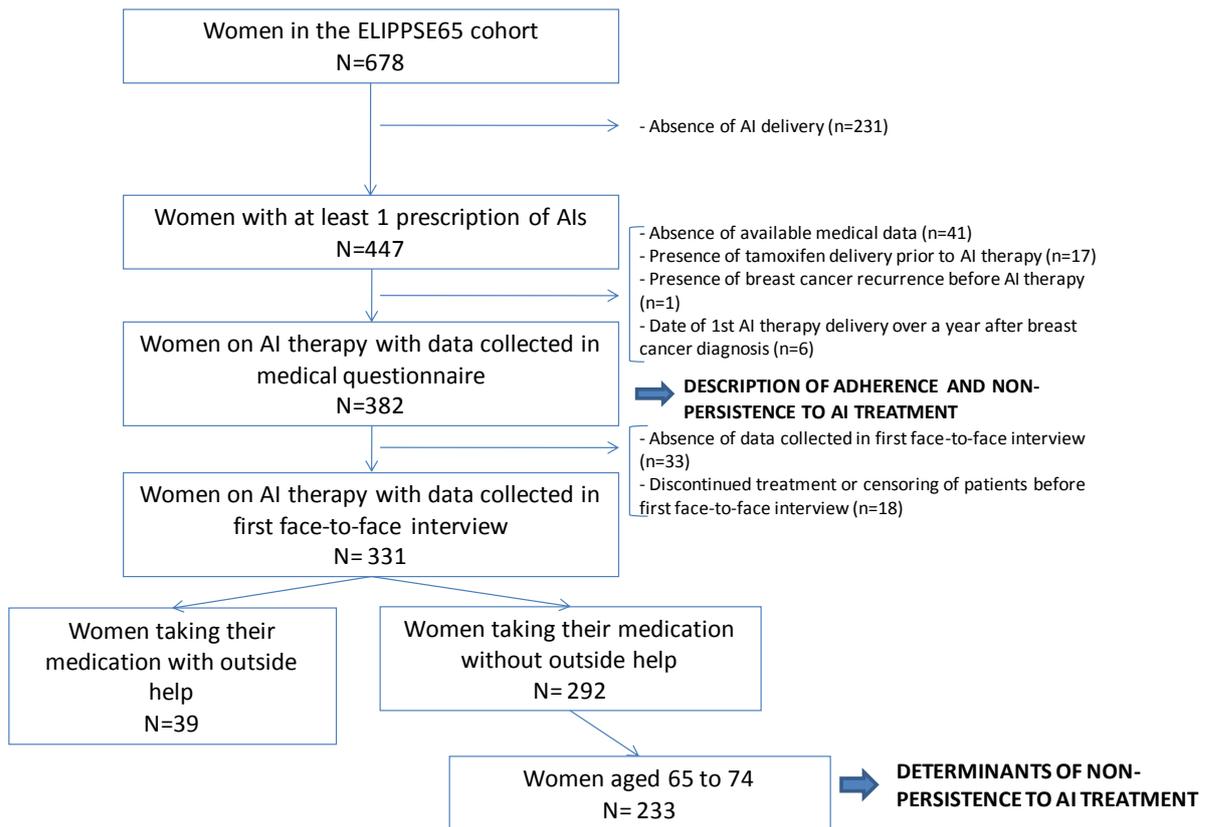


Figure 1 – Study sample selection – ELIPPSE 65 cohort.

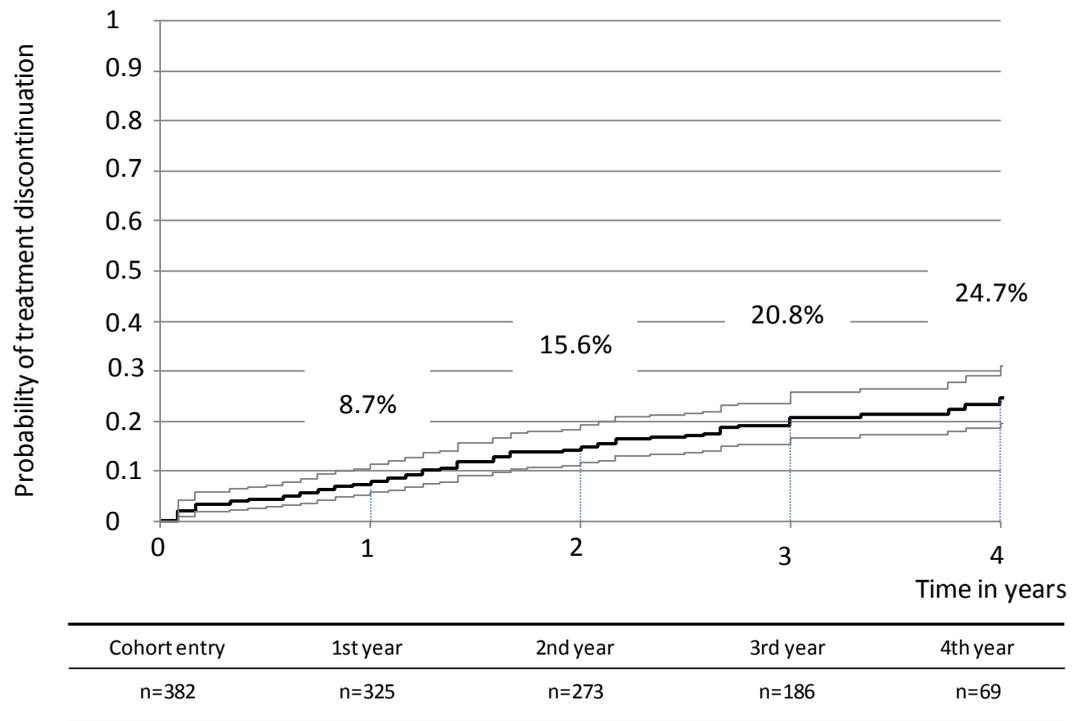


Figure 2 – Curves corresponding to cumulative probability of aromatase inhibitor discontinuation with 95% confidence interval (dotted lines) – medication gaps longer than 3 months – ELIPPSE 65 cohort – n=382.

Table 1 – Treatment coverage according to duration of treatment in the ELIPPSE 65 cohort – n=382

Time period	Entire follow-up	1st year	2nd year*	3rd year**	4th year***
n	382	382	310	256	162
Mean MPR [§] (SD)	95.0 (8.6)	96.8 (8.3)	96.9 (6.5)	96.6 (5.8)	97.2 (4.4)
>= 80% of days covered n(%)	357 (93.5)	365 (95.5)	300 (96.8)	249 (97.3)	161 (99.4)

[§] Medication Possession Ratio

* Calculated for women with more than one year of treatment

** Calculated for women with more than two years of treatment

*** Calculated for women with more than three years of treatment

Table 2 - Population characteristics and factors associated with aromatase-inhibitors discontinuation in the ELIPPSE 65 cohort of women aged 74 or less – n=233

	n (%)	Crude HR* [95% CI]	p-value
<i>Socio-demographic characteristics at diagnosis</i>			
Level of education			
Less than high school certificate	154 (66.1)	1	0.39
High school certificate or higher	77 (33.0)	1.38 [0.66-2.87]	
Missing value	2 (0.9)	-	
Former occupation			
Farmer, craftswoman, or business owner	12 (5.1)	1	0.65
Executive manager	88 (37.8)	0.46 [0.12-1.66]	
Manual worker or employee	104 (44.6)	0.46 [0.13-1.62]	
Housewife	23 (9.9)	0.67 [0.15-2.99]	
Unknown	6 (2.6)	-	
<i>Medical and treatment-related characteristics</i>			
PTNM stage			
I	161 (69.1)	1	0.95
II	56 (24.0)	1.11 [0.47-2.61]	
III	12 (5.2)	0.84 [0.11-6.32]	
Missing value	4 (1.7)	-	
Breast surgery			
Breast conserving surgery	195 (85.5)	1	0.96
Mastectomy	33 (14.5)	1.03 [0.36-2.95]	
Chemotherapy			
No	169 (72.5)	1	0.35
Yes	64 (27.5)	0.64 [0.24-1.69]	
Radiotherapy			
No	7 (3.0)	1	0.38
Yes	226 (97.0)	0.49 [0.11-2.07]	
Self-reported co-morbidities			
No	115 (49.4)	1	0.21
Yes	118 (50.6)	1.59 [0.76-3.35]	
Polypharmacy (>= 4 types of medications)			
No	117 (50.2)	1	0.05
Yes	116 (49.8)	0.48 [0.22-0.98]	
Use of complementary and alternative medicine for breast cancer care			
No	196 (84.1)	1	0.01
Yes	37 (15.9)	3.11 [1.45-6.65]	
<i>Psychosocial characteristics</i>			
Clear and sufficient information about disease provided at diagnosis			
No	7 (3.0)	-	-
Yes	226 (97.0)	-	
Involvement in the decision to take hormonal therapy			
No	201 (86.3)	1	0.96
Yes	32 (13.7)	0.98 [0.34-2.80]	

Geriatric assessment at 10 months

ADL disability				
Yes	20 (8.6)	1		
No	213 (91.4)	1.06 [0.32-3.46]		0.93
IADL disability				
Yes	46 (19.7)	1		
No	187 (80.3)	0.61 [0.21-1.75]		0.33
Cognitive impairment (Mini-COG)				
Yes	34 (14.6)	1		
No	196 (84.1)	0.77 [0.29-2.01]		0.60
Unknown	3 (1.3)	-		
Mild or severe depressive symptoms (GDS-15)				
No	204(87.5)	1		
Yes	26 (11.2)	1.30 [0.45-3.73]		0.64
Unknown	3 (1.3)	-		

*Hazard Ratio

Table 3 – Independent factors associated with aromatase inhibitor intake discontinuation women aged 74 or less – n=233

	n (%)	Adjusted HR* (95% CI)	p-value
Complementary and alternative medicine for breast cancer care			
No	196 (84.1)	1	
Yes	37 (15.9)	3.20 [1.49-6.86]	0.00
Self-reported co-morbidities			
No	115 (49.4)	1	
Yes	118 (50.6)	2.22 [1.03-4.78]	0.04
Polypharmacy (>=4 types of medications)			
No	117 (50.2)	1	
Yes	116 (49.8)	0.40 [0.18-0.88]	0.02

*Hazard ratio – calculated in a Cox proportional hazard model

CHAPITRE 4 – Prise en compte des arrêts transitoires de traitement dans la mesure de la persistance à l’hormonothérapie

Comme nous l’avons vu dans le chapitre précédent, la proportion de femmes qui reprennent un traitement antihormonal après un arrêt de 3 mois est importante.

Cette proportion varie de 32% chez les femmes jeunes [37] à près de 50% chez les femmes de plus de 65 ans. Ces reprises de traitement ont également été évaluées dans d’autres pathologies telles que le diabète où elles concernent près de 60% des patients [67].

Objectif

Notre objectif était d’estimer la persistance à l’hormonothérapie en prenant en compte les arrêts temporaires de traitement.

Les modèles multi-états (MME) ont été utilisés pour répondre à cet objectif. Cette approche permet également de prendre en compte les risques compétitifs entre les arrêts des traitements et la récurrence du cancer, motif de changement d’indication thérapeutique, ou le décès (figure 6).

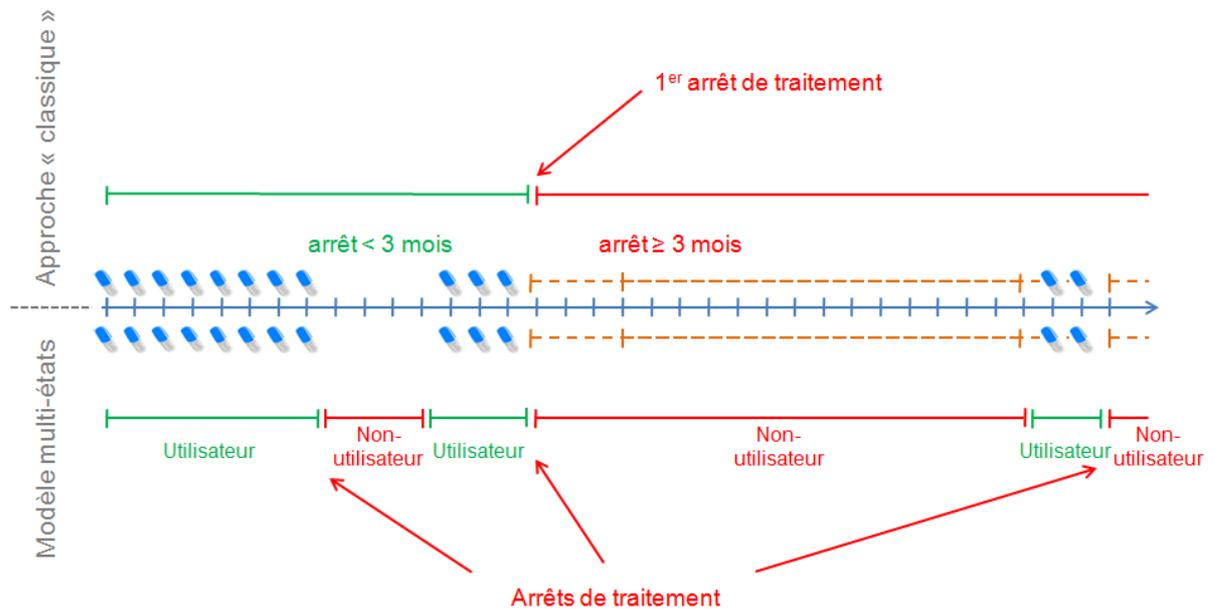


Figure 6 – Prise en compte du premier arrêt de traitement (approche classique) ou des arrêts multiples (modèle multi-états).

Source des données et définition de la cohorte

Ce chapitre correspond à une nouvelle analyse de la cohorte de femmes, issues de la GPRD et précédemment décrite dans le chapitre 1, en prenant en compte les arrêts transitoires de traitement à l'aide d'un MME.

Le protocole de recherche initial a été amendé pour réaliser cette analyse. Cet amendement a reçu l'approbation du comité d'éthique dont relève l'utilisation des données de la GPRD (Independent Scientific Advisory Committee for Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - Approval 10-099A du 24 Avril 2013).

Etats et transitions pris en compte

Le modèle utilisé comprenait 3 états (patiente exposée à une hormonothérapie, patiente non exposée à hormonothérapie et récurrence/décès) et 4 transitions entre les précédents états (figure 7). L'état récurrence/décès était absorbant.

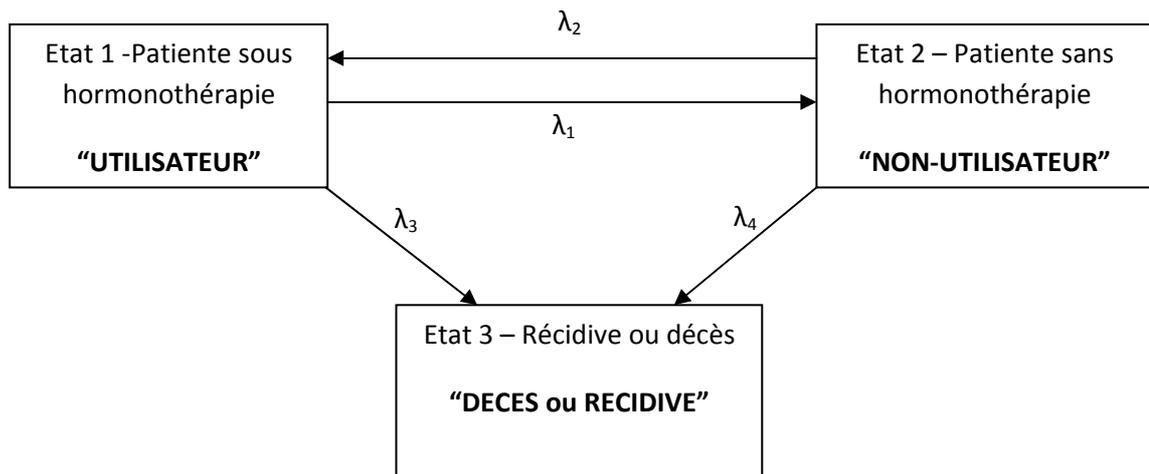


Figure 7 - Modèle multi-états comprenant 3 états et 4 transitions utilisés pour estimer la persistance à l'hormonothérapie en prenant en compte les arrêts temporaires de traitement. (λ_1 à λ_4 correspondent aux intensités de transition estimées à partir d'un modèle semi-Markovien)

Méthodes statistiques

Deux approches ont été comparées :

- La première, correspondant à une analyse de survie « classique », par la méthode de Kaplan-Meier (KM), modélisant le temps à la survenue du premier arrêt de traitement d'une durée de plus de 3 mois.
- La seconde, correspondant à un MME de type semi-Markovien [68, 69] modélisant les intensités de transition entre les 3 différents états précédemment décrits. Nous avons ensuite estimé les probabilités d'être dans chacun des états au cours du temps pendant les 5 années de traitement [70-72]. Ces probabilités ont été estimées par une technique de bootstrap [71]. Contrairement aux modèles de Markov classiques, le modèle semi-Markovien permet de prendre en compte le temps passé dans l'état précédent. Dans

notre problématique, ceci permet donc de prendre en compte le temps passé sous traitement avant l'arrêt de traitement.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du programme SAS 9.2 (SAS Institute Inc) et du package mstate [73] dans le logiciel R (R Development Core Team <http://www.R-project.org>).

Principaux résultats

La cohorte précédemment décrite comprenait 13 479 femmes, dont 10 806 recevant du tamoxifène. L'analyse a été restreinte aux femmes recevant du tamoxifène.

Près de 95% des arrêts transitoires de traitement présentaient une durée inférieure à 6 mois. La probabilité d'être en arrêt de traitement variaient de 12,1% (IC95% : 9,2-15,1) à 1 an, 13,2% (IC95% : 10,4-16,1) à 2 ans, 14,4% (IC95% : 11,3-17,6) à 3 ans, 14,7% (IC95% : 11,6-17,8) à 4 ans et 14,9% (IC95% : 11,7-18,1) à 5 ans. Les taux d'arrêt après la première année de traitement étaient plus faibles dans l'approche utilisant un MME que dans celles utilisant la méthode de KM. En effet les valeurs obtenues pour la méthode de KM sont les suivantes : 10,4% (95%CI: 9,8-11,0), 15,1% (95%CI: 14,3-15,9), 19,9% (95%CI: 19,0-20,8), 24,3% (95%CI: 23,3-25,4), 31,0% (95%CI: 29,7-32,3) à 1, 2, 3, 4 et à 5 ans respectivement.

Chez les femmes âgées de moins de 40 ans, groupe de patientes identifié précédemment comme le plus à risque d'arrêt de traitement [36], la non-persistance restait élevée même en prenant en compte les arrêts transitoires.

A notre connaissance, il s'agit du premier article prenant en compte les arrêts transitoires de traitement dans la mesure de la persistance à l'hormonothérapie dans le cancer du sein. L'utilisation de MME semble adaptée à cette problématique et permet d'obtenir un résultat présentant un sens clinique pertinent. Ce modèle prend en compte les risques compétitifs et des variables d'ajustement.

Ce travail a été présenté sous forme d'une présentation orale de poster à la 29^{ème} International Conference on pharmacoepidemiology and therapeutic risk management (ISPE) à Montréal en août 2013 (Prix du meilleur poster – Special Interest Group – Adherence). Il fait également l'objet de l'article 7 de cette thèse (soumis pour publication).

Article 7

Measuring persistence to hormonal therapy in patients with breast cancer: Accounting for treatment discontinuation

Soumis à

Pharmacoepidemiology and Drug Safety

Huiart L, Ferdynus C, Dell'Aniello S, Bakiri N, Giorgi R, Suissa S. Accounting for temporary treatment discontinuation in measures of persistence to hormonal therapy in patients with breast cancer. Soumis à *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (Octobre 2013).

Measuring persistence to hormonal therapy in patients with breast cancer: Accounting for treatment discontinuation

Running title: Temporary discontinuation of hormonal therapy in breast cancer

Laetitia Huiart MD^{1,2,3}, Cyril Ferdynus PhD¹, Sophie Dell’Aniello MSc⁴, Naciba Bakiri MD⁵,
Roch Giorgi MD PhD^{2,3,6}, Samy Suissa PhD^{4,7}

1 - Unité de Soutien Méthodologique, CHU La Réunion, Saint-Denis, France

2 - INSERM, U912 (SESSTIM), Marseille, France

3 - Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France

4 - Center for Clinical Epidemiology and Community Studies, Sir Mortimer B Davies Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

5 - Service d’Oncologie Clinique, CHU La Réunion, Saint-Denis, France

6 - Service Biostatistique et Technologies de l’Information et de la Communication, Hôpital de la Timone, Assistance Publique – Hopitaux de Marseille, Marseille, France

7 - Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Correspondence:

Dr. Laetitia Huiart

Unité de Soutien Méthodologique,

CHU La Réunion - CHFG

Allées Topaze

97400 Saint-Denis

France

Tel: +262 (0) 2 62 90 62 83

Fax: +262 (0) 2 62 90 69 21

Email: laetitia.huiart@mail.mcgill.ca

Table: 2

Figure: 3

Word count : 3000

Keywords

Breast Cancer, Tamoxifen, Persistence and Adherence, GPRD, Multi-State Models, temporary treatment discontinuation

Take-home messages

- Long-term estimates of non-persistence are lower when accounting for treatment resumption. However, estimates of non-persistence in younger women with BC remain high even after accounting for temporary discontinuation.
- Multi-State models provide a sound framework to account for temporary treatment discontinuations with clinically meaningful results – i.e., the probability of being off-treatment at a point in time; they also allow for adjustment with covariates.
- These models provide an interesting alternative to describe both persistence to treatment and the timing and patterns of treatment discontinuations, which is essential to adapt interventions that can enhance hormonal therapy intake.

Funding

This study was funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and the Canada Foundation for Innovation.

Conflict of interest

None

A poster on this study was presented at the ISPE meeting in Montreal in August 2013 (Poster walk – Special Interest Group: Adherence)

Abstract (230 words)

Several studies have been conducted to estimate persistence to hormonal therapy among women with breast cancer (BC). Most studies focus on first treatment discontinuation. Patients, however, can have numerous periods of treatment discontinuation or treatment exposure.

Our objective is to estimate persistence to tamoxifen in patients with BC while accounting for temporary treatment discontinuations, and this by using multi-state models (MSMs).

A cohort of 10,806 women with BC having received at least one prescription of tamoxifen between 1998 and 2008 was constituted from the United Kingdom General Practice Research Database. We fitted a semi-Markov model with 3 states to estimate the probability of being off treatment over a 5-year period while accounting for temporary treatment discontinuations (transition between on treatment and off treatment) and competing risks (recurrence of BC or death).

Non-persistence, as estimated from the MSM, ranged from 12.1% (95%Confidence Interval (95%CI) 9.2-15.1) at 1 year to 14.9% (95%CI: 11.7-18.1) at 5 years. Estimations of non-persistence based on the Kaplan-Meier model (KMM) were higher—i.e., 29.3% (95%CI: 28.1-30.6) at 5 years. Most temporary discontinuations (94.7%) lasted less than 6 months.

Temporary treatment discontinuations are frequent and should be accounted for when measuring adherence to treatment. MSMs can provide a useful framework for this sort of analysis insofar as they help describe patients' complex behavior. This may help tailor interventions that improve persistence to hormonal therapy among women with BC.

Introduction

Oral hormonal therapy for the treatment of hormone receptor-positive (HR+) breast cancer (BC) has been shown to reduce the risk of recurrence and to increase survival rates [1]. Duration of treatment is key to its efficacy. A 1- or 2-year tamoxifen therapy is less effective than a full 5-year treatment [2]. Extending tamoxifen treatment from 5 to 10 years reduces further recurrence and mortality of women with HR+ BC; thus, a 10-year treatment would nearly halve BC mortality [3]. However, this interesting result raises the question of long-term persistence to oral therapy [4]. Available data on persistence to hormonal therapy have recently been summarized in a qualitative systematic review [5]. A complementary meta-regression analysis found that, for tamoxifen, persistence decreased from 86.4% at 1 year to 52.9% at 5 years [6].

Earlier analyses of treatment duration provided results derived mostly from cross-sectional studies [5]. The use of survival models to describe persistence - defined as time to treatment discontinuation - has improved knowledge on persistence to treatment. However, in these longitudinal studies, cohort members may face different types of events: treatment discontinuation, change of treatment, recurrence, or death. Therefore, the models used to measure treatment discontinuation need to account for competing risks between such events. Treating these events as censored observations may lead to a bias in the Kaplan-Meier method (KMM), as such estimations assume independence between the time-to-event and the censoring distribution [7, 8]. Failure to account for these competing risks may generate overestimates of treatment discontinuation [9-11].

Moreover, in real life, patients' behavior is complex, and several of these events may sequentially occur in each patient. A patient can have numerous periods of treatment discontinuation as well as numerous periods of treatment exposure. Modeling only the first event (e.g., first treatment discontinuation) provides a truncated view of the patient's persistence over time and may thus be misleading [12]. Grégoire et al. showed that more than 60% of patients who discontinued their anti-diabetic treatment started a new treatment within the 12 months that followed discontinuation [13]. As regards to the use of hormonal therapy for BC, little data is available on treatment resumption. We previously described how, among younger women with BC who stopped their tamoxifen treatment for more than 3 months, 32.2% of them filled at least one more prescription of tamoxifen after treatment discontinuation [14].

In light of this, it seems essential to account for temporary treatment discontinuations in the models used to estimate persistence. Multi-state models (MSMs) provide valuable information that can help describe the exposure of patients as well as the transitions between the different states under study. These models have rarely been used in the field of pharmacoepidemiology. To our knowledge, no previous study has accounted for temporary treatment discontinuations or for competing risks in the estimation of persistence to hormonal therapy.

Our objective was to study persistence to tamoxifen by using MSMs to account for competing risks and temporary treatment discontinuations. To fulfill this objective, we reanalysed a previously published study on a cohort of women affected by BC and treated with tamoxifen [15].

Methods

Source of data

The primary data source for this study was the United Kingdom (UK) General Practice Research Database (GPRD). The latter includes data on approximately 7% of the English population, collected prospectively from 1987. The UK National Health Service delivers universal health coverage, hence its database is population-based. Age and sex distributions for patients recorded in the GPRD correspond to those available in the National Population Census [16]. In the UK, GPs are the primary caregivers for patients. All medical consultants are therefore required to report clinical events and medical diagnoses to the referring GP, and this whenever a patient is seen in hospital or in an outpatient clinic. The database comprises a large amount of medical information, including prescription records, clinical diagnoses of inpatients and outpatients, as well as referrals to hospitals. Prescriptions written by GPRD physicians are recorded in the database in an automated manner. The information on drug exposure and clinical diagnoses available in the GPRD has been validated in several studies [17-19]. The GPRD has also been shown to provide estimates of BC incidence that are very similar to those found in the national registration data [20].

Study population

The cohort selection criteria has been described in detail elsewhere [15]. In brief, we included all women diagnosed with a first BC who received at least one prescription of tamoxifen between January 1, 1998 and June 30, 2008. We identified BC by using a code for breast surgery combined with a diagnostic code of invasive cancer. We defined cohort entry as the date of first prescription of tamoxifen.

We followed all patients from cohort entry to the first of the following events: end of treatment (theoretically 5 years), death from any cause, BC recurrence or contralateral BC, thromboembolic

event, or endometrial cancer. When a patient switched between tamoxifen and aromatase inhibitors during the period of study, we censored follow up at the time of the switch in order to calculate persistence to tamoxifen therapy.

The study was approved by the Scientific and Ethical Advisory Group of the GPRD (10_099A).

Definition of persistence and outcomes

MSMs allow for the analysis of multiple outcomes (states) and for the study of factors associated with changes between different states. We defined a model comprising three states (Figure 1).

Non-persistence to treatment was defined as treatment discontinuation within the first 5 years of treatment, i.e., transition from state 1 - “on treatment” to state 2 - “off treatment”. This transition may occur at the time of first treatment discontinuation or that of further treatment discontinuation (after a patient has interrupted and then resumed treatment).

For each woman, the duration of treatment was calculated from the number of tablets prescribed combined with dosing instructions. Overlapping prescriptions were added, the total duration of exposure being the sum of the 2 treatment durations. A maximal overlap duration corresponding to 25% of the last overlapping prescription was allowed. This maximal overlap was defined so as to avoid accounting twice for a prescription that would have been written on two separate occasions. This can happen when a patient who has lost a prescription before refilling it obtains a new one from the GP.

Since we accounted for temporary discontinuations in the MSM by modeling the transition from “off treatment” to “on treatment”, we were able to take into account the duration of treatment itself without having to pre-specify an allowed refill gap between prescriptions. In previous studies of BC, however, patients with less than 20% of days without treatment were considered adherent. If patients miss 20% of their drug coverage, the duration of treatment may thus be 20% longer than the calculated duration. In view of this, we allowed a refill gap of 20% of the treatment duration to estimate persistence to hormonal therapy in the MSM.

In the KMM, permissible refill gaps of 45 to 180 days were examined, as these gaps are commonly reported in the literature. However, the main KMM analysis was conducted based on a 90-day gap in order to replicate our previous results, and because most studies use this permissible gap. In what follows, results from the KMM are based on a 90-day gap, unless otherwise specified. Treatment interruption was defined in this method as the first gap lasting longer than the permissible gap.

Statistical analysis

Descriptive statistics were computed for continuous data (mean, +/- standard deviation or median) and for categorical data (frequency and proportion).

Two different analyses were compared:

First, we used a “classical” approach based on time to treatment discontinuation, which we calculated using a KMM to account for censored data. Results were expressed as cumulative probabilities of treatment discontinuation with 95% confidence intervals (95%CI).

Second, we used a MSM based on a semi-Markov model [11, 12] to estimate transition intensities between the 3 different states described above. We were then able to estimate the probabilities of being in each state at a point in time during the 5 years of treatment [21-23]. These probabilities were obtained using a simulation-based approach [22]. As opposed to a classical Markov model, the semi-Markov model takes into account the time spent in the previous state [11] – e.g., the duration of treatment prior to its discontinuation. Results are expressed as cumulative hazards of treatment discontinuation from the date of the state entrance and probability of being off treatment at a point in time during the patient follow-up.

All statistical analyses were performed using the SAS version 9.3 (SAS Institute Inc) and the R (R Development Core Team <http://www.R-project.org>) software programs and the `mstate` package [24].

Results

The selection of study participants and the flowchart are both provided elsewhere [15]. The cohort comprised 10,806 women who received tamoxifen for the treatment of BC. Women were on average 62.0 years old (SD=14.0) at cohort entry. Among them 416 (3.8%) were younger than 40.

Overall, 22592 temporary discontinuations occurred during the cohort follow-up; these temporary treatment discontinuation concerned 7324 (67.8%) patients. A large proportion of gaps (89.7%, n=20270) lasted less than 3 months. Overall, 895 (8.3%) women had at least one temporary discontinuation which lasted longer than 3 months.

Results of the KMM varied according to the refill gap chosen. The smaller refill gap provided the larger estimates of treatment discontinuation (table 1). When accounting for temporary discontinuation, the measure of non-persistence to tamoxifen therapy increased moderately from 12.1% (95%CI: 9.2-15.1) of patients off treatment at 1 year to 14.9% (95%CI: 11.7-18.1) at 5 years (Table 1). After the first year of treatment, these numbers were lower than those obtained with

the classical KMM with a 90-day gap. Among women who were diagnosed with BC before the age of 40, identified as a group of patient at high risk of treatment discontinuation in the previously published study, 49.6% (95%CI: 41.8-56.3) have discontinued their treatment by the 5th year. When accounting for temporary treatment discontinuations using MSM, the probability of being off tamoxifen treatment remained high, increasing from 19.6% (95%CI: 15.4 – 23.8) at 1 year, 22.6% (95%CI: 17.8 – 27.3) at 2 years, 24.5 % (95%CI: 19.3 – 29.8) at 3 years, 26.4% (95%CI: 20.7 – 32.1) at 4 years and 27.3% (95%CI: 21.2 – 33.3) at 5 years (Figure 2). These estimates were lower than these obtained using KMM but remained elevated even after accounting for temporary discontinuations. Figure 2 illustrates the differences when using the 2 different approaches. These younger women stopped their treatment more frequently than older women (HR=1.31; CI95% 1.24 – 1.40). Moreover, once they had stopped, they were less likely to resume (HR=0.79; CI95% 0.74 – 0.85) (table 2).

The cumulative hazards shown in figure 3 indicate that treatment discontinuations occur over the entire period of treatment follow up, especially in younger women. By contrast, when treatment resumption occurs, it does so shortly after treatment discontinuation, with most treatment resumptions occurring within the first 6 months. This result is important for tailoring interventions to promote adherence.

Discussion

This is the first study on persistence to hormonal therapies for BC to account for temporary treatment discontinuations. After the first year of treatment, estimated probabilities of treatment discontinuation were lower when accounting for temporary discontinuations with a MSM than when using a KMM. In addition, MSMs allow for estimating the effects of covariates (in this case, age) on treatment discontinuation.

As compared to previously published data [6], lower persistence rates reported using a MSM may be explained by 2 factors. First, the rates of treatment discontinuation we measured in a previous study with a KMM for the same cohort were already at the lower range of treatment discontinuation estimates [5]. As in the latter study, the rates were calculated in this study by using a database that records prescriptions issued by physicians, as opposed to drug refills in pharmacy. These prescriptions are expected to provide rates of treatment discontinuation that are lower than those estimated from drug refill databases. Second, the low rates obtained may be due to the method used, since MSMs account for temporary treatment discontinuations whereas KMMs do not. Patients who resume treatment after a discontinuation period are considered “exposed to treatment” in the current study when they resume, whereas they may not have been

in the KMM-based analysis if they resumed treatment after the allowed 90-day gap. Interestingly, during the first year of treatment, higher estimates are obtained with MSMs. This may be due to the high frequency of temporary treatment discontinuation identified in this time period. Similar patterns of early temporary treatment discontinuations have also been described in recently published trajectory models for adherence [25].

In studies reporting time to treatment discontinuation, the definition of the gap allowed is essential, as results vary according to the duration of this gap [14]. Gaps used in the literature vary widely: from 45 days [26] to 180 days [27, 28], with the majority of studies using 90 days [14, 15, 29, 30]. Short permissible gaps, such as 45-day gaps, as found in the current study, tend to largely overestimate treatment discontinuations because of temporary treatment discontinuations. There is no strong biological hypothesis to date to justify the choice of a specific gap. The interest of MSMs is that they do not require a pre-specified gap. We used a 20% extension of treatment duration in this study. This was done in accordance with published studies, which consider that patients covered by more than 80% of the recommended dose are compliant [31-34]. We could have used the exact duration of treatment; however, if we had done so, we would have recorded a large number of very short interruptions. These very short interruptions are likely to be clinically meaningless, insofar as a new prescription may be written a day or 2 after the end of the preceding one. The 20% extension of treatment duration corresponds in most cases to a 6-day period only. Similarly, treatment resumption, when it occurs, does so shortly after treatment discontinuation. The latter may correspond either to a real treatment discontinuation period or to incomplete adherence, with patients taking less than 80% of their treatment. We do not have data to support one hypothesis or the other.

The impact of these variations on treatment outcomes is unknown. Consequences of missed doses or very short-duration interruptions may be limited as the half-life of tamoxifen and its metabolites is 7 to 14 days. This may well be different for other hormonal therapies such as aromatase inhibitors with much shorter half-lives: 2 days for letrozole and anastrozole, and approximately 27 hours for exemestane [35, 36].

MSMs have rarely been used in research on treatment adherence. They have been limited to studies of cardiovascular drug utilization that aim to describe global trends in the use of these drugs [37, 38]. Zambon et al. [39] used these models to describe the determinants of bisphosphonate treatment discontinuation, but did not describe patterns of treatment discontinuation over time. Alternative models to classify patients by their long-term adherence have recently been developed. Thus, Monte-Carlo Markov Chains have been used to estimate changes in adherence over time for AIDS treatment [40], but they have not been fitted for persistence. Trajectory models have recently been developed as well [25]. These interesting

models improve the classification of patients by adherence; however, they were not constructed to provide estimates of persistence over time, and they do not assess competing risks. Though the primary objective of MSMs is not patient classification, these models do account for the complex therapeutic pathway of patients. They provide clinically relevant estimates of persistence over time that account for temporary treatment discontinuation periods. They are easy to implement due to the freely available `mstate` R package. They can also accommodate for covariate adjustment and for censored data.

Our study has several strengths. First, as previously mentioned, it relies on a high quality database, with recorded information on validated drug exposures [17-19] and BC incidence estimates [20]. Second, The UK health care system provides universal health coverage. This means that our study is population-based, i.e., it does not focus on any specific socio-economic group, as opposed to studies using commercial health program databases. Access to medical care is likely to impact adherence. Third, studies based on pharmacy databases to estimate adherence and persistence to treatment rely on date-based information. Dates of drug delivery and treatment duration can be used to calculate the different periods of exposure.

As mentioned in our previous article [15], a limitation of our study is that we do not have exact data on patient adherence. However, the rate of drug refills is an objective and accurate measure of adherence [41]. This method eliminates any distortion caused by patient recall or desire to give socially acceptable answers [42]. In the GPRD database, we have access to prescriptions issued by GPs, which are considered to be a proxy measure of drug refills. We used the same proxy of treatment exposure to calculate persistence using a KMM or a MSM; hence there should be no bias in the differences observed with the 2 methods. Another limitation is that we need to further evaluate the MSM to determine whether it is suitable to evaluate the impact of persistence on outcome, and if it can account for the sick-stopper effect [43].

In summary, long-term rates of treatment discontinuation in the current study are lower than those previously reported. However, treatment discontinuations in younger women are still worrisome, even after accounting for temporary discontinuations. There is still no alternative to hormonal therapy for this subgroup. Analyses of longitudinal studies on adherence are often limited because they account only for first treatment discontinuation, and because temporary discontinuations frequently occur in chronic treatments. MSMs provide a sound framework to account for temporary treatment discontinuations with clinically meaningful results – i.e., the proportion of patients being off treatment at a point in time; they also allow for adjustment with covariates. These models may provide an interesting alternative to describe both persistence to treatment and the timing and patterns of treatment discontinuation, which is essential to adapt interventions that can enhance hormonal therapy intake.

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
3. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805-816.
4. Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. Tamoxifen therapy for patients with breast cancer. *Lancet* 2013; 381: 2077.
5. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 459-478.
6. Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 325-328.
7. Kleinbaum D, Klein M. *Survival Analysis: A self-Learning text*. 2005.
8. Klein J, Moeschberger M. *Survival Analysis - Techniques for Censored and Truncated Data*. 2003.
9. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999; 18: 695-706.
10. Therneau T, Grambsch P. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. 2000.
11. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007; 26: 2389-2430.
12. Andersen PK, Esbjerg S, Sorensen TI. Multi-state models for bleeding episodes and mortality in liver cirrhosis. *Stat Med* 2000; 19: 587-599.
13. Gregoire JP, Sirois C, Blanc G et al. Persistence patterns with oral antidiabetes drug treatment in newly treated patients--a population-based study. *Value Health* 2010; 13: 820-828.
14. Huiart L, Bouhnik AD, Rey D et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer* 2012; 48: 1939-1946.
15. Huiart L, Dell'Aniello S, Suissa S. Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 1558-1563.
16. Garcia Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Jick S. The UK General Practice Research Database. In Strom BL (ed) *Pharmacoepidemiology*. Wiley 2000; 375-385.
17. Lawrenson R, Todd JC, Leydon GM et al. Validation of the diagnosis of venous thromboembolism in general practice database studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 591-596.
18. Lawrenson R, Williams T, Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice databases. *J Public Health Med* 1999; 21: 299-304.
19. Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C et al. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 686-689.
20. Kaye JA, Derby LE, del Mar Melero-Montes M et al. The incidence of breast cancer in the General Practice Research Database compared with national cancer registration data. *Br J Cancer* 2000; 83: 1556-1558.
21. Andersen PK, Pohar Perme M. Inference for outcome probabilities in multi-state models. *Lifetime Data Anal* 2008; 14: 405-431.
22. Fiocco M, Putter H, van Houwelingen HC. Reduced-rank proportional hazards regression and simulation-based prediction for multi-state models. *Stat Med* 2008; 27: 4340-4358.
23. Spitoni C, Verduijn M, Putter H. Estimation and asymptotic theory for transition probabilities in Markov renewal multi-state models. *Int J Biostat* 2012; 8: 23.

24. de Wreede LC, Fiocco M, Putter H. The mstate package for estimation and prediction in non- and semi-parametric multi-state and competing risks models. *Comput Methods Programs Biomed* 2010; 99: 261-274.
25. Franklin JM, Shrank WH, Pakes J et al. Group-based Trajectory Models: A New Approach to Classifying and Predicting Long-Term Medication Adherence. *Med Care* 2013.
26. Neugut AI, Subar M, Wilde ET et al. Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2534-2542.
27. Hershman DL, Shao T, Kushi LH et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 529-537.
28. McCowan C, Shearer J, Donnan PT et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1763-1768.
29. Kimmick G, Anderson R, Camacho F et al. Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3445-3451.
30. Weaver KE, Camacho F, Hwang W et al. Adherence to Adjuvant Hormonal Therapy and Its Relationship to Breast Cancer Recurrence and Survival Among Low-income Women. *Am J Clin Oncol* 2012.
31. Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-484.
32. Love RR. Prospects for antiestrogen chemoprevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 18-21.
33. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E et al. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 556-562.
34. Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1189-1197.
35. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1609-1618.
36. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431-2442.
37. Kildemoes HW, Andersen M, Stovring H. The impact of ageing and changing utilization patterns on future cardiovascular drug expenditure: a pharmacoepidemiological projection approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1276-1286.
38. Kildemoes HW, Stovring H, Andersen M. Driving forces behind increasing cardiovascular drug utilization: a dynamic pharmacoepidemiological model. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 885-895.
39. Zambon A, Baio G, Mazzaglia G et al. Discontinuity and failures of therapy with bisphosphonates: joint assessment of predictors with multi-state models. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 260-269.
40. Kiwuwa-Muyingo S, Walker AS, Oja H et al. The impact of first year adherence to antiretroviral therapy on long-term clinical and immunological outcomes in the DART trial in Uganda and Zimbabwe. *Trop Med Int Health* 2012; 17: 584-594.
41. Lau HS, de Boer A, Beuning KS, Porsius A. Validation of pharmacy records in drug exposure assessment. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 619-625.
42. Choo PW, Rand CS, Inui TS et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care* 1999; 37: 846-857.
43. Glynn RJ, Knight EL, Levin R, Avorn J. Paradoxical relations of drug treatment with mortality in older persons. *Epidemiology* 2001; 12: 682-689.

Table 1 – Non-persistence to tamoxifen therapy estimated using Kaplan-Meier Method or a multi-state model

Treatment discontinuation	Cumulative incidence of first treatment discontinuation			Probability of being off treatment
	KMM* (%)			MSM** (%)
	45-day gap	90-day gap (main analysis)	180-day gap	
At 1 year	17.1 (16.3-17.8)	10.0 (9.4-10.6)	5.9 (5.3-6.3)	12.1 (9.2-15.1)
At 2 years	26.7 (25.8-27.7)	14.8 (14.1-15.6)	8.7 (8.1-9.3)	13.2 (10.4-16.1)
At 3 years	34.7 (33.5-35.7)	19.9 (19.0-20.8)	11.9 (11.2-12.7)	14.4 (11.3-17.6)
At 4 years	41.2 (39.9-42.4)	24.1 (23.0-25.2)	14.9 (14.0-15.8)	14.7 (11.6-17.8)
At 5 years	47.7 (46.2-49.0)	29.3 (28.1-30.6)	17.4 (16.3-18.4)	14.9 (11.7-18.1)

* Proportion of first treatment discontinuation estimated using Kaplan-Meier method (95%Confidence Interval)

** Proportion of patients being off treatment estimated using a multi-state model (95%Confidence Interval)

Table 2 - Effect of age on tamoxifen treatment discontinuation and treatment resumption estimated from the multi-state model with 3 states

	HR*	95% CI**
Treatment interruption		
<i>Transition (On treatment -> Off treatment)</i>		
Age at diagnosis		
< 40 years	1.31	1.24 – 1.40
40 – 50 years	1.14	1.11 – 1.18
> 50 years	1.00	
Treatment resumption		
<i>Transition (Off treatment -> On treatment)</i>		
Age at diagnosis		
< 40 years	0.79	0.74 – 0.85
40 – 50 years	0.88	0.85 – 0.91
> 50 years	1.00	

* Hazard Ratio

** 95%CI : 95% Confidence Interval

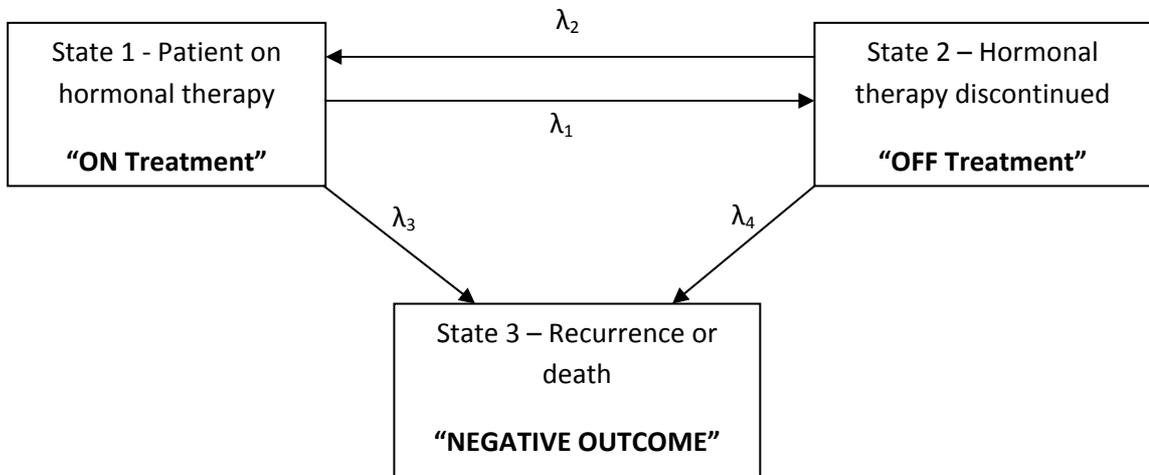
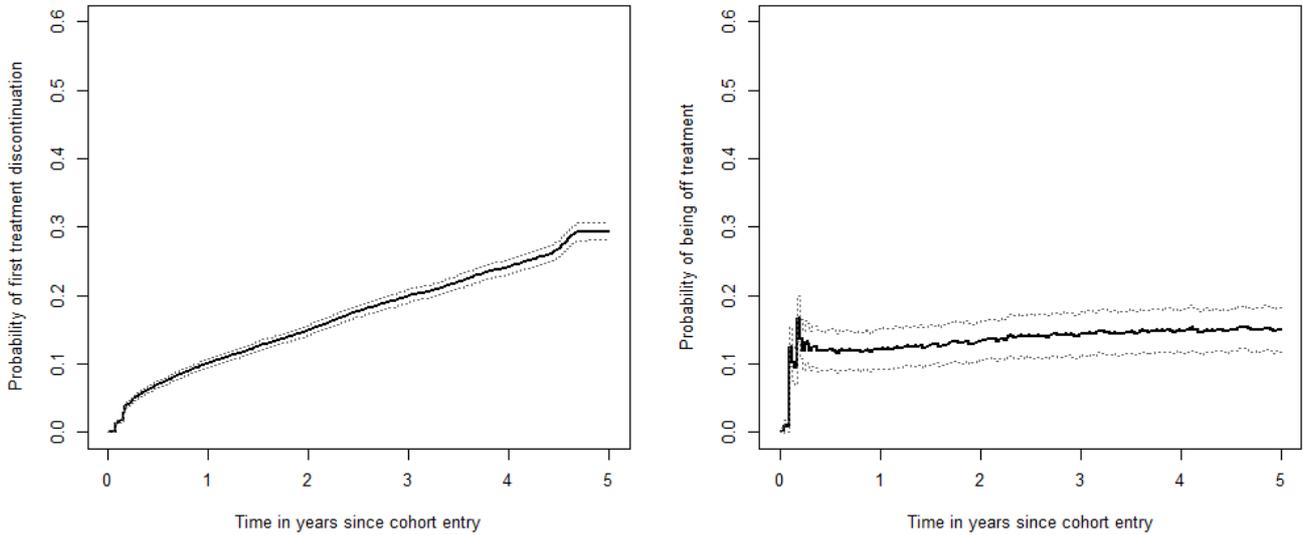


Figure 1 – Multi-state model with 3 states and 4 transitions used to estimate persistence to hormonal therapy while accounting for temporary treatment discontinuations (λ_1 to λ_4 correspond to the transition intensities estimated from a semi-Markov model).

Entire cohort (n=10806)



Women younger than 40 at diagnosis (n=416)

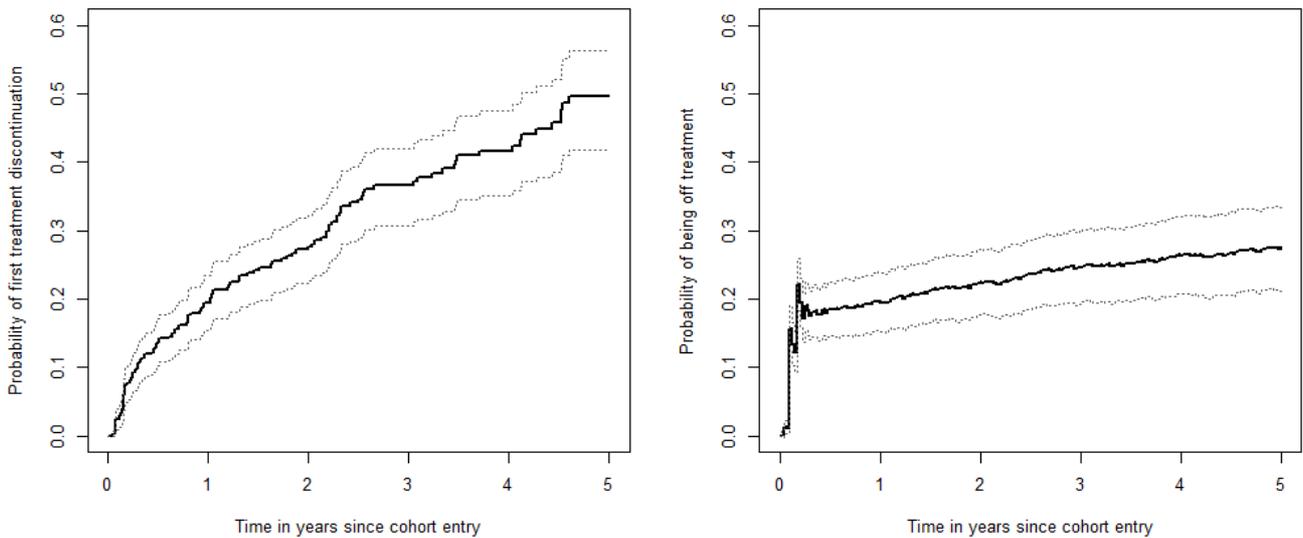


Figure 2 – Non-persistence according to treatment duration since treatment initiation in years-comparing (A) measures of non-persistence obtained from Kaplan-Meier method measuring time to first treatment discontinuation and (B) from a multi-state model measuring the probability of being off-treatment over time. (Dotted lines: 95%Confidence Intervals)

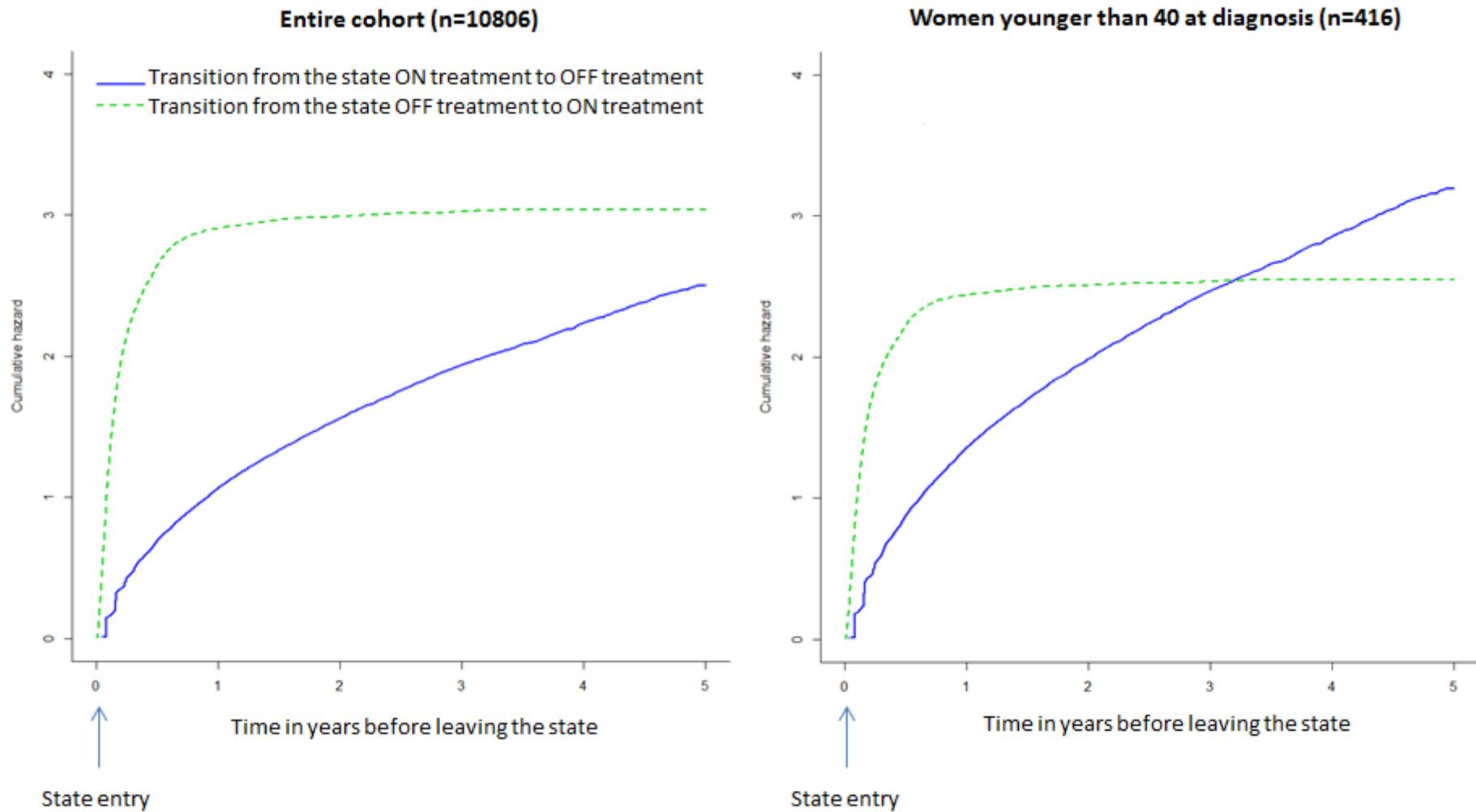


Figure 3 – Cumulative hazard of leaving the state “on treatment” or the state “off treatment” obtained from a multi-state model with 3 states (on treatment, off treatment, negative outcome) according to time spent in state.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les données actuellement disponibles sur les traitements antihormonaux du cancer du sein sont préoccupantes, une proportion importante des patientes interrompant précocement leur traitement. Les formes orales de traitements anticancéreux ouvrent donc la porte à un nouvel enjeu en oncologie : celui de l'adhésion au traitement. Les effets de la non-adhésion sont multiples : la survie du patient peut être diminuée, sa qualité de vie altérée et les coûts pour la société élevés. Il s'agit d'un enjeu de santé publique majeur.

Les études ont montré que les femmes ayant développé un cancer du sein avant 40 ans sont un groupe particulièrement à risque de non adhésion. Ceci est cliniquement préoccupant pour deux raisons. D'une part les bénéfices associés à un traitement de 5 ans par tamoxifène se prolongent plus de 15 ans après le diagnostic donc l'interruption du traitement avant 5 ans est d'autant plus délétère. D'autre part, le tamoxifène est le seul traitement recommandé pour ce groupe de femmes jeunes, il n'existe à ce jour pas d'alternative thérapeutique.

La déclaration d'oublis précoces de traitement par les femmes jeunes ou d'utilisation de médecines complémentaires ou alternatives par les femmes plus âgées, sont des marqueurs identifiés d'un risque élevé d'arrêt de traitement. Ces éléments, rarement spontanément révélés, sont importants à identifier lors des consultations de suivi des patientes. D'autres éléments de la communication médecin-patiente sont probablement importants à prendre en compte. En effet la différence d'adhésion observée entre le tamoxifène, prescrit depuis plus de 30 ans, et les IA, indiqués depuis quelques années, n'est peut-être pas seulement due à la molécule elle-même, mais aussi au message médical transmis aux patientes lors de la prescription : la banalisation d'un ancien traitement *versus* l'enthousiasme pour un nouvel outil thérapeutique. A ce jour, cependant, aucune donnée ne permet de valider cette hypothèse, qu'il conviendra cependant de vérifier avant de mesurer l'adhésion aux autres nouvelles molécules anticancéreuses per-os pour lesquelles il existerait un engouement médical initial.

Les interruptions temporaires de traitement sont fréquentes. L'analyse de la cohorte issue de la GPRD est la première étude à prendre en compte les arrêts transitoires de traitement dans la mesure de la persistance à l'hormonothérapie dans le cancer du sein. L'utilisation de modèles multi-états, adaptée à cette problématique, permet d'obtenir des résultats présentant un sens clinique pertinent. Les résultats peuvent être ajustés pour des covariables d'intérêt. Ils prennent en compte les risques compétitifs, ce qui semble important pour les cancers présentant un pronostic sévère.

Les bases de données médico-administratives de remboursements de soins, et les bases de données de dossiers médicaux, constituent les principaux outils de la pharmacoépidémiologie.

Les bases de données médico-administratives comprennent les délivrances de médicaments en pharmacie. Elles sont exhaustives pour les médicaments délivrés sur ordonnance, et couvrent, en France, l'ensemble de la population de façon stable dans le temps. Il est possible de croiser les données enregistrées dans les bases et celles obtenues directement auprès des patients ou de leurs médecins. Ce croisement, complexe à l'échelon national, notamment pour des raisons juridiques, est réalisable à l'échelon régional. Ces sources de données combinées sont particulièrement intéressantes pour l'étude de l'adhésion au traitement. L'enregistrement des délivrances de médicaments constituent un outil de mesure objectif, ne reposant pas sur des données déclarées. Les déterminants possibles de l'adhésion, collectés à partir d'autres sources, sont beaucoup plus variés que le nombre très limité de ceux qui sont étudiables en simple base de données médico-administratives. Cette approche est une des rares approches permettant d'évaluer l'acceptation du traitement, c'est-à-dire la réalisation d'une première délivrance pour un patient ayant une indication de traitement.

Les bases de données issues de dossiers médicaux telles que la GPRD, très utilisée en pharmacoépidémiologie, permettent d'obtenir des données médicales de qualité. Ces données correspondent à celles nécessaires pour prendre en charge cliniquement un patient. Les déterminants étudiables sont nombreux. En effet, sont renseignés dans ces bases, en plus des données médicales classiques, la consommation de tabac, d'alcool, l'indice de masse corporel et certaines variables socio-éducatives. Une des faiblesses est la limitation des données médicamenteuses aux prescriptions réalisées par le médecin traitant. Une autre limite de ces bases est la couverture non-exhaustive des patients, limitant le suivi à long terme aux seuls patients restant dans le même cabinet médical. Par contre une évolution de la GPRD va permettre de croiser ces données à celles des délivrances médicamenteuses individuelles en pharmacie.

Ces 2 types de bases de données constituent des outils de mesure majeurs pour estimer l'adhésion au traitement. Même si elles ne permettent pas de connaître précisément ce que les patients prennent réellement, elles permettent de détecter des situations où la non-adhésion est importante.

Les principales perspectives de recherche qui apparaissent à l'issue de cette thèse comprennent, d'une part, l'évaluation de l'impact d'une adhésion incomplète à l'hormonothérapie sur la survie après cancer du sein et, d'autre part, la mise en place et l'évaluation d'interventions visant à améliorer l'adhésion.

L'évaluation de l'impact de l'adhésion partielle est complexe. La prise en compte correcte de la temporalité est cruciale dans ce type d'étude. Ces études sont notamment limitées par un biais particuliers appelé le « sick - stopper effect », les patients les plus graves arrêtent leur traitement. En oncologie, ce biais peut être important pour les patients en fin de vie notamment. On observe alors une augmentation du risque de décès chez les personnes ayant arrêté leur traitement. Ce facteur de risque peut être confondu avec la sévérité de la maladie, les patients en soins palliatifs, par exemple, arrêtant leurs traitements curatifs. Cet effet, décrit mais peu quantifié, limite l'interprétabilité de l'association retrouvée. Les modèles de trajectoires, récemment publiés, peuvent aider à la classification des patients selon leur adhésion au traitement. Cette classification établie sur la période initiale va ensuite permettre d'évaluer le risque ultérieur de récurrence ou de décès pour chacun des groupes.

Au-delà de l'aspect métrique, l'amélioration de l'adhésion au traitement va nécessiter la mise en place d'études afin d'identifier les interventions qui permettraient d'améliorer l'adhésion. En oncologie, peu ont été évaluées et les résultats restent décevants. Les interventions efficaces dans d'autres domaines sont complexes et combinent de multiples éléments. Des stratégies nouvelles, comme l'envoi de SMS ou de mails automatisé aux patientes à haut risque, pourraient également être envisagées. Elles nécessitent d'être évaluées pour les traitements du cancer du sein, en terme d'efficacité mais aussi, et peut-être surtout, d'acceptabilité.

En conclusion, les données actuellement décrites sur l'adhésion aux traitements antihormonaux du cancer du sein sont préoccupantes. Il y a peu de raison de penser que les problèmes liés à la non-adhésion sont différents pour les autres thérapies anticancéreuses orales à prendre au long cours, même si, actuellement, il existe peu de données. L'adhésion est un enjeu de santé publique majeur : la survie du patient peut être diminuée, sa qualité de vie altérée et les coûts pour la société élevés. Il est urgent de prendre conscience de l'importance de la non-adhésion des formes orales en oncologie et d'inclure cet élément dans les arbres de décisions thérapeutiques. L'adhésion est l'élément clé faisant le lien entre l'efficacité d'un traitement telle que mesurée dans un essai clinique et son efficacité réelle, c'est à dire dans la vraie vie. L'amélioration de l'adhésion doit être une priorité en oncologie, au risque de faire des prescriptions inefficaces de traitements pourtant efficaces.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Balkrishnan R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know. *Med Care* 2005; 43: 517-520.
2. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD000011.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
4. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization 2003.
5. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 - rapport technique. In INVS (ed). Saint-Maurice: 2011; 78.
6. Huiart L, Bardou VJ, Puig B, Maraninchi D. [Improvement in breast cancer survival between 1975 and 2003 in a cohort of 5722 women]. *Bull Cancer* 2006; 93: 391-399.
7. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
9. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD000486.
10. Crivellari D, Sun Z, Coates AS et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1972-1979.
11. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.
12. Hormmonal therapies for the adjuvant treatment of early oestrogen-receptor-positive breast cancer - National Institute for Health and Clinical Excellence. In Nice technology appraisal guidance 112. London: NHS 2006.
13. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784-3796.

14. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-1329.
15. Dezentje V, Van Blijderveen NJ, Gelderblom H et al. Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: A pharmacoepidemiologic study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s.
16. McCowan C, Shearer J, Donnan PT et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1763-1768.
17. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 2077.
18. Garcia Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Jick S. The UK General Practice Research Database. In Strom BL (ed) *Pharmacoepidemiology*. Wiley 2000; 375-385.
19. Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 419-425.
20. Williams T, van Staa T, Puri S, Eaton S. Recent advances in the utility and use of the General Practice Research Database as an example of the UK Primary Care Data resource. *Therapeutic advances in drug safety* 2012; 3: 89-99.
21. Lawrenson R, Todd JC, Leydon GM et al. Validation of the diagnosis of venous thromboembolism in general practice database studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 591-596.
22. Lawrenson R, Williams T, Farmer R. Clinical information for research; the use of general practice databases. *J Public Health Med* 1999; 21: 299-304.
23. Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C et al. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 686-689.
24. Kaye JA, Derby LE, del Mar Melero-Montes M et al. The incidence of breast cancer in the General Practice Research Database compared with national cancer registration data. *Br J Cancer* 2000; 83: 1556-1558.
25. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 565-574; discussion 575-567.
26. Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-47.
27. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 459-478.

28. Guth U, Huang DJ, Schotzau A et al. Target and reality of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 428-433.
29. Guth U, Myrick ME, Schotzau A et al. Drug switch because of treatment-related adverse side effects in endocrine adjuvant breast cancer therapy: how often and how often does it work? *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 799-807.
30. Rae JM, Sikora MJ, Henry NL et al. Cytochrome P450 2D6 activity predicts discontinuation of tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 258-264.
31. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E et al. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 556-562.
32. Kimmick G, Anderson R, Camacho F et al. Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3445-3451.
33. Hershman DL, Kushi LH, Shao T et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4120-4128.
34. Hershman DL, Shao T, Kushi LH et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 529-537.
35. Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130: 681-689.
36. Huiart L, Dell'Aniello S, Suissa S. Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 1558-1563.
37. Huiart L, Bouhnik AD, Rey D et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer* 2012; 48: 1939-1946.
38. Weaver KE, Camacho F, Hwang W et al. Adherence to Adjuvant Hormonal Therapy and Its Relationship to Breast Cancer Recurrence and Survival Among Low-income Women. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 181-7.
39. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 602-606.
40. Grunfeld EA, Hunter MS, Sikka P, Mittal S. Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Educ Couns* 2005; 59: 97-102.
41. Ma AM, Barone J, Wallis AE et al. Noncompliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. *Am J Surg* 2008; 196: 500-504.

42. Ziller V, Kalder M, Albert US et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 431-436.
43. Sedjo RL, Devine S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 191-200.
44. Riley GF, Warren JL, Harlan LC, Blackwell SA. Endocrine therapy use among elderly hormone receptor-positive breast cancer patients enrolled in Medicare Part D. *Medicare Medicaid Res Rev* 2011; 1.
45. Thompson AM, Johnson A, Quinlan P et al. Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 279-287.
46. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 367-373.
47. Demissie S, Silliman RA, Lash TL. Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. *J Clin Oncol* 2001; 19: 322-328.
48. Fink AK, Gurwitz J, Rakowski W et al. Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen receptor--positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3309-3315.
49. Lash TL, Fox MP, Westrup JL et al. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 215-220.
50. Kahn KL, Schneider EC, Malin JL et al. Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care* 2007; 45: 431-439.
51. Owusu C, Buist DS, Field TS et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 549-555.
52. Schwartzberg LS, Cobb P, Senecal F et al. Initial treatment and changes in adjuvant endocrine therapy for early stage breast cancer. *Breast* 2009; 18: 78-83.
53. van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse LV, Voogd AC et al. Half of breast cancer patients discontinue tamoxifen and any endocrine treatment before the end of the recommended treatment period of 5 years: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 843-851.
54. Dittmer C, Roeder K, Hoellen F et al. Compliance to adjuvant therapy in breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; 32: 280-282.
55. van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med* 2002; 21: 589-624.
56. Arends LR, Hunink MG, Stijnen T. Meta-analysis of summary survival curve data. *Stat Med* 2008; 27: 4381-4396.

57. Kendall MG, Stuart A. *The Advanced Theory of Statistics*, vol 1. London: Charles Griffin and Company 1958.
58. Moodie PF, Nelson NA, Koch GG. A non-parametric procedure for evaluating treatment effect in the meta-analysis of survival data. *Stat Med* 2004; 23: 1075-1093.
59. Ishak KJ, Platt RW, Joseph L et al. Meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Trials* 2007; 4: 525-539.
60. Viechtbauer W. Learning from the past: refining the way we study treatments. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 980-982.
61. Martin-Latry K, Begaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 256-265.
62. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 721-727.
63. Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *J Gerontol* 1981; 36: 428-434.
64. Borson S, Scanlan J, Brush M et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1021-1027.
65. Thomas-Schoemann A, Alexandre J, Mongaret C et al. [Use of antioxidant and other complementary medicine by patients treated by antitumor chemotherapy: a prospective study]. *Bull Cancer* 2011; 98: 645-653.
66. Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med* 2001; 135: 344-351.
67. Gregoire JP, Sirois C, Blanc G et al. Persistence patterns with oral antidiabetes drug treatment in newly treated patients--a population-based study. *Value Health* 2010; 13: 820-828.
68. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007; 26: 2389-2430.
69. Andersen PK, Esbjerg S, Sorensen TI. Multi-state models for bleeding episodes and mortality in liver cirrhosis. *Stat Med* 2000; 19: 587-599.
70. Andersen PK, Pohar Perme M. Inference for outcome probabilities in multi-state models. *Lifetime Data Anal* 2008; 14: 405-431.
71. Fiocco M, Putter H, van Houwelingen HC. Reduced-rank proportional hazards regression and simulation-based prediction for multi-state models. *Stat Med* 2008; 27: 4340-4358.
72. Spitoni C, Verduijn M, Putter H. Estimation and asymptotic theory for transition probabilities in Markov renewal multi-state models. *Int J Biostat* 2012; 8: 23.

73. de Wreede LC, Fiocco M, Putter H. The mstate package for estimation and prediction in non- and semi-parametric multi-state and competing risks models. *Comput Methods Programs Biomed* 2010; 99: 261-274.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Liste des abréviations utilisées

ABREVIATION	SIGNIFICATION
AM	Assurance Maladie
ELIPSE	Etude Longitudinale sur l'Impact Psychosocial des Pathologies du SEIn
ERASME	Extraction recherches analyses pour un suivi médicoéconomique
ET	Ecart type
GPRD	The General Practice Research Database
IA	Inhibiteur de l'Aromatase
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
MCA	Médicaments/médecines complémentaires ou alternatives
MPR	Medication possession ratio
RH	Récepteurs hormonaux

ANNEXE 2 : Méta-analyses et études de designs différents

Méta-analyses de données combinant des études de designs différents : évaluation des performances du modèle mixte pour méta-analyse sur données longitudinales

Cyril Ferdynus, Laetitia Huiart, Roch Giorgi

Introduction

Certaines méta-analyses doivent inclure des études épidémiologiques de designs différents et ainsi combiner les résultats issus d'études transversales et longitudinales. Dans une étude de pharmaco-épidémiologie portant sur l'observance aux traitements anti-hormonaux dans le cancer du sein nous avons été confrontés au problème d'avoir à combiner des résultats issus d'études de grandes cohortes en bases de données et d'études transversales. De plus, et comme cela peut souvent être le cas, il n'était pas possible de reconstruire les données individuelles pour chacune des études et ce, notamment, en raison de l'absence d'information sur la distribution des censures dans les études de cohortes. Dans ce travail, nous évaluons par simulations, sur données agrégées, la performance du modèle mixte pour méta-analyse sur données longitudinales, permettant de synthétiser les résultats de différentes études.

Matériel et Méthodes

Nous avons simulé les probabilités d'arrêt de traitements anti-hormonaux issues d'études transversales et de cohorte pendant les 5 premières années de traitement. Les résultats de chaque étude étaient synthétisés comme dans une méta-analyse. Nous avons testés plusieurs scénarios, en faisant varier le nombre d'études dans chaque méta-analyse, la probabilité d'arrêt de traitement, la proportion de censures et la variance inter-étude. Chaque scénario était simulé 1000 fois de manière indépendante. Nous avons évalué les performances du modèle mixte pour méta-analyse sur données longitudinales en prenant comme variable dépendante le $\log(-\log)$ de la probabilité d'arrêt de traitement au cours du temps. Le biais et l'erreur quadratique moyenne (EQM) étaient estimés pour chaque scénario.

Résultats

Lorsque la variance inter-étude était faible et la proportion de perdus de vue était de 10%, le biais d'estimation du $\log(-\log)$ de la probabilité d'arrêt était de -0,01 (EQM=0,01). Lorsque la variance inter-étude était grande et la proportion de perdus de vue était de 75%, le biais était de -0.12 (EQM=0.06). Ceci représentait au maximum une différence de -2,7% entre la valeur réelle et la valeur estimée par le modèle. Le modèle avait tendance à sous-estimer la variance inter-étude, avec un biais variant de -0.01 (EQM=0.003) à -0.28 (EQM=0.18).

Conclusions

L'utilisation de modèles mixtes pour données longitudinales permet d'obtenir des résultats robustes de méta-analyses combinant des études de designs différents en l'absence de connaissance sur la distribution des censures. Ces résultats restent robustes même lorsque la variance inter-étude et la proportion de perdus de vue sont importantes. Ces modèles peuvent ainsi être utilisés pour les méta-analyses des mesures de l'observance aux traitements anti-hormonaux dans le cancer du sein.

Méta-Analyses de Données Combinant des Etudes de Designs Différents : Evaluation des Performances du Modèle Linéaire à Effets Mixtes

Cyril Ferdynus¹ – Laetitia Huiart^{1,2,3} – Roch Giorgi^{2,3,4}

¹ Unité de Soutien Méthodologique, CHU La Réunion, Saint-Denis, France

² INSERM, U912 (SESSTIM), Marseille, France

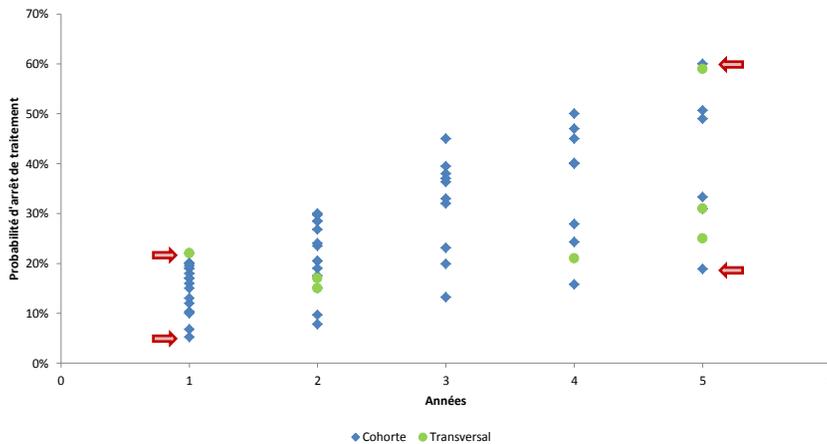
³ Université Aix Marseille, IRD, UMR-S912, Marseille, France

⁴ Service de Santé Publique et d'Information Médicale, Hôpital de la Timone, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, 264 rue St Pierre, 13385 Marseille Cedex, France

7^{ème} Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique - Paris - mai 2013

Problématique

Persistance aux traitements antihormonaux - cancer du sein



Littérature : 17 études sélectionnées – variabilité importante des résultats (Murphy 2012)

➔ Synthèse de ces données
Etude des sources de variabilités

Meta-analyses sur données agrégées

- Etudes transversales : Proportions (Van Houwelingen 2002)
 - Modèle linéaire à effets aléatoires
 - Approximation par la loi normale (Logit, probit, arcsin, $\ln(-\ln)$)
- Etudes de cohorte : Données de survie (Arends 2008)
 - Modèle linéaire à effets mixtes
 - Proportions reportées à plusieurs temps
 - Approximation par la loi normale ($\ln(-\ln)$)
- Combiner les deux approches ?
 - Meta-analyses séparées (perte de puissance)
 - Modèle linéaire à effets mixtes
 - Absence de connaissance sur la distribution des censures
 - ⇒ Quel estimateur de la variance intra étude ?

3

Objectif

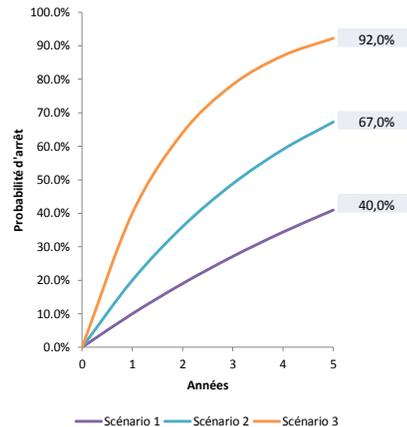
- Evaluer la performance et la robustesse du modèle linéaire à effet mixte
 - Biais et précision
- Meta-analyses d'études de design différents

4

Données simulées

Probabilité d'arrêt de traitement entre 1 à 5 ans : 3 scénarios

- 20 études
 - 10 études transversales
 - 10 études de cohorte
- Pour chaque scénario
 - Censures variant de 10% à 75%
 - Variance inter-étude ($\tau^2 = 0.15, 0.30, 1.0$)
- 1 000 simulations (sous R)



5

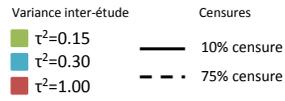
Modèle

- Transformation de la probabilité d'arrêt: $\varphi(Y) = \ln(-\ln(Y))$
- Modèle: $\varphi(Y) = X_i\beta + Z_i b_i + \varepsilon_i$
- Variance intra-étude: Utilisation de la Delta Méthode
 - $var(\varphi(Y)) = var(Y) \cdot (\varphi'(Y))^2$
 - où $var(Y) =$
 - Variance de la loi binomiale: Etudes transversales
 - Estimateur de Kaplan Meier (Greenwood): Etudes de cohortes
 - Mais on ignore volontairement la distribution des censures

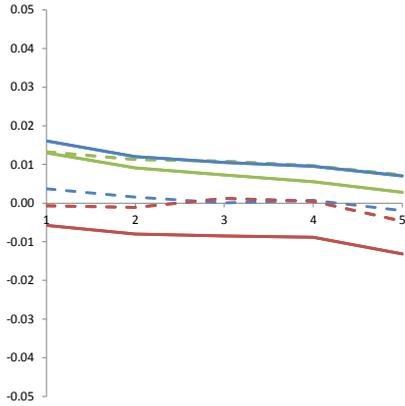
6

Résultats

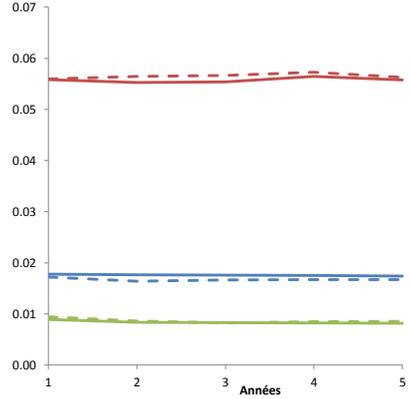
Scénario 1 : 40%, 67%, 92%



Biais (ln-ln)



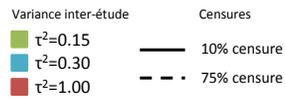
MSE



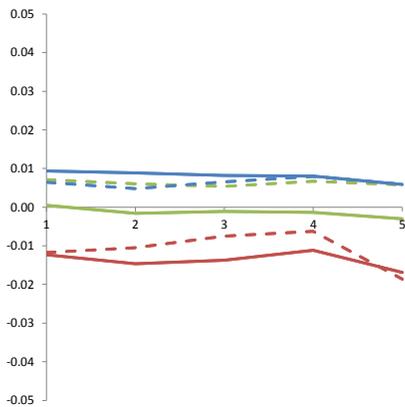
7

Résultats

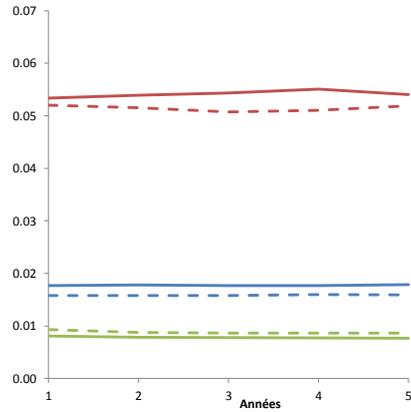
Scénario 1 : 40%, 67%, 92%



Biais (ln-ln)



MSE



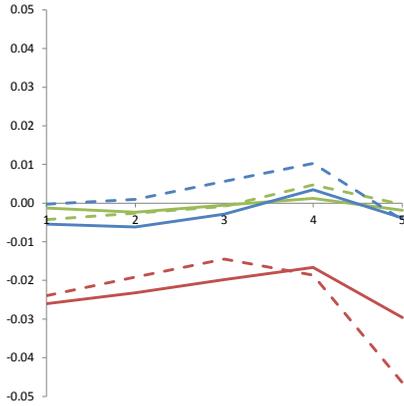
8

Résultats

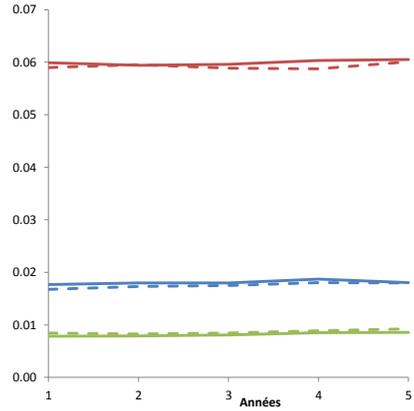
Scénario 1 : 40%, 67%, **92%**

Variance inter-étude Censures
 $\tau^2=0.15$ — 10% censure
 $\tau^2=0.30$ - - - 75% censure
 $\tau^2=1.00$

Biais (ln-(ln))



MSE

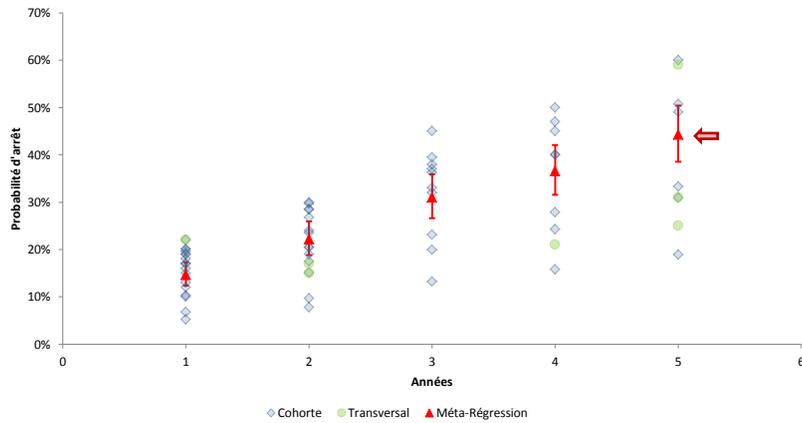


9

Résultats cliniques

Persistence aux traitements antihormonaux - cancer du sein

Huiart, Ferdynus, Giorgi, 2013



Variance inter-étude : 0,25

10

Conclusion

- Modèle mixte pour méta-analyses de design différents => Résultats fiables et robustes
- Peu d'influence du taux de censure et de la variabilité inter-étude sur le biais et la précision

11

Références

- Arends LR, Hunink MG, Stijnen T. Meta-analysis of summary survival curve data. *Statistics in medicine* 2008;27(22):4381-96.
- Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(1):325-8.
- Moodie PF, Nelson NA, Koch GG. A non-parametric procedure for evaluating treatment effect in the meta-analysis of survival data. *Statistics in medicine* 2004;23(7):1075-93.
- Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134(2):459–478
- van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Statistics in medicine* 2002;21(4):589-624.

12

ANNEXE 3 : Questionnaires de la cohorte ELIPPSE40



Elipse

*Etude Longitudinale sur l'Impact
Psychosocial des Pathologies du Sein*

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



**OBSERVATOIRE REGIONAL DE LA SANTE
PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR**

SUIVI LONGITUDINAL DE FEMMES JEUNES ATTEINTES D'UNE PATHOLOGIE DU SEIN EN REGIONS PACA ET CORSE

QUESTIONNAIRE PATIENTE P1 : PASSATION TELEPHONIQUE

PERIODE CONCERNEE : DIAGNOSTIC +10 MOIS

TABLE DES MODULES

A.	<i>Module Séquence thérapeutique, information et participation</i>	3
B.	<i>Module Prise en charge de la maladie.....</i>	8
C.	<i>Module Adaptation Face à la Maladie (MAC 21).....</i>	10
D.	<i>Module Vie affective, Conjugale et Familiale</i>	11
E.	<i>Module Retentissement de la maladie</i>	13
F.	<i>Module Qualité de vie (WHOQOL-BREF)</i>	16
G.	<i>Module Symptomatologie dépressive (CES-D).....</i>	18
H.	<i>Module Comorbidités</i>	19
I.	<i>Module Vie quotidienne, Sociale et Aides</i>	20
J.	<i>Module Vie Professionnelle.....</i>	24

L'ensemble du questionnaire comporte les modalités de réponse : « Ne sait pas » (code 98) et « Non réponse » (code 99).

A. MODULE SEQUENCE THERAPEUTIQUE, INFORMATION ET PARTICIPATION

Nous allons d'abord parler des différents traitements que vous pouvez avoir reçus pour votre maladie du sein. Nous nous intéressons aussi à la façon dont vous avez vécu la relation avec les spécialistes que vous avez pu rencontrer, la façon dont les décisions thérapeutiques ont été prises et la façon dont l'information vous a été délivrée.

A1. Combien de temps s'est écoulé entre le diagnostic et le début du premier traitement (y compris chirurgie) ?

|_|_|_| 1. Jours
2. Mois

Concernant une éventuelle chirurgie :

A2. Pour votre maladie du sein, avez-vous été opérée (hors biopsie, pose de cathéter) ?

1. Oui → **A3**
2. Non → **A10**

Si A2=1

A3. Il s'agissait d'une ...

Réponses pour chaque : 1. Oui / 2. Non

- a. tumorectomie ou mastectomie partielle (on vous a retiré une partie du sein)
- b. mastectomie ou ablation (on vous a retiré la totalité du sein)
- c. autre opération

Si A3c=1

A4. Laquelle ou lesquelles ?

A5. si A3a=2 et A3b=2 : Lors de la consultation avant cette(ces) opération(s) la possibilité d'une tumorectomie a-t-elle été envisagée ?

si A3a=1 : Lors de la consultation avant votre tumorectomie, la possibilité d'une mastectomie a-t-elle été envisagée ?

si A3a=2 et A3b=1 : Lors de la consultation avant votre mastectomie, la possibilité d'une tumorectomie a-t-elle été envisagée ?

1. Oui
2. Non

A6. Parmi les phrases suivantes, quelle est celle qui représente le mieux la façon dont la décision concernant...

si A3a=2 et A3b=2 : votre(vos) opération(s) a été prise ?

si A3a=1 : votre tumorectomie a été prise ?

si A3a=2 et A3b=1 : votre mastectomie a été prise ?

1. La décision a été prise par le chirurgien ou l'équipe médicale uniquement
2. La décision a été prise par le chirurgien ou l'équipe médicale en tenant compte de votre avis
3. La décision a été prise par le chirurgien ou l'équipe médicale et par vous-même en concertation (sur une même base)
4. La décision a été prise par vous-même en tenant compte de l'avis du chirurgien ou de l'équipe médicale
5. La décision a été prise par vous seule

A7. Auriez-vous préféré un autre mode de décision ?

1. Oui. Lequel ? |_|_| (reprendre les codes de A6)
2. Non

A8. Vous diriez que l'information que vous a donnée votre chirurgien a été...

1. Tout à fait suffisante (vous avez eu toute l'information dont vous aviez besoin)
2. Plutôt suffisante
3. Ni suffisante ni insuffisante
4. Plutôt pas suffisante
5. Pas du tout suffisante

A9. Vous diriez que l'information que vous a donnée votre chirurgien a été...

1. Tout à fait compréhensible
2. Plutôt compréhensible
3. Ni compréhensible ni pas compréhensible
4. Plutôt pas compréhensible
5. Pas du tout compréhensible

Concernant une éventuelle chimiothérapie :

A10. Avez-vous été traitée par chimiothérapie ?

si A3a=2 et A3b=2 :

1. Oui, avant la chirurgie → **A11**
2. Oui, après la chirurgie → **A11**
4. Non → **A22**

si A3a=1 :

1. Oui, avant la tumorectomie → **A11**
2. Oui, après la tumorectomie → **A11**
4. Non → **A22**

si A3a=2 et A3b=1 :

1. Oui, avant la mastectomie → **A11**
2. Oui, après la mastectomie → **A11**
4. Non → **A22**

si A2=2 :

3. Oui
4. Non

Si A10=1, 2 ou 3

A11. Cette chimiothérapie a-t-elle été réalisée...

Réponse pour chaque : 1. Oui 2. Non

- a. En hospitalisation classique (hospitalisation d'un ou plusieurs jours)
- b. En hospitalisation de jour (la chimiothérapie a lieu à l'hôpital mais sans hospitalisation)
- c. En hospitalisation à domicile (la chimiothérapie a lieu à domicile)

A11bis. Suivez-vous toujours une chimiothérapie à l'heure actuelle ?

1. Oui
2. Non

A12. Le chimiothérapeute vous a-t-il parlé de plusieurs types de chimiothérapie ?

1. Oui
2. Non

A13. Parmi les phrases suivantes, quelle est celle qui représente le mieux la façon dont la décision concernant l'administration de votre chimiothérapie a été prise ?

1. La décision a été prise par le médecin uniquement
2. La décision a été prise par le médecin en tenant compte de votre avis
3. La décision a été prise par le médecin et par vous-même en concertation (sur une même base)
4. La décision a été prise par vous-même en tenant compte de l'avis du médecin
5. La décision a été prise par vous seule

A14. Auriez-vous préféré un autre mode de décision ?

1. Oui. Lequel ? |__| (*reprendre les codes de A13*)
2. Non

A15. Vous diriez que l'information que vous a donné le chimiothérapeute a été :

1. Tout à suffisante (vous avez eu toute l'information dont vous aviez besoin)
2. Plutôt suffisante
3. Ni suffisante ni insuffisante
4. Plutôt pas suffisante
5. Pas du tout suffisante

A16. Vous diriez que l'information que vous a donné le chimiothérapeute a été :

1. Tout à fait compréhensible
2. Plutôt compréhensible
3. Ni compréhensible ni pas compréhensible
4. Plutôt pas compréhensible
5. Pas du tout compréhensible

A17. Suite à la chimiothérapie, avez-vous perdu vos cheveux ?

1. Oui totalement → **A18**
2. Oui partiellement → **A18**
3. Non → **A22**

Si A17=1 ou 2

A18. Avez-vous utilisé une perruque ?

1. Oui → **A19**
2. Non car vous ne le vouliez pas → **A22**
3. Non car c'était trop cher → **A22**
4. Non pour une autre raison → **A22**

Laquelle : _____

Si A18=1

A19. En avez-vous été...

1. Très satisfaite
2. Plutôt satisfaite
3. Ni satisfaite ni insatisfaite
4. Plutôt pas satisfaite
5. Pas du tout satisfaite

A20. Lors du choix de cette perruque, avez-vous rencontré...

Réponse pour chaque : 1. Oui 2. Non

- a. Des problèmes de financement
- b. Des difficultés pour vous informer
- c. D'autres difficultés. Précisez : _____

A21. Pourriez-vous nous dire, même de façon approximative, quel était le prix de cette perruque ?

/ _____ / euros / _____ / francs

Concernant une éventuelle radiothérapie :

A22. Avez-vous été traitée par radiothérapie, c'est-à-dire par des rayons ?

1. Oui → **A23**
2. Non → **A25**

Si A22=1

A23. Vous diriez que l'information que vous a donné votre radiothérapeute a été :

1. Tout à fait suffisante (vous avez eu toute l'information dont vous aviez besoin)
2. Plutôt suffisante
3. Ni suffisante ni insuffisante
4. Plutôt pas suffisante
5. Pas du tout suffisante

A24. Vous diriez que l'information que vous a donné votre radiothérapeute a été :

1. Tout à fait compréhensible
2. Plutôt compréhensible
3. Ni compréhensible ni pas compréhensible
4. Plutôt pas compréhensible
5. Pas du tout compréhensible

Concernant l'hormonothérapie :

A25. Etes-vous traitée par hormonothérapie ?

1. Oui → **A26**
2. Non → **A33**

Si A25=1

A26. Laquelle ? (question ouverte précodée)

1. Tamoxifene (Nolvadex, Kessar, Oncotam, Tamofene)
2. Decapeptyl
3. Enantone
4. Zoladex
5. Autre. Précisez : _____

A27. Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous oublié de prendre vos cachets d'hormonothérapie ?

1. /_/_/_/ fois → **A29**

Si A27=ns

A28. Etait-ce plutôt :

1. 1 ou 2 fois
2. 3 ou 4 fois
3. Plus de 4 fois

A29. Parmi les phrases suivantes, quelle est celle qui représente le mieux la façon dont la décision concernant votre traitement par hormonothérapie a été prise ?

1. La décision a été prise par le médecin uniquement
2. La décision a été prise par le médecin en tenant compte de votre avis
3. La décision a été prise par le médecin et par vous-même en concertation (sur une même base)
4. La décision a été prise par vous-même en tenant compte de l'avis du médecin
5. La décision a été prise par vous seule

A30. Auriez-vous préféré un autre mode de décision ?

1. Oui. Lequel ? /_/_/ (reprendre codes de A29)
2. Non

A31. Vous diriez que l'information que vous a donné le médecin vous ayant prescrit l'hormonothérapie a été :

1. Tout à fait suffisante (vous avez eu toute l'information dont vous aviez besoin)
2. Plutôt suffisante
3. Ni suffisante ni insuffisante
4. Plutôt pas suffisante
5. Pas du tout suffisante

A32. Vous diriez que l'information que vous a donné le médecin vous ayant prescrit l'hormonothérapie a été :

1. Tout à fait compréhensible
2. Plutôt compréhensible
3. Ni compréhensible ni pas compréhensible
4. Plutôt pas compréhensible
5. Pas du tout compréhensible

A33. Parmi l'ensemble de vos traitements, vous a-t-on proposé de participer à un essai clinique ou thérapeutique, c'est-à-dire d'expérimenter un nouveau traitement ?

1. Oui → **A34**
2. Non → **module suivant**

Si A33=1

A34. Avez-vous accepté d'y participer ?

1. Oui
2. Non

B. MODULE PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE

Nous allons maintenant parler de certains aspects de la prise en charge de votre maladie et de son traitement...

B1. Depuis le début de votre maladie, avez-vous bénéficié d'un soutien psychologique par un professionnel (psychologue ou psychiatre) ?

1. Oui, vous avez eu un suivi régulier → **B2**
2. Oui, vous avez eu un suivi ponctuel (quelques consultations) → **B2**
3. Vous n'avez eu qu'une seule consultation → **B2**
4. Vous n'avez eu aucune consultation → **B4**

Si B1=1 ou 2 ou 3

B2. Ce soutien avait été initié...

1. Dans le cadre d'un suivi proposé par l'établissement où vous êtes/étiez soignée
2. De votre propre initiative, à la suite de votre maladie
3. Avant votre maladie

B3. Bénéficiez-vous toujours de ce soutien ?

1. Oui
2. Non

→ ***Passez à la question B5***

Si B1=4

B4. Quelle est la principale raison pour laquelle vous n'en avez-vous pas bénéficié ? (ouvert précodé)

1. Par choix (vous ne souhaitez pas en bénéficier)
2. En raison de l'absence de besoin
3. Par manque d'information
4. Aucune proposition de prise en charge ne vous a été faite
5. En raison de l'absence d'offre de prise en charge dans la structure de soins où vous étiez soignée
6. Autre. Précisez : _____

B5. Pour échanger au sujet de votre maladie ou obtenir de l'information...

- a. Vous utilisez ou avez utilisé des forums Internet
 1. Oui → **B5b**
 2. Non → **B5b**
- b. Vous avez discuté avec d'autres patientes du centre de soin
 1. Oui → **B5c**
 2. Non → **B5c**
- c. Vous avez discuté avec des connaissances ou des proches atteints de la même maladie que la vôtre
 1. Oui → **B5d**
 2. Non → **B5d**
- d. Vous avez rencontré des associations de malades
 1. Oui → **B7**
 2. Non → **B6**

Si B5d=2

B6. Quelle est la principale raison pour laquelle vous n'avez-vous pas pris contact avec une association de malades ? (ouvert précodé)

1. Par choix personnel
2. Par manque d'information
3. En raison de l'absence d'association à proximité de chez vous ou dans la structure de soins
4. Autre. Précisez : _____

B7. Depuis le diagnostic de votre maladie, avez-vous rencontré un(e) assistante sociale ?

1. Oui → **B8**
2. Non → **B10**

Si B7=1

B8. Cette rencontre a été initiée par...

1. Vous-même
2. L'assistante sociale
3. L'intermédiaire d'un soignant
4. Autre. Précisez : _____

B9. Globalement, avez-vous été satisfaite de l'aide reçue par l'assistante sociale ?

1. Très satisfaite
2. Plutôt satisfaite
3. Ni satisfaite ni insatisfaite
4. Plutôt pas satisfaite
5. Pas du tout satisfaite

→ **Passez au module suivant**

Si B7=2

B10. Pour quelle(s) raison(s) ?

- Réponses pour chaque : 1. Oui / 2. Non
- a. Par choix (vous ne souhaitez pas en rencontrer)
 - b. Par manque d'information
 - c. En raison de l'absence de besoin particulier
 - d. Autre. Précisez : _____

C. MODULE ADAPTATION FACE A LA MALADIE (MAC 21)

Les énoncés qui vont suivre décrivent les réactions de personnes malades. Pouvez-vous nous dire pour chaque énoncé dans quelle mesure il s'applique à vous actuellement.

Réponses pour chaque :

1. Ne s'applique pas du tout à moi
2. Ne s'applique pas à moi
3. S'applique à moi
4. S'applique totalement à moi

- C1. **J'ai l'impression que je ne peux rien faire pour me remonter le moral.**
- C2. **J'ai l'impression que mes problèmes de santé m'empêchent de faire des projets d'avenir.**
- C3. **Je crois que mon attitude positive sera bénéfique à ma santé.**
- C4. **Je ne supporte pas très bien ma maladie.**
- C5. **Je crois fermement que je vais aller mieux.**
- C6. **Je sens que tout ce que je peux faire ne sert à rien.**
- C7. **Je sens que la vie est sans espoir.**
- C8. **J'ai des projets pour l'avenir, par exemple les vacances, le travail, le logement.**
- C9. **J'ai peur que la maladie récidive ou empire.**
- C10. **Je crois que mon état d'esprit peut beaucoup influencer sur ma santé.**
- C11. **Je sens qu'il n'y a rien que je puisse faire pour m'aider.**
- C12. **J'essaie de continuer ma vie comme je l'ai toujours fait.**
- C13. **Je souffre d'une grande angoisse à ce sujet.**
- C14. **Je n'ai pas beaucoup d'espoir pour le futur.**
- C15. **J'ai envie d'abandonner.**
- C16. **J'essaie de garder le sens de l'humour par rapport à ça.**
- C17. **J'essaie d'avoir une attitude très positive.**
- C18. **Je me sens complètement perdu(e) à l'égard de ce que je dois faire.**
- C19. **Je me sens très en colère contre ce qui m'est arrivé.**
- C20. **Je me concentre sur les aspects positifs de ma vie.**
- C21. **J'essaie de combattre la maladie.**

D. MODULE VIE AFFECTIVE, CONJUGALE ET FAMILIALE

Nous allons maintenant vous poser quelques questions concernant votre vie affective, conjugale et familiale...

D1. Actuellement, êtes-vous en couple (que vous viviez avec la personne ou non) ?

1. Oui
2. Non

D2. Juste avant votre maladie, étiez-vous en couple (que vous viviez avec la personne ou non) ?

1. Oui
2. Non → **D8**

Si vous étiez en couple au moment du diagnostic mais que vous ne l'êtes plus actuellement (D2=1 ET D1=2) → D7

Si vous êtes actuellement en couple et que vous l'étiez également avant la maladie (D2=1 ET D1=1) → D3

D3. Etes-vous à l'heure actuelle en couple avec la même personne qu'avant votre maladie ?

1. Oui → **D4**
2. Non → **D7**

Si D3=1

D4. Dans quelle mesure êtes-vous préoccupée par rapport aux possibles répercussions psychologiques de votre maladie sur votre conjoint ou compagnon ?

1. Très préoccupée
2. Plutôt préoccupée
3. Ni préoccupée ni pas préoccupée
4. Plutôt pas préoccupée
5. Pas du tout préoccupée

D5. Etes-vous satisfaite de la façon dont votre conjoint ou compagnon s'est impliqué dans votre maladie et son traitement (accompagnement au centre de soins...) ?

1. Très satisfaite
2. Plutôt satisfaite
3. Ni satisfaite ni insatisfaite
4. Plutôt pas satisfaite
5. Pas du tout satisfaite

D6. Depuis l'annonce du diagnostic, votre conjoint ou compagnon a-t-il changé son investissement...

- Réponse pour chaque :
1. Oui et il est plus investi
 2. Oui et il est moins investi
 3. Pas de changement, il s'est toujours investi
 4. Pas de changement, il s'est toujours peu investi

- a. Du point de vue affectif
- b. Quant à sa gestion des enfants et des tâches quotidiennes
- c. Du point de vue professionnel
- d. Du point de vue de ses propres loisirs
- e. Du point de vue des loisirs de la famille

→ D8

Si vous étiez en couple au moment du diagnostic mais que vous ne l'êtes plus maintenant ou plus avec la même personne ((D2=1 et D1=2) OU (D3=2))

D7. Si vous aviez à donner une raison à votre séparation avec la personne avec qui vous étiez au moment où vous avez appris votre maladie, vous diriez que...

1. Vous l'avez quitté(e) à cause de votre maladie
2. Il / elle vous a quitté(e) à cause de votre maladie
3. Vous vous êtes séparés à cause de votre maladie
4. Vous vous êtes séparés pour d'autres raisons
5. Votre conjoint(e) / compagnon(agne) est décédé(e) (ne pas proposer)

→ **D8**

D8. Combien avez-vous eu d'enfants, y compris les enfants éventuellement adoptés ?

|_|_| enfants dont |_|_| enfants adoptés

Si aucun enfant (D8=0) → D10

Si au moins un enfant (D8 ≥ 1) → D9

D9. Quel est l'âge et le sexe de tous les enfants ?

- | | | | |
|--------------|-----------------|--------------------------|------------------|
| a. Enfant 1 | _ _ ans ou mois | 1. Masculin / 2. Féminin | 9. Enfant décédé |
| b. Enfant 2 | _ _ ans ou mois | 1. Masculin / 2. Féminin | 9. Enfant décédé |
| c. Enfant 3 | _ _ ans ou mois | 1. Masculin / 2. Féminin | 9. Enfant décédé |
| d. Enfant 4 | _ _ ans ou mois | 1. Masculin / 2. Féminin | 9. Enfant décédé |
| e. Enfant 5 | _ _ ans ou mois | 1. Masculin / 2. Féminin | 9. Enfant décédé |
| f. Enfant 6 | _ _ ans ou mois | 1. Masculin / 2. Féminin | 9. Enfant décédé |
| g. Enfant 7 | _ _ ans ou mois | 1. Masculin / 2. Féminin | 9. Enfant décédé |
| h. Enfant 8 | _ _ ans ou mois | 1. Masculin / 2. Féminin | 9. Enfant décédé |
| i. Enfant 9 | _ _ ans ou mois | 1. Masculin / 2. Féminin | 9. Enfant décédé |
| j. Enfant 10 | _ _ ans ou mois | 1. Masculin / 2. Féminin | 9. Enfant décédé |

D10. Combien avez-vous eu de grossesses ?

|_|_| grossesse(s)

E. MODULE RETENTISSEMENT DE LA MALADIE

Nous allons maintenant parler du retentissement de votre maladie du sein...

E1. Aujourd'hui, diriez-vous que votre maladie a eu des conséquences dans chacun des domaines suivants...

- Réponses pour chaque :
1. Oui des conséquences négatives
 2. Oui des conséquences positives
 3. Oui des conséquences à la fois positives et négatives
 4. Non pas de conséquence
- a. Vie de famille (enfants...)
b. Vie de couple (**si D1=1 ou D2=1**)
c. Vie sexuelle
d. Vie sociale (amis, loisirs...)
e. Vie quotidienne (taches ménagères, courses, etc.)
f. Vie professionnelle
g. Autre domaine. Précisez : _____

Pour celles qui ont au moins 1 enfant non décédé (D8≥1 ET D9a, b...≠9) → E2

Pour celles qui n'ont aucun enfant (D8=0) → E9

E2. Dans quelle mesure votre ou vos enfant(s) sont-ils au courant de votre maladie ?

1. Ils sont tous au courant → **E3**
2. Ils ne sont pas tous au courant → **E3**
3. Aucun n'est au courant → **E6**

Si E2=1 ou 2

E3. Comment l'ont-il appris ? (*question ouverte précodée au moins au pilote*)

1. Vous ou votre conjoint avez annoncé
2. Ils l'ont appris par inadvertance
3. Autre. Précisez : _____

E4. A quel moment l'ont-ils appris ?

1. Au moment de l'annonce du diagnostic
2. Pendant les traitements
3. A un autre moment. Précisez : _____

E5. Parlez-vous de votre maladie avec votre ou vos enfants ?

1. Très souvent
2. Souvent
3. Rarement
4. Jamais

E6. Depuis le début de votre maladie, chez votre ou vos enfants, avez-vous constaté...

- Réponse pour chaque :
- | | |
|------------------------------------|---------------------------|
| 1. Très importants | 4. Pas importants |
| 2. Importants | 5. Pas du tout importants |
| 3. Ni importants ni pas importants | 6. Pas de changement |
- a. Des changements de comportement à votre égard
b. Des changements de comportements à l'égard d'autres personnes (membres de la famille, enfants du même âge) (surcroît d'affection, hyperactivité, mutisme...)
c. Des difficultés au niveau scolaire (apparition ou aggravation de problèmes)
d. Des problèmes de santé (apparition ou aggravation)
e. Des problèmes psychologiques (apparition ou aggravation au niveau de l'image du corps, troubles du comportement alimentaire...)
f. D'autres changements. Précisez : _____

Si E6a différent de 6

E7. Concernant les changements à votre égard, lesquels avez-vous observés ? (*question ouverte précodée, plusieurs réponses possibles*)

1. Surcroît d'affection
2. Agressivité
3. Hyperactivité
4. Mutisme
5. Plus sage
4. Autre. Précisez : _____

Si E6a OU E6b OU E6c OU E6d OU E6e OU E6f différent de 6 → E8

Sinon → E9

E8. Pour les problèmes de votre ou de vos enfants, avez-vous consulté un professionnel (psychologue, psychiatre, pédopsychiatre) ? (*consigne enquêteur : uniquement pour les problèmes liés à la maladie de la mère, pas pour d'éventuels problèmes préexistants*)

1. Oui
2. Non

Nous allons maintenant parler d'éventuelles conséquences de certains traitements. Etant donné la grande diversité des traitements existants, il est tout à fait possible que ces conséquences ne correspondent pas du tout à votre cas.

E9. Avez-vous des difficultés d'attention, par exemple pour lire ou regarder la télévision ?

1. Très souvent → **E10**
2. Souvent → **E10**
3. Rarement → **E10**
4. Jamais → **E13**

Si E9≠4

E10. Ces troubles de l'attention existaient-ils avant votre maladie ?

1. Oui → **E11**
2. Non → **E12**

Si E10=1

E11. Aujourd'hui, par rapport à avant votre maladie, vous diriez que ces troubles...

1. Ont diminué
2. Ont augmenté
3. N'ont pas évolué

E12. La gêne occasionnée par ces troubles dans votre vie quotidienne est-elle ?

1. Très importante
2. Importante
3. Ni importante ni pas importante
4. Pas importante
5. Pas du tout importante

E13. Avez-vous des difficultés pour mémoriser ou vous souvenir de certaines choses ?

1. Très souvent → **E14**
2. Souvent → **E14**
3. Rarement → **E14**
4. Jamais → **module suivant**

Si E13≠4

E14. Ces troubles de la mémoire existaient-ils avant votre maladie ?

1. Oui → **E15**
2. Non → **E16**

Si E14=1

E15. Aujourd'hui, par rapport à avant votre maladie, vous diriez que ces troubles...

1. Ont diminué
2. Ont augmenté
3. N'ont pas évolué

E16. La gêne occasionnée par ces troubles dans votre vie quotidienne est-elle ?

1. Très importante
2. Importante
3. Ni importante ni pas importante
4. Pas importante
5. Pas du tout importante

F. MODULE QUALITE DE VIE (WHOQOL-BREF)

Nous allons maintenant vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez par rapport à votre qualité de vie, votre santé et d'autres aspects de votre vie. Répondez s'il vous plaît à toutes les questions. Si vous n'êtes pas sûre de la réponse à donner à une question, choisissez celle qui vous paraît la plus juste. Il se pourrait bien que ce soit la première réponse qui vous vienne à l'esprit.

Essayez de garder en tête vos propres critères, espoirs, plaisirs et préoccupations. Nous vous demandons de penser aux 15 jours qui viennent de s'écouler.

	Très mauvaise	Mauvaise	Ni bonne, ni mauvaise	Bonne	Très bonne
F1. Comment trouvez-vous votre qualité de vie ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout satisfaite	Pas satisfaite	Ni satisfaite ni insatisfaite	Satisfaite	Très satisfaite
F2. Etes-vous satisfaite de votre santé ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Complètement
F3. La douleur physique vous empêche-t-elle de faire ce que vous avez à faire ?	1	2	3	4	5
F4. Un traitement médical vous est-il nécessaire pour faire face à la vie de tous les jours ?	1	2	3	4	5
F5. Trouvez-vous la vie agréable ?	1	2	3	4	5
F6. Vos croyances personnelles donnent-elles un sens à votre vie ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Complètement
F7. Etes-vous capable de vous concentrer ?	1	2	3	4	5
F8. Vous sentez-vous en sécurité dans votre vie de tous les jours ?	1	2	3	4	5
F9. Votre environnement est-il sain (pollution, bruit, salubrité, etc.) ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Complètement
F10. Avez-vous assez d'énergie dans la vie de tous les jours ?	1	2	3	4	5
F11. Acceptez-vous votre apparence physique ?	1	2	3	4	5
F12. Avez-vous assez d'argent pour satisfaire vos besoins ?	1	2	3	4	5
F13. Avez-vous le sentiment d'être assez informée pour faire face à la vie de tous les jours ?	1	2	3	4	5
F14. Avez-vous la possibilité d'avoir des activités de loisirs ?	1	2	3	4	5

	Très mauvaise	Mauvaise	Ni bonne, ni mauvaise	Bonne	Très bonne
F15. Comment trouvez-vous votre capacité à vous déplacer seule ?	1	2	3	4	5

	Pas du tout satisfaite	Pas satisfaite	Ni satisfaite ni insatisfaite	Satisfaite	Très satisfaite
F16. Etes-vous satisfaite de votre sommeil ?	1	2	3	4	5
F17. Etes-vous satisfaite de votre capacité à accomplir vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4	5
F18. Etes-vous satisfaite de votre capacité à travailler ?	1	2	3	4	5
F19. Avez-vous une bonne opinion de vous-même ?	1	2	3	4	5
F20. Etes-vous satisfaite de vos relations personnelles ?	1	2	3	4	5
F21. Etes-vous satisfaite de votre vie sexuelle ?	1	2	3	4	5
F22. Etes-vous satisfaite du soutien que vous recevez de vos amis ?	1	2	3	4	5
F23. Etes-vous satisfaite de l'endroit où vous vivez ?	1	2	3	4	5
F24. Avez-vous facilement accès aux soins dont vous avez besoin ?	1	2	3	4	5
F25. Etes-vous satisfaite de vos moyens de transport ?	1	2	3	4	5
	Jamais	Parfois	Souvent	Très souvent	Toujours
F26. Eprenez-vous souvent des sentiments négatifs comme le cafard, le désespoir, l'anxiété ou la dépression ?	1	2	3	4	5

G. MODULE SYMPTOMATOLOGIE DEPRESSIVE (CES-D)

Les impressions suivantes sont ressenties par la plupart des gens. Pourriez-vous indiquer la fréquence avec laquelle vous avez éprouvé les sentiments ou les comportements présentés dans cette liste, durant la semaine écoulée.

Réponses pour chaque :

1. Jamais ; très rarement (moins d'1 jour)
2. Occasionnellement (1 à 2 jours)
3. Assez souvent (3 à 4 jours)
4. Fréquemment ; tout le temps (5 à 7 jours)

G1. J'ai été contrariée par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas

G2. Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit

G3. J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille ou de mes ami(e)s

G4. J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres

G5. J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais

G6. Je me suis sentie déprimée

G7. J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort

G8. J'ai été confiante en l'avenir

G9. J'ai pensé que ma vie était un échec

G10. Je me suis sentie craintive

G11. Mon sommeil n'a pas été bon

G12. J'ai été heureuse

G13. J'ai parlé moins que d'habitude

G14. Je me suis sentie seule

G15. Les autres ont été hostiles envers moi

G16. J'ai profité de la vie

G17. J'ai eu des crises de larmes

G18. Je me suis sentie triste

G19. J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas

G20. J'ai manqué d'entrain

H. MODULE COMORBIDITES

Nous allons maintenant parler de vos éventuels autres problèmes de santé...

H1. Souffrez-vous d'une autre maladie, d'un handicap ou prenez-vous un traitement pour une autre raison que votre maladie du sein ? (telle que diabète, hypertension, insuffisance cardiaque, asthme, dépression, sida, hépatite, problèmes thyroïdiens)

1. Oui → **H2**
2. Non → **module suivant**

Si H1=1

H2. La ou lesquelles ?

Nom de la maladie ou du handicap	H3. Globalement, la gêne physique occasionnée par cette maladie (ce handicap) dans votre vie de tous les jours est-elle ?						H4. Globalement, l'impact psychologique (inquiétude, angoisse...) de cette maladie (ce handicap) est-il ?					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1. _____	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
2. _____	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
3. _____	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
4. _____	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
5. _____	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Réponses :

1. Très important(e)
2. Important(e)
3. Ni important(e) ni pas important(e)
4. Pas important(e)
5. Pas du tout important(e)
6. Pas de gêne ou pas d'impact

H5. Parmi l'ensemble de vos maladies et handicaps, y compris votre maladie du sein, laquelle vous gêne le plus physiquement dans votre vie de tous les jours ?

(reprendre les codes de H2, coder 0 pour la maladie du sein)

H6. Parmi l'ensemble de vos maladies et handicaps, y compris votre maladie du sein, laquelle a l'impact psychologique le plus important dans votre vie de tous les jours ?

(reprendre les codes de H2, coder 0 pour la maladie du sein)

I. MODULE VIE QUOTIDIENNE, SOCIALE ET AIDES

Nous allons maintenant parler de votre vie quotidienne et sociale...

I1. Combien de personnes vivent actuellement dans votre foyer (conjoint, enfants, parents, frères et sœurs...) y compris vous-même ?

- a. |__|__| personnes
- b. dont |__|__| personnes de moins de 14 ans

I2. Actuellement, vous résidez...

1. A votre domicile personnel, que vous soyez locataire ou propriétaire
2. Au domicile d'un membre de votre famille
3. Au domicile d'un ami, d'une amie
4. Dans un service de soins de suite et de réadaptation
5. En foyer (jeunes travailleurs, femmes battues...) ou à l'hôtel
6. Dans une association (« SOS habitat et soins »...) ou en centre d'hébergement
7. Autre. Précisez : _____

I3. Depuis l'annonce du diagnostic, avez-vous changé de logement ?

1. Oui de façon temporaire pendant les traitements
2. Oui de façon définitive à cause de votre maladie
3. Oui de façon définitive pour une autre raison
4. Non
5. Autre. Précisez : _____

I4. Avant le diagnostic, pour effectuer les tâches quotidiennes (ménage, courses) ou s'occuper de vos enfants (si a des enfants) étiez-vous aidée par ?

Réponse pour a : /__ / heures par jour (*journee type hors mercredi et week-end*)

a. Votre conjoint / compagnon (**si était en couple, si D2=1**)

Réponse pour chaque : heures par semaine (*semaine type hors vacances scolaires*)

- b. Un ou des membres de votre famille
- c. Des amis
- d. D'autres personnes non rémunérées (non professionnelles). Précisez : _____

I5. Par ailleurs, avant le diagnostic, aviez-vous recours à :

Réponse pour chaque : 1. Oui 2. Non

Pour les tâches ménagères ou faire les courses...

- a. Une femme de ménage
 - b. Une aide ménagère, une travailleuse familiale ou un emploi familial
- Pour prendre en charge votre ou un de vos enfants ... (**si a des enfants < 6 ans**)
- c. L'école maternelle
 - d. La crèche, la halte garderie
 - e. Une assistante maternelle ou une nounou
 - f. Une baby-sitter

I6. Au cours des traitements, pour effectuer les tâches quotidiennes (ménage, courses) ou s'occuper de vos enfants (si a des enfants) étiez-vous aidée par ?

Réponse pour a /__ / heures par jour (*journee type hors mercredi et week-end*)

a. Votre conjoint / compagnon (**si est en couple si D1=1 ou D2=1**)

Réponse pour chaque : heures par semaine (*semaine type hors vacances scolaires*)

- b. Un ou des membres de votre famille
- c. Des amis
- d. D'autres personnes non rémunérées (non professionnelles). Précisez : _____
- e. Des voisins

I7. Par ailleurs, au cours des traitements, avez-vous eu recours à :

Réponse pour chaque : 1. Oui 2. Non

Pour les tâches ménagères ou faire les courses...

a. Une femme de ménage, une aide ménagère, une travailleuse familiale ou un emploi familial

Pour prendre en charge votre ou un de vos enfants ... **(si a des enfants < 6 ans)**

b. L'école maternelle

c. La crèche, la halte garderie

d. Une assistante maternelle ou une nounou

e. Une baby-sitter

I8. Globalement, diriez-vous que l'aide que vous avez reçue au cours des traitements pour effectuer ces tâches a été ?

1. Tout à fait suffisante

2. Plutôt suffisante

3. Ni suffisante ni insuffisante

4. Plutôt pas suffisante

5. Pas du tout suffisante

Si a reçu l'aide d'une aide ménagère ou d'une femme de ménage au cours des traitements (I7a=1) → I9

Sinon → I13

I9. En moyenne, combien de temps la femme de ménage ou l'aide ménagère qui vous aidait passait-elle par semaine à votre domicile ?

|_|_| heures

I10. Avez-vous bénéficié d'une participation (financière ou en nombre d'heures d'intervention) de la part d'un ou plusieurs organismes pour financer cette personne ?

1. Oui → **I11**

2. Non → **I13**

Si I10=1

I11. De la part de quel(s) organisme(s) ? (plusieurs réponses possibles) (ouvert précodé avec relance : Laquelle puis une autre ?)

Réponses pour chaque : 1. Oui 2. Non

a. Caisse d'allocations familiales (CAF)

b. Caisse d'Assurance Maladie

c. Mutuelle complémentaire

d. Assurance privée

e. Mairie ou Centre communal d'action sociale (CCAS)

f. Conseil général

g. Autre. Précisez : _____

I12. Pour obtenir cette participation, avez-vous trouvé les démarches...

1. Très difficiles

2. Difficiles

3. Ni difficiles ni faciles

4. Faciles

5. Très faciles

→ **I14**

I13. Quelle est la principale raison pour laquelle vous n'avez pas bénéficié d'une participation (financière ou en nombre d'heures) pour financer une personne pour vous aider à faire ces tâches ? (ouvert précodé – une seule réponse possible)

1. Votre demande est en cours

2. Votre demande d'aide refusée

3. Vous n'avez pas fait de demande par manque d'information

4. Vous n'avez pas fait de demande par choix personnel (voulait faire comme avant...)

5. Vous n'avez pas fait de demande car vous vous saviez hors des critères d'attribution

6. En raison de l'absence de besoin

7. En raison de problèmes financiers

8. Autre. Précisez : _____

A toutes

I14. **Aujourd'hui, par rapport à la période des traitements, pour effectuer des tâches ménagères ou faire les courses, vous éprouvez ?**

1. Plus de difficultés
2. Autant de difficultés
3. Moins de difficultés
4. Pas de difficultés avant ni maintenant

I15. **Aujourd'hui, par rapport à la période ayant précédé votre maladie, pour effectuer des tâches ménagères ou faire les courses, vous éprouvez ?**

1. Plus de difficultés
2. Autant de difficultés
3. Moins de difficultés
4. Pas de difficultés avant ni maintenant

I16. **Aujourd'hui, pour effectuer les tâches quotidiennes (ménage, courses) ou s'occuper de vos enfants (si a des enfants) êtes-vous aidée par ?**

Réponse pour a : /___/ heures par jour (*journee type hors mercredi et week-end*)

a. Votre conjoint / compagnon (*si est en couple, si D1=1*)

Réponse pour chaque : heures par semaine (*semaine type hors vacances scolaires*)

- b. Un ou des membres de votre famille
- c. Des amis
- d. D'autres personnes non rémunérées (non professionnelles). Précisez : _____
- e. Des voisins

I17. **Par ailleurs, aujourd'hui, avez-vous recours à :**

Réponse pour chaque : 1. Oui 2. Non

Pour les tâches ménagères ou faire les courses...

a. Une femme de ménage, une aide ménagère, une travailleuse familiale ou un emploi familial

Pour prendre en charge votre ou un de vos enfants ... (*si a des enfants < 6 ans*)

- b. L'école maternelle
- c. La crèche, la halte garderie
- d. Une assistante maternelle ou une nounou
- e. Une baby-sitter

I18. **Globalement, vous diriez que l'aide que vous recevez aujourd'hui pour effectuer ces tâches est ?**

1. Tout à fait suffisante
2. Plutôt suffisante
3. Ni suffisante ni insuffisante
4. Plutôt pas suffisante
5. Pas du tout suffisante

Si a au moins un enfant < 6 ans

I19. **Bénéficiez-vous une aide financière pour assurer la garde de votre ou vos enfants (aide sociale, assurance...)**

1. Oui
2. Non

Si reçoit l'aide d'une aide ménagère ou d'une femme de ménage (I17a=1) → I20

Sinon → I24 si concernée

I20. **En moyenne, combien de temps la femme de ménage ou l'aide ménagère qui vous aide passe-t-elle par semaine à votre domicile ?**

|_|_| heures

I21. **Bénéficiez-vous d'une participation (financière ou en nombre d'heures d'intervention) de la part d'un ou plusieurs organismes pour financer l'intervention de cette personne ?**

1. Oui
2. Non

Si pas d'aide ou pas de financement pendant les traitements ET financement aujourd'hui ((I7a=2 OU I10=2) ET I21=1) → I22

Si aide financée pendant les traitements ET plus d'aide financée ou plus d'aide aujourd'hui (I10=1 ET (I17a=2 OU I21=2) → I24

Sinon → I25

Si pas d'aide ou pas de financement pendant les traitements ET financement aujourd'hui

I22. De la part de quel(s) organisme(s) ? (plusieurs réponses possibles) (ouvert précodé avec relance : Laquelle puis une autre ?)

- Réponses pour chaque : 1. Oui 2. Non
- a. Caisse d'allocations familiales (CAF)
 - b. Caisse d'Assurance Maladie
 - c. Mutuelle complémentaire
 - d. Assurance privée
 - e. Mairie ou Centre communal d'action sociale (CCAS)
 - f. Conseil général

I23. Pour obtenir cette participation, avez-vous trouvé les démarches...

- 1. Très difficiles
- 2. Difficiles
- 3. Ni difficiles ni faciles
- 4. Faciles
- 5. Très faciles

→ I25

Si aide financée pendant les traitements ET plus d'aide ou d'aide financée aujourd'hui

I24. Quelle est la principale raison pour laquelle vous ne bénéficiez plus d'une participation (financière ou en nombre d'heures) concernant l'aide ménagère ou la femme de ménage ? (ouvert précodé – une seule réponse possible)

- 1. Le droit / le quota d'aide a pris fin
- 2. Par choix (vous ne le souhaitez plus)
- 3. En raison de l'absence de besoin
- 4. Pour des raisons financières (problèmes pour financer la part restant à votre charge)
- 5. Autre. Précisez : _____

Ces derniers mois, dans votre entourage, combien de personnes, lorsque vous en aviez besoin... :

I25. Vous ont réconfortée et écoutée... ?

- a. Parmi les membres de votre famille /___/
- b. Parmi vos ami(e)s /___/
- c. Parmi vos collègues /___/
- d. Parmi les professionnels de la santé (médecins, psychologues...) /___/

I26. Se sont occupées de vous et vous ont aidée matériellement ?

- a. Parmi les membres de votre famille /___/
- b. Parmi vos ami(e)s /___/
- c. Parmi vos collègues /___/
- d. Parmi les professionnels de la santé (médecins, psychologues...) /___/

I27. Vous ont donné des conseils, des informations, des suggestions ?

- a. Parmi les membres de votre famille /___/
- b. Parmi vos ami(e)s /___/
- c. Parmi vos collègues /___/
- d. Parmi les professionnels de la santé (médecins, psychologues...) /___/

I28. Vous ont redonné confiance en vous-même ?

- a. Parmi les membres de votre famille /___/
- b. Parmi vos ami(e)s /___/
- c. Parmi vos collègues /___/
- d. Parmi les professionnels de la santé (médecins, psychologues...) /___/

J. MODULE VIE PROFESSIONNELLE

Nous allons maintenant parler de votre vie professionnelle...

J1. Quel est votre niveau d'étude le plus élevé ?

1. Vous n'avez pas été scolarisé(e)
2. Aucun diplôme mais scolarité jusqu'en école primaire ou au collège
3. Aucun diplôme mais scolarité au-delà du collège
4. CEP (certificat d'études primaires)
5. BEPC, brevet élémentaire, brevet des collèges
6. CAP, brevet de compagnon
7. BEP
8. Baccalauréat général, brevet supérieur
9. Baccalauréat technologique ou professionnel, brevet professionnel ou de technicien, BEA, BEC, BEI, BEH, capacité en droit
10. Diplôme de 1^{er} cycle universitaire, BTS, DUT, diplôme des professions sociales ou de la santé, d'infirmier(ère)
11. Diplôme de 2^{ème} ou 3^{ème} cycle universitaire (y compris médecine, pharmacie, dentaire), diplôme d'ingénieur, d'une grande école, doctorat, etc.

J2. Quelle était votre situation professionnelle au moment de l'annonce de votre maladie ?

Travaillait

1. Exerçait une profession, à son compte ou comme salarié, même à temps partiel ; aidait un membre de sa famille dans son travail, même sans être rémunéré ; était apprenti, stagiaire rémunéré, élève fonctionnaire, intérimaire... ; était employé dans un C.A.T. (Centre d'Aide par le Travail), un atelier protégé, un C.D.T.D (Centre de Distribution de Travail à Domicile).

Y compris congés de maladie (de longue maladie et de longue durée...), de maternité, congés annuels, dispenses d'activité, congés de conversion... Exclure les personnes en disponibilité, en préretraite, en invalidité.

Ne travaillait pas

2. Chômeuse (inscrite ou non à l'ANPE) ou RMiste
3. Etudiante, élève en formation ou en stage non rémunéré
4. En cessation d'activité (ancien agriculteur, artisan, commerçant, profession libérale...)
5. Femme au foyer
6. En invalidité ou incapacité professionnelle pour raisons médicales
7. Autre inactif. Précisez : _____

Si vous ne travailliez pas au moment du diagnostic (J2≠1)→ J19

Si vous travailliez au moment du diagnostic (J2=1)→ J3

J3. Depuis quand occupiez-vous cet emploi ?

- a. |__|__| mois b. |__|__|__|__| année

J4. Quelle était votre profession au moment du diagnostic (emploi principal) ?

J5. Etiez-vous... (une seule réponse possible)

1. Salariée de l'Etat, d'une collectivité locale, de la fonction publique hospitalière, d'une entreprise publique ou nationale (EDF-GDF, SNCF, RATP, La Poste, Banque de France...) ou de la sécurité sociale
2. Salariée du secteur privé
3. Indépendante ou à votre compte
4. Chef d'entreprise salariée, PDG, gérante minoritaire de SARL
5. Aide un membre de votre famille dans son travail, mais sans être salariée
6. Autre cas. Précisez : _____

Pour l'enquêteur : coder la position professionnelle

1. Agriculteur exploitant
2. Artisan, commerçant ou chef d'entreprise
3. Cadres et professions intellectuelles supérieures (professions libérales, cadres A de la fonction publique y compris de la police et de l'armée, professeurs, professions scientifiques, professions de l'information des arts et des spectacles, cadres administratifs et commerciaux d'entreprise, ingénieurs et cadres techniques d'entreprises)
4. Professions intermédiaires (instituteurs et assimilés, professions intermédiaires de la santé et du travail social, clergé religieux, cadres B de la fonction publique y compris de la police et de l'armée, professions intermédiaires administratives des entreprises, techniciens, contremaîtres, agents de maîtrise)
5. Employés (catégories C et D de la fonction publique, policiers et militaires, employés administratifs d'entreprise, employés de commerce, personnels des services directs aux particuliers)
6. Ouvriers (qualifiés, non qualifiés, agricoles), chauffeurs
7. Ne sait pas, non réponses

Si vous étiez indépendante ou à votre compte (J5=3) → J7

Si vous n'étiez pas indépendante ni à votre compte (J5≠3) → J6

J6. Quelle était la nature de votre contrat de travail ?

1. Emploi sans limite de durée, CDI (Contrat à Durée Indéterminée), titulaire de la fonction publique
2. Contrat à Durée Déterminée (CDD)
3. Contrat aidé (CES, emploi jeune, Contrat de Qualification, CEC...)
4. Intérimaire ou vacataire
5. Stage rémunéré en entreprise
6. Contrat d'apprentissage
7. Travail saisonnier
8. Sans contrat
9. Autre. Précisez : _____

J7. Vous travailliez...

1. A temps complet
2. A temps partiel

J8. Avant le diagnostic, combien d'heures travailliez-vous par semaine en moyenne (hors trajet domicile/travail) : |_|_| heures

J9. Quelle était environ la durée du trajet entre votre domicile et votre lieu de travail (durée aller) ? |_| h |_|_| min

J10. Aujourd'hui travaillez-vous toujours pour la même entreprise, structure ou le même organisme ?

1. Oui et j'ai toujours le même poste (*y.c. congès maladie*) → **J24**
2. Oui, mais j'ai changé de poste (*y compris mutation*) → **J11**
3. Non → **J11**

Si plus le même emploi (J10=2 ou 3)

J11. A quelle date l'emploi / le poste que vous aviez au moment du diagnostic s'est-il terminé ?

- a. |_|_| mois b. |_|_|_|_| année

Si plus le même poste (J10=2) → J17

Si plus la même entreprise (J10=3) → J12

J12. Pour quelle raison cet emploi s'est-il terminé ?

1. Fin de contrat → **J19**
2. Démission → **J13**
3. Licenciement → **J15**
4. En cessation d'activité (vente de votre commerce, radiation du registre du commerce...) → **J16**
5. Faillite de votre entreprise → **J19**
6. Autre. Précisez : _____ → **J19**

Si vous avez démissionné (J12=2)

J13. Pour quelle raison avez-vous démissionné ?

Réponses pour chaque : 1. Oui / 2. Non

1. Changement de priorités et d'ambition
2. Problèmes de santé liés à votre maladie ne permettant plus de faire votre travail
3. Non obtention des aménagements demandés (de poste ou d'horaires) ou impossibilité d'aménager les conditions de travail
4. Difficultés de transports
5. Difficultés relationnelles sur votre lieu de travail
6. Pour un autre emploi (ou une autre raison purement professionnelle, une opportunité)
7. Autre. Précisez : _____

Si vous avez démissionné en raison de problèmes de santé (J13=1) → J14

Sinon → J19

J14. Ces problèmes de santé étaient plutôt... (une seule réponse : la raison principale) ?

1. Fatigue
2. Problèmes de concentration ou troubles de la mémoire
3. Etat dépressif
4. Douleurs physiques
5. Troubles du sommeil
6. Autre. Précisez : _____

→ **J19**

Si vous avez été licenciée (J12=3)

J15. Pour quelle raison, d'après vous, avez-vous été licenciée ? (la vraie raison : pas forcément l'officielle)

1. Pour raison économique
2. A la suite d'un congé maladie prolongé en raison de votre maladie du sein
3. Pour d'autres raisons dans lesquelles votre maladie a joué un rôle
4. Pour d'autres raisons dans lesquelles votre maladie n'a pas joué de rôle

→ **J19**

Si vous vous êtes retirée des affaires (J12=4)

J16. Pour quelle raison avez-vous cessé votre activité ? (une seule réponse : la raison principale)

1. Choix personnel de qualité de vie
2. Départ prématuré dû aux problèmes de santé liés à votre maladie du sein
3. Autre. Précisez : _____

→ **J19**

Si vous avez changé de poste (J10=2)

J17. Ce changement de poste est-il dû à votre maladie ?

1. Oui → **J18**
2. Non → **J19**

Si J17 = 1

J18. Désiriez-vous ce changement ?

1. Oui
2. Non

J19. Quelle est votre situation professionnelle actuelle ?

Travaille

1. Exerce une profession, à son compte ou comme salarié, même à temps partiel ; aide un membre de sa famille dans son travail, même sans être rémunéré ; est apprenti, stagiaire rémunéré, élève fonctionnaire, intérimaire... ; est employé dans un C.A.T. (Centre d'Aide par le Travail), un atelier protégé, un C.D.T.D. (Centre de Distribution de Travail à Domicile).

Y compris congés de maladie (de longue maladie et de longue durée...), de maternité, congés annuels, dispenses d'activité, congés de conversion... Exclure les personnes en disponibilité, en préretraite, en invalidité.

Ne travaille pas (ou plus) actuellement

2. Chômeuse (inscrit ou non à l'ANPE) ou RMIste
3. Etudiante, élève en formation ou en stage non rémunéré
4. En cessation d'activité (ancien agriculteur, artisan, commerçant, profession libérale...)
5. Femme au foyer
6. En invalidité ou incapacité professionnelle pour raisons médicales
7. Autre inactif. Précisez : _____

Si vous êtes étudiante (J19=3) → J44

Si vous travaillez actuellement (J19=1 ET J10=2 ou 3) → J20

Si vous êtes dans une autre situation → fin module

J20. Quelle est votre profession aujourd'hui ? (intitulé précis)

J21. Vous êtes... (une seule réponse possible)

1. Salariée de l'Etat, de la fonction publique territoriale, de la fonction publique hospitalière, d'une entreprise publique ou nationale (EDF-GDF, SNCF, RATP, La Poste, Banque de France...) ou de la sécurité sociale
2. Salariée du secteur privé
3. Indépendante ou à votre compte
4. Chef d'entreprise salariée, PDG, gérante minoritaire de SARL
5. Aide un membre de votre famille dans son travail, mais sans être salariée
6. Autre cas. Précisez : _____

J22. Pour l'enquêteur : coder la position professionnelle

1. *Agriculteur exploitant*
2. *Artisan, commerçant ou chef d'entreprise*
3. *Cadres et professions intellectuelles supérieures (professions libérales, cadres A de la fonction publique y compris de la police et de l'armée, professeurs, professions scientifiques, professions de l'information des arts et des spectacles, cadres administratifs et commerciaux d'entreprise, ingénieurs et cadres techniques d'entreprises)*
4. *Professions intermédiaires (instituteurs et assimilés, professions intermédiaires de la santé et du travail social, clergé religieux, cadres B de la fonction publique y compris de la police et de l'armée, professions intermédiaires administratives des entreprises, techniciens, contremaîtres, agents de maîtrise)*
5. *Employés (cadres C et D de la fonction publique, policiers et militaires, employés administratifs d'entreprise, employés de commerce, personnels des services directs aux particuliers)*
6. *Ouvriers (qualifiés, non qualifiés, agricoles), chauffeurs*
7. *Ne sait pas, non réponses*

Si vous êtes indépendante ou à votre compte (J21=3) → J24

Si vous n'êtes ni indépendante ni à votre compte (J21≠3 et J19=1) → J23

J23. Quelle est la nature de votre contrat de travail ?

1. Emploi sans limite de durée, CDI (Contrat à Durée Indéterminée), titulaire de la fonction publique
2. Contrat à Durée Déterminée (CDD)
3. Contrat aidé (CES, emploi jeune, contrat de Qualification, CEC...)
4. Intérimaire ou vacataire
5. Stage rémunéré en entreprise
6. Contrat d'apprentissage
7. Travail saisonnier
8. Sans contrat
9. Autre. Précisez : _____

Si vous travaillez actuellement, y compris si vous avez le même emploi qu'au moment du diagnostic (J19=1 OU J10=1

J24. Pendant vos traitements, vous avez...

Réponse pour chaque : 1. Oui / 2. Non / 3. Non concernée car pas d'emploi pendant les traitements

- a. Pris des congés de maladie ou interrompu votre activité (pour les indépendantes ou à leur compte)
- b. Pris des RTT ou des congés autres que maladie
- c. Réduit votre activité (aménagement du temps de travail ou des horaires)
- d. Autre. Précisez : _____

Si vous avez réduit votre activité (J24c=1) → J25

Sinon → J27

J25. Pendant vos traitements, vous avez travaillé... ?

1. A temps partiel à 80 %
2. A temps partiel à 60 %
3. A moins de 60 %

J26. Est-ce toujours le cas aujourd'hui ?

1. Oui
2. Non

J27. Actuellement, êtes-vous en interruption d'activité (pour les indépendantes ou à leur compte) / en congés de maladie (pour les salariées) ?

1. Oui → **J28**
2. Non → **J29 si concernée par la question**

Si J27=1

J28. Depuis quelle date ? (date du dernier mois de travail)

- a. |_|_| mois b. |_|_|_|_| année

Si vous avez changé d'activité (d'emploi) depuis le diagnostic ((J10=3 ET J19=1) OU (J2≠1 ET J19=1)) → J42

Si vous n'avez pas changé d'activité (d'emploi) depuis le diagnostic et que vous n'avez pas interrompu votre activité pendant le traitement ((J10=1) ET J24a=2) → J30

Si vous avez changé de poste depuis le diagnostic et que vous n'avez pas interrompu votre activité pendant le traitement ((J10=2) ET J24a=2) → J30b

Si vous n'avez pas changé d'activité (d'emploi) depuis le diagnostic mais que vous avez interrompu votre activité pendant le traitement et que vous avez repris ((J10=1 ou 2) ET J24a=1 ET J27=2) → J29

J29. Quand avez-vous repris votre emploi / activité (à la suite de l'interruption d'activité) ?

- a. |_|_| mois b. |_|_|_|_| année

Si vous êtes indépendantes ou à votre compte ((J5=3 et J10=1) OU J21=3) → fin module

Si vous avez changé de poste depuis le diagnostic (J10=2) → J30b

Sinon → J30

J30. Depuis votre maladie votre emploi a-t-il été adapté du fait de votre maladie concernant...

- a. des aménagements du poste (reclassement, ré-attribution des tâches, mutation..) ?
 - 1. Oui → **J31**
 - 2. Non → **J32**
- b. un mi-temps thérapeutique ?
 - 1. Oui → **J30c**
 - 2. Non → **J34**
- c. des aménagements du temps de travail autre que le mi-temps thérapeutique ?
 - 1. Oui → **J36**
 - 2. Non → **J37**
- d. des aménagements des horaires ?
 - 1. Oui → **J39**
 - 2. Non → **J40**

Concernant les aménagements de poste :

J31. Désiriez-vous ces aménagements ?

- 1. Oui → **J30b**
- 2. Non → **J30b**

J32. Auriez-vous souhaité en bénéficier ?

- 1. Oui → **J33**
- 2. Non → **J30b**

J33. En avez-vous fait la demande ?

- 1. Oui → **J30b**
- 2. Non → **J30b**

Concernant le mi-temps thérapeutique :

J34. Auriez-vous souhaité en bénéficier ?

- 1. Oui → **J35**
- 2. Non → **J30c**

J35. En avez-vous fait la demande ?

- 1. Oui → **J30c**
- 2. Non → **J30c**

Concernant les aménagements du temps de travail autre que mi-temps thérapeutique :

J36. Désiriez-vous ces aménagements ?

- 1. Oui → **J30d**
- 2. Non → **J30d**

J37. Auriez-vous souhaité en bénéficier ?

- 1. Oui → **J38**
- 2. Non → **J30d**

J38. En avez-vous fait la demande ?

- 1. Oui → **J30d**
- 2. Non → **J30d**

Concernant les aménagements des horaires :

J39. Désiriez-vous ces aménagements ?

- 1. Oui → **fin module**
- 2. Non → **fin module**

J40. Auriez-vous souhaité en bénéficier ?

- 1. Oui → **J41**
- 2. Non → **fin module**

J41. En avez-vous fait la demande ?

- 1. Oui → **fin module**
- 2. Non → **fin module**

Pour les femmes qui ont trouvé un emploi (c'est-à-dire celles qui ne travaillaient pas avant et travaillent maintenant (J2=1 ET J19=1) et celles qui ont changé d'emploi (J10=3) → J42

Pour toutes les autres → fin module

J42. Avez-vous rencontré des difficultés pour trouver votre emploi ?

1. Oui, et c'est certainement lié à ma maladie
2. Oui, mais cela n'a aucun lien avec ma maladie
3. Non

J43. Avez-vous parlé de votre maladie au moment de votre embauche ?

1. Oui
2. Non

→ fin module

Si vous êtes en cours de scolarité (J19=3) → J44

J44. Est-ce que votre maladie engendre ou a engendré des difficultés dans votre cursus ?

1. Oui → **J45**
2. Non → **J46**

J45. De quelle nature ? (les 3 réponses les plus pertinentes pour vous)

1. J'ai du mal à suivre les cours (problèmes de concentration, d'attention, de fatigue)
2. Je n'arrive pas à réviser
3. Je manque des cours
4. J'ai des problèmes de relation avec les autres
5. J'ai pris du retard dans mon cursus
6. Autre. Précisez : _____

J46. A qui avez-vous parlé de votre maladie dans votre milieu scolaire/étudiant ?

- Réponses pour chaque : 1. Oui / 2. Non
- a. A certains étudiants/élèves qui sont des amis
 - b. D'autres étudiants/élèves
 - c. A l'administration
 - d. A l'infirmière ou au médecin scolaire ou au centre de médecine préventive
 - e. A des professeurs
 - f. A l'assistante sociale
 - g. Autre. Précisez : _____

ANNEXE 4 : Questionnaires de la cohorte ELIPPSE65

SOMMAIRE

DA. Module prise en charge médicale.....	3
DB. Place de la maladie du sein par rapport aux comorbidités.....	9
DC. Observance thérapeutique.....	10
DD. Vie affective, Conjugale et Familiale	14
DE. Image du corps	8
DF. Qualité de vie	11
DG. Mini évaluation gériatrique	14
DH. Vie quotidienne, Sociale et Aides.....	17

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à l'étude Elipse et de m'accueillir chez vous. Ce questionnaire a pour objectif de nous aider à mieux connaître vos sentiments ainsi que les éventuelles difficultés que vous rencontrez depuis le diagnostic de votre maladie du sein. Il est construit de façon à s'adapter au plus grand nombre de femmes. Il est donc possible que vous ne vous sentiez pas concernée par certaines questions et cela ne doit pas vous inquiéter. Nous nous intéressons à ce que vous vivez et ressentez au quotidien ; il n'y a donc pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Le questionnaire dure environ 1h. Je vous rappelle que vos réponses seront enregistrées de façon anonyme et qu'elles ne seront en aucun cas transmises à vos médecins ou à l'Assurance maladie. Si vous êtes prête, nous pouvons commencer.

DA. MODULE PRISE EN CHARGE MEDICALE

Nous allons tout d'abord parler de la prise en charge de votre maladie et de son traitement...

DA1. Dans quel(s) type(s) d'établissement ont eu lieu vos soins (*plusieurs réponses possibles*) ?

Consigne enquêteur : la patiente peut donner plusieurs réponses si la chirurgie et les autres traitements ont eu lieu dans des établissements différents)

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Une clinique | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Un hôpital | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Un Centre de Lutte Contre le Cancer (centre spécialisé pour le cancer) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Autre. Précisez : _____ | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DA2. Dans quelle(s) ville(s) se trouve(nt) cet(s) établissement(s) ?

DA3. **Actuellement**, quels sont les médecins qui vous suivent pour votre maladie du sein ?

- | | Oui | Non |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a. Le généraliste | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Le gynécologue | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Le chirurgien | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Le chimiothérapeute | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| e. Le radiothérapeute | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| g. Le cancérologue | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| f. Autre. Précisez : _____ | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DA4. **Actuellement**, bénéficiez-vous d'un soutien psychologique par un professionnel (psychologue ou psychiatre) ?

- | | | |
|----------------------------|---|-------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Oui | → DA5 |
| <input type="checkbox"/> 2 | Non, pas actuellement mais j'en ai bénéficié auparavant | → DA5 |
| <input type="checkbox"/> 3 | Non, je n'en ai jamais bénéficié | → DA6 |

DA5. A quel moment ce soutien a-t-il débuté ?

- | | |
|----------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 1 | Avant le diagnostic de votre maladie du sein |
| <input type="checkbox"/> 2 | Après le diagnostic de votre maladie du sein |

DA6. Combien de temps s'est écoulé entre l'annonce du diagnostic et le début du premier traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie etc...) ?

|_|_|_| jours ou |_|_| mois

DA7. Avez-vous été opérée pour votre maladie du sein ?

- | | | |
|----------------------------|-----|--------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Oui | → Encadré 1 |
| <input type="checkbox"/> 2 | Non | → DA19 → p.5 |



■ **Encadré 1** : Femmes opérées (DA7 = 1)

DA8. **Le chirurgien vous a retiré...**

- 1 La totalité du sein (mastectomie)
2 Une partie du sein (tumorectomie, mastectomie partielle)
3 Autre : _____
4 Ne sait pas (*ne pas proposer*)

DA9. **Avez-vous participé au choix de ce traitement ?**

Consigne enquêteur : si la patiente déclare qu'on ne lui a pas demandé son avis, cocher la réponse « non, pas du tout » et suivre le filtre correspondant.

- 1 Oui, beaucoup → DA9bis
2 Oui, un peu → DA9 bis
3 Non, pas du tout → DA10

DA9bis. **Avez-vous tenu compte des éventuelles conséquences de l'opération sur votre apparence physique pour donner votre avis au médecin ?**

- 1 Oui, beaucoup
2 Oui, un peu
3 Non, pas du tout

DA10. **Auriez-vous souhaité ...**

- 1 Participer davantage au choix de ce traitement
2 Autant participer au choix de ce traitement
3 Moins participer au choix de ce traitement

DA11. **Par rapport à l'information qui vous a été donnée par votre chirurgien sur l'opération initiale, vous diriez que...**

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Non concernée (n'a reçu aucune information du chirurgien sur l'opération initiale) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Cette information a été suffisante | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Cette information a été compréhensible | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Vous avez pu poser toutes les questions que vous souhaitiez poser | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DA12. **Le chirurgien vous a-t-il informée de la possibilité de vous refaire le sein (reconstruction mammaire) ?**

- 1 Oui et j'ai accepté → DA13
2 Oui et j'ai refusé → DA19 → p.5
3 Non → Encadré 6 → p.5
4 J'ai annoncé au chirurgien que je ne souhaitais pas de reconstruction mammaire avant qu'il ne me la propose

DA13. **Le chirurgien vous a-t-il refait le sein au cours de l'intervention initiale (reconstruction immédiate) ?**

(Pour toutes les femmes opérées)

- 1 Oui → Encadré 2 → p.5
2 Non → Encadré 3 → p.5

■ **Encadré 2** : Reconstruction immédiate consentie (DA12 = 1 et DA13 = 1)

DA14. **Êtes-vous satisfaite du résultat de votre reconstruction mammaire ?**

- 1 Tout à fait satisfaite
- 2 Plutôt satisfaite
- 3 Plutôt pas satisfaite
- 4 Pas du tout satisfaite

→ Encadré 5

■ **Encadré 3** : Reconstruction différée (DA12 = 1 et DA13 = 2)

DA15. **Combien de temps s'est écoulé ou se sera écoulé entre l'opération initiale de votre maladie du sein et la reconstruction mammaire ?**

- 1. |_|_|_| jours ou |_|_| mois → Encadré 4 (si < 10 mois)
- 2. Ne sait pas (date de l'opération non fixée) → DA19

■ **Encadré 4** : Reconstruction différée passée (DA12= 1 et DA13 = 2 et DA15<10 mois)

DA16. **Êtes-vous satisfaite du résultat de votre reconstruction mammaire ?**

- 1 Tout à fait satisfaite
- 2 Plutôt satisfaite
- 3 Plutôt pas satisfaite
- 4 Pas du tout satisfaite

→ Encadré 5

■ **Encadré 5** : Toutes reconstructions (DA12 = 1) sauf non consenties (DA12 ≠ 1 et DA13 = 1) ou non programmées (DA15 = 2)

DA17. **Par rapport à l'information qui vous a été donnée par votre chirurgien sur le déroulement et les suites de la reconstruction mammaire, vous diriez que...**

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Non concernée (n'a reçu aucune information du chirurgien sur la reconstruction mammaire) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Cette information a été suffisante | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Cette information a été compréhensible | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Vous avez pu poser toutes les questions que vous souhaitez poser | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

→ DA19

■ **Encadré 6** : Reconstruction non proposée ou refusée + pas de reconstruction immédiate (DA12 = 2, 3 ou 4 + DA13 = 2)

DA18. **Souhaitez-vous bénéficier d'une reconstruction mammaire ?**

- 1 Oui certainement
- 2 Oui peut être
- 3 Non
- 4 Ne sait pas (*non proposé*)

→ DA19

DA19. **Avez-vous été ou êtes-vous actuellement traitée par chimiothérapie ?**

- 1 Oui → Encadré 7 → p.6
- 2 Non → DA20
- 3 Ne sait pas (*non proposé*) → DA25 → p.6

DA20. **Avez-vous refusé ce traitement ?**

- 1 Oui → DA25
2 Non (on ne me l'a pas proposé) → DA25

■ **Encadré 7** : Femmes traitées par chimiothérapie (DA19 = 1)

DA21. **De quel type de chimiothérapie s'agit ou s'agissait-il ?**

- 1 Chimiothérapie par voie veineuse (perfusion)
2 Chimiothérapie par voie orale (comprimés ou gélules)
3 Ne sait pas (*ne pas proposer*)

DA22. **Cette chimiothérapie est-elle ou a-t-elle été réalisée à domicile?**

- 1 Oui → DA25 si chimiothérapie par voie orale (DA21 = 2)
→ DA24 si chimiothérapie veineuse ou nsp (DA21 = 1 ou 3)
2 Non → DA23

DA23. **Etiez-vous ou êtes-vous accompagnée d'un proche lors des séances de chimiothérapie ?**

- 1 Oui systématiquement
2 Oui parfois
3 Non

DA24. **Par rapport à l'information qui vous a été donnée par le médecin sur le traitement par chimiothérapie, vous diriez que...**

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Non concernée (n'a reçu aucune information du médecin sur la chimiothérapie) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Cette information a été suffisante | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Cette information a été compréhensible | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Vous avez pu poser toutes les questions que vous souhaitiez poser | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

→ DA25

DA25. **De manière générale, vos relations avec les infirmières ont-elles constitué une source de soutien dans le vécu de votre maladie et de vos traitements ?**

- 1 Oui beaucoup
2 Oui un peu
3 Non pas du tout

DA26. **De manière générale, avez-vous été satisfaite de vos relations avec les infirmières ?**

- 1 Tout à fait satisfaite
2 Plutôt satisfaite
3 Plutôt pas satisfaite
4 Pas du tout satisfaite
5 Cela dépend des infirmières

DA27. **Un essai clinique est une étude scientifique portant sur un nouveau médicament non encore disponible sur le marché. Ce type d'étude est réalisé à l'hôpital auprès de patients volontaires ayant signé une déclaration de consentement. Vous a-t-on proposé de participer à un essai clinique ?**

- 1 Oui → DA28
2 Non → DA29

DA28. Avez-vous accepté d'y participer ?

- 1 Oui
2 Non

DA29. Avez-vous été ou êtes-vous actuellement traitée par radiothérapie ?

- 1 Oui → Encadré 8
2 Non → DA30
3 Ne sait pas (*non proposé*) → DA37 → p. 8

DA30. Avez-vous refusé ce traitement ?

- 1 Oui → DA37 → p. 8
2 Non (on ne me l'a pas proposé) → DA37 → p. 8

■ **Encadré 8** : Femmes traitées par radiothérapie (DA29 = 1)

DA31. Etiez-vous accompagnée d'un proche lors des séances de radiothérapie ?

- 1 Oui systématiquement
2 Oui parfois
3 Non

DA32. Par rapport à l'information que vous a donné votre radiothérapeute, vous diriez que :

- | | Oui | Non |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a. Non concernée (n'a reçu aucune information de la part du radiothérapeute) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Cette information a été suffisante | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Cette information a été compréhensible | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Vous avez pu poser toutes les questions que vous souhaitiez poser | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DA33. Avez-vous souffert de brûlures localisées au cours de votre traitement par radiothérapie ?

- 1 Oui
2 Non

DA34. L'équipe médicale avait-elle évoqué les brûlures parmi les conséquences possibles de ce traitement ?

- 1 Oui
2 Non

→ Encadré 9 si a souffert de brûlures (DA33 = 1)

→ DA37 → p. 8 si n'a pas souffert de brûlures (DA33 = 2)

■ **Encadré 9** : Femmes ayant souffert de brûlures consécutives à la radiothérapie (DA33 = 1)

DA35. Au moment où les brûlures sont apparues, avez-vous pu évoquer ce problème avec l'équipe médicale ?

- 1 Oui → Encadré 10
2 Non → DA37 → p. 8

■ **Encadré 10** : Femmes ayant pu évoquer les brûlures avec l'équipe médicale (DA35 = 1)

DA36. Avez-vous été satisfaite des réponses qui vous ont été apportées par l'équipe médicale ?

a. Concernant l'organisation du traitement par radiothérapie (report des séances de radiothérapie à venir, réduction des doses de radiation...)

- 1 Non concernée (aucune proposition de ce type)
2 Tout à fait satisfaite
3 Plutôt satisfaite
4 Plutôt pas satisfaite
5 Pas du tout satisfaite

→ Suite Encadré 10



b. Concernant le traitement des brûlures (prescription de crèmes...)

- 1 Non concernée (aucune proposition de ce type)
2 Tout à fait satisfaite
3 Plutôt satisfaite
4 Plutôt pas satisfaite
5 Pas du tout satisfaite

c. Concernant le traitement de la douleur associée aux brûlures (prescription d'analgésiques...)

- 1 Non concernée (aucune proposition de ce type)
2 Tout à fait satisfaite
3 Plutôt satisfaite
4 Plutôt pas satisfaite
5 Pas du tout satisfaite

→ DA37

DA37. Avez-vous recours à des médecines non conventionnelles (par exemple l'homéopathie, l'ostéopathie, la phytothérapie...) pour le traitement de votre maladie du sein ?

- 1 Oui → DA38
2 Non → DA39

DA38. Aviez-vous recours à ce type de médecines avant le diagnostic de votre maladie du sein ?

- 1 Oui
2 Non

DA39. Au cours des 7 derniers jours, avez-vous ressenti certains des symptômes suivants :

	Oui	Non		Oui	Non
a. Bouffées de chaleur	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	l. Saignements vaginaux	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. Hypersudation (transpiration excessive)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	m. Douleurs musculaires	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Fièvre	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	n. Douleurs articulaires ou osseuses	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d. Jambes lourdes	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	o. Maux de tête	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
e. Nausées/Vomissements	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	p. Constipation/Diarrhée	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
f. Fatigue/Somnolence	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	q. Incontinence	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
g. Vertiges/Malaises/Chute de tension	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	r. Angoisse/Nervosité	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
h. Troubles oculaires (vision trouble)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	s. Troubles du sommeil	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
i. Diminution/perte de l'appétit	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	t. Pertes de la mémoire, difficultés à se concentrer	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
j. Gain d'appétit	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	u. Autre symptôme. Précisez :	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
k. Eruption cutanée/Rougeurs/Démangeaisons	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____		

DA40. Depuis le début de votre ou de vos traitements, avez-vous perdu du poids ?

- 1 Oui Nombre de kilos : |__|__|
→ module suivant : Place de la maladie du sein par rapport aux comorbidités → p.9
2 Non → DA41

DA41. Depuis le début de votre (vos) traitement(s), avez-vous pris du poids ?

- 1 Oui Nombre de kilos : |__|__|
2 Non

DB. PLACE DE LA MALADIE DU SEIN PAR RAPPORT AUX COMORBIDITES

Nous allons maintenant parler de vos éventuels autres problèmes de santé...

DB1. Souffrez-vous d'autres maladies ou handicaps hormis votre maladie du sein ?

- 1 Oui → DB2
2 Non → module suivant : Observance thérapeutique → p.10

DB2. La ou lesquelles ? (Question ouverte précodée)

- 1 Diabète
2 Autres problèmes hormonaux (thyroïde...)
3 Hypertension artérielle
4 Insuffisance cardiaque/Angine de poitrine/ troubles du rythme
5 Phlébites, embolie pulmonaire, artérite
6 Maladie pulmonaire chronique (bronchite chronique, asthme...)
7 Cancer (quel organe : _____)
8 Ulcères, douleurs gastriques
9 Constipation
10 Arthrose, rhumatismes inflammatoires
11 Attaque cérébrale, maladie de Parkinson, épilepsie
12 Maladie rénale
13 Fréquentes infections urinaires
14 Baisse de l'audition
15 Troubles de la vue (cataracte, glaucome, dégénérescence maculaire...)
16 Maladie de la thyroïde. Préciser le nom précis de la maladie en toutes lettres : _____
- 17 Autre maladie ou handicaps. Précisez : _____

Nom de la maladie ou du handicap	Cette maladie (ce handicap) est-elle (il) gênant(e) dans votre vie de tous les jours ?				Cette maladie (ce handicap) vous inquiète-t-elle (il) ?			
	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
DB3.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DB4.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DB5.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DB6.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DB7.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DB8.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

DB9. Parmi l'ensemble de vos maladies et handicaps, y compris votre maladie du sein, laquelle vous gêne le plus dans votre vie de tous les jours ?

(reprendre les codes de la question DB2)

OU Aucune de mes maladies ne me gêne dans la vie de tous les jours (ne pas proposer)

DB10. Parmi l'ensemble de vos maladies et handicaps, y compris votre maladie du sein, laquelle vous inquiète le plus dans votre vie de tous les jours ?

(reprendre les codes de la question DB2)

OU Aucune de mes maladies ne m'inquiète dans la vie de tous les jours (ne pas proposer)

DC. OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

DC1. Combien de médicaments différents prenez-vous chaque jour (pour l'ensemble de vos maladies) ?

Consigne enquêteur : préciser qu'on parle bien du nombre de médicaments (de molécules) et pas du nombre de comprimés)

- 1 Nombre : _____
 2 Ne sait pas (*ne pas proposer*)

DC2. Combien de comprimés prenez-vous chaque jour (pour l'ensemble de vos maladies) ?

- 1 Nombre : _____
 2 Ne sait pas (*ne pas proposer*)

DC3. **Qui prépare vos médicaments?** (*plusieurs réponses possibles*)

- 1 Non concernée (ne prend aucun médicament)
 2 Vous-même
 3 Votre conjoint
 4 Une personne de votre famille (enfant...)
 5 Une personne de votre entourage qui n'appartient pas à votre famille (ami (e), voisin(e)...)
 6 Un(e) auxiliaire de vie (aide ménagère, dame/homme de compagnie...)
 7 Un(e) professionnel(le) de santé (infirmière, kinésithérapeute...)
 8 Cela dépend des jours
 9 Une autre personne. Laquelle : _____

DC4. Je vais vous présenter une liste de médicaments. Il s'agit d'hormonothérapies. Pouvez-vous me dire si vous prenez actuellement l'un de ces médicaments ?

Consigne enquêteur : présenter la liste des hormonothérapies à l'enquêtée. Si elle déclare en prendre une, cocher le nom du médicament correspondant. Si elle n'en prend aucune, cocher « non traitée par hormonothérapie ».

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Tamoxifène (Nolvadex, Kessar, Oncotam, Tamofene) | <input type="checkbox"/> 11. Cyproterone | <input type="checkbox"/> 21. Lentaron |
| <input type="checkbox"/> 2. Decapeptyl | <input type="checkbox"/> 12. Kaliale | <input type="checkbox"/> 22. Aromasine |
| <input type="checkbox"/> 3. Enantone | <input type="checkbox"/> 13. Eulexine | <input type="checkbox"/> 23. Distilbene |
| <input type="checkbox"/> 4. Zoladex | <input type="checkbox"/> 14. Prostadirex | <input type="checkbox"/> 24. Farlutal |
| <input type="checkbox"/> 5. Femara | <input type="checkbox"/> 15. Flutamide | <input type="checkbox"/> 25. Depo Prodasone |
| <input type="checkbox"/> 6. Arimidex | <input type="checkbox"/> 16. Anandron | <input type="checkbox"/> 26. Prodansone |
| <input type="checkbox"/> 7. Lucrin | <input type="checkbox"/> 17. Casodex | <input type="checkbox"/> 27. Megace |
| <input type="checkbox"/> 8. Suprefact | <input type="checkbox"/> 18. Fareston | <input type="checkbox"/> 28. ST 52 |
| <input type="checkbox"/> 9. Bigonist | <input type="checkbox"/> 19. Faslodex | <input type="checkbox"/> 29. Autre. Précisez : _____ |
| <input type="checkbox"/> 10. Androcur | <input type="checkbox"/> 20. Orimetene | |

→ Passer à DC5 p.11

- 30 Non traitée par hormonothérapie → DC7
 31 Ne sait pas (*ne pas proposer*) → DC20 → p.13 si a eu de la chimiothérapie orale (DA20 = 2 et DA21 = 2)
→ Module suivant si n'a pas eu de chimiothérapie orale (DA21 ≠ 2 et/ou DA22 = 2)

Consigne enquêteur : si l'enquêtée ne prend pas d'hormonothérapie et s'interroge sur le fait qu'on ne lui en ait pas prescrit, lui préciser que ces médicaments agissent sur les hormones et que toutes les maladies du sein ne dépendent pas des hormones. Le traitement par hormonothérapie n'est pas utile dans ce cas.

DC7. Êtes-vous concernée par l'une des situations suivantes ?

- 1 J'ai arrêté de prendre ce traitement de ma propre initiative → DC8 p.11
 2 Le médecin me l'a proposé mais j'ai refusé de prendre ce traitement → DC8 p.11
 3 Non concernée → DC20 p.13 si chimiothérapie orale ou à domicile (DA21 = 2 et DA22 = 1).
→ Module suivant p.14 si chimiothérapie veineuse et non à domicile (DA21 ≠ 2 et/ou DA22 = 2)

DC5. Avez-vous participé au choix de ce traitement ?

- 1 Oui, beaucoup
2 Oui, un peu
3 Non, pas du tout → DC6

DC5bis. Avez-vous tenu compte des éventuelles conséquences de ce traitement sur votre apparence physique pour donner votre avis au médecin ?

- 1 Oui, beaucoup
2 Oui, un peu
3 Non, pas du tout

DC6. Auriez-vous souhaité ...

- 1 Participer davantage au choix de ce traitement
2 Autant participer au choix de ce traitement
3 Moins participer au choix de ce traitement

DC8. Par rapport à l'information qui vous a été donnée sur le rôle de ce traitement, vous diriez que...

	Oui	Non
Non concernée (n'a pas reçu d'information sur le rôle/l'utilité du traitement)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Ces informations étaient suffisantes	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Ces informations étaient compréhensibles	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Vous avez pu poser toutes les questions que vous souhaitez poser	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

→ DC9 si la patiente a eu de l'hormonothérapie (DC4 ≠ 30 ou de 31 : cf. p.10)

→ Encadré 2 p. 12 : si a arrêté de prendre le traitement de sa propre initiative (DC7 = 1)

→ DC19 p.13 : si elle a refusé de prendre le traitement (DC7 = 2)

DC9. Au cours des 30 derniers jours, vous est-il arrivé d'oublier de prendre votre hormonothérapie ?

- 1 Non concernée (quelqu'un me donne mon traitement tous les jours) → DC13 p.12
2 Oui, une fois → Encadré 1
3 Oui, plusieurs fois → Encadré 1
4 Non, jamais → DC12 p.12
5 Ne sait pas (ne pas proposer) → DC12 p.12

■ Encadré 1 : Femmes ayant oublié leur hormonothérapie au cours des 30 derniers jours

DC10. A quelle(s) occasion(s) avez-vous oublié votre hormonothérapie? (Plusieurs réponses possibles)

	Oui	Non
a. Vous n'étiez pas chez vous	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. Vous avez eu un autre problème de santé	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Autre occasion. Préciser : _____		
<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2		

DC11. Qu'avez-vous fait au moment vous vous êtes rendue compte de cet oubli ?

	Oui	Non
a. Vous n'avez rien fait de particulier	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. Vous avez contacté votre médecin prescripteur	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Vous avez doublé la dose lors de la prise suivante	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d. Autre. Préciser : _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

DC12. Au cours des 30 derniers jours, avez-vous rencontré certaines des difficultés suivantes pour suivre votre prescription d'hormonothérapie ?

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Non concernée (quelqu'un me donne mon traitement tous les jours) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Difficultés pour lire la prescription | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Difficultés pour identifier la boîte ou les comprimés | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Difficultés pour manipuler les boîtes ou les flacons | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| e. Vous n'aviez plus de comprimés et vous ne pouviez pas vous en procurer au moment de la prise | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| f. Autre difficulté. Précisez : _____ | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DC13. Au cours des 30 derniers jours, vous est-il arrivé de sauter une ou plusieurs prise(s) de manière volontaire ?

- 1 Oui une fois → **DC14**
2 Oui plusieurs fois → **DC14**
3 Non, jamais → **DC16**

DC14. Pour quelle(s) raison(s) ?

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Vous aviez le sentiment que le traitement était inefficace | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Vous aviez le sentiment d'aller mieux | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Vous aviez le sentiment de prendre trop de médicaments | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Vous aviez peur d'associer ce médicament à vos autres traitements (Crainte des interactions) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| e. Vous souffriez d'effets secondaires que vous souhaitiez éviter | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| f. Vous craigniez de ressentir certains effets secondaires possibles du médicament | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| g. Vous étiez malade ce jour-là (grippe, angine...) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| g. Autre raison. Précisez : _____ | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DC15. Par rapport à l'information qui vous été donnée sur les éventuels effets secondaires de ce traitement vous diriez que...

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Non concernée (n'a reçu aucune information sur les effets secondaires) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Ces informations étaient suffisantes | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Ces informations étaient compréhensibles | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Vous avez pu poser toutes les questions que vous souhaitiez poser | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DC16. Au cours des 30 derniers jours, vous est-il arrivé d'oublier de prendre un ou plusieurs autre(s) médicament(s) que votre hormonothérapie ?

- 1 Oui une fois
2 Oui plusieurs fois
3 Non, jamais → **module suivant p.14** si n'a pas eu de chimiothérapie orale (**DC20 p.15**)

■ Encadré 2 : Femmes ayant arrêté le traitement de leur propre initiative

DC17. De quelle hormonothérapie s'agit (s'agissait)-il ? (Question ouverte précodée)

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Tamoxifène (Nolvadex, Kessar, Oncotam, Tamofène) | <input type="checkbox"/> 11. Cyproterone | <input type="checkbox"/> 21. Lentaron |
| <input type="checkbox"/> 2. Decapeptyl | <input type="checkbox"/> 12. Kaliale | <input type="checkbox"/> 22. Aromasine |
| <input type="checkbox"/> 3. Enantone | <input type="checkbox"/> 13. Eulexine | <input type="checkbox"/> 23. Distilbene |
| <input type="checkbox"/> 4. Zoladex | <input type="checkbox"/> 14. Prostadirex | <input type="checkbox"/> 24. Farlutal |
| <input type="checkbox"/> 5. Femara | <input type="checkbox"/> 15. Flutamide | <input type="checkbox"/> 25. Depo Prodasone |
| <input type="checkbox"/> 6. Arimidex | <input type="checkbox"/> 16. Anandron | <input type="checkbox"/> 26. Prodansone |
| <input type="checkbox"/> 7. Lucrin | <input type="checkbox"/> 17. Casodex | <input type="checkbox"/> 27. Megace |
| <input type="checkbox"/> 8. Suprefact | <input type="checkbox"/> 18. Fareston | <input type="checkbox"/> 28. ST 52 |
| <input type="checkbox"/> 9. Bigonist | <input type="checkbox"/> 19. Faslodex | <input type="checkbox"/> 29. Autre. Précisez : _____ |
| <input type="checkbox"/> 10. Androcur | <input type="checkbox"/> 20. Orimetene | |

→ Suite Encadré 2

DC18. Pour quelle(s) raison(s) avez-vous arrêté ce traitement ?

	Oui	Non
a. Vous aviez le sentiment que le traitement était inefficace	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. Vous aviez le sentiment d'aller mieux	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Vous aviez le sentiment de prendre trop de médicaments	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d. Vous aviez peur d'associer ce médicament à vos autres traitements (crainte des interactions)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
e. Vous souffriez d'effets secondaires que vous souhaitiez éviter	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
f. Vous craigniez de ressentir certains effets secondaires possibles du médicament	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
g. Autre raison. Précisez : _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

→ **DC20 si traitée par chimiothérapie orale (DA21= 2 et DA22 = 1)**
 → **Module suivant « vie affective » → p.14 si non traitée par chimiothérapie orale (DA21 ≠ 2 et/ou DA22 = 2)**

DC19. Pour quelle(s) raison(s) avez-vous refusé ?

	Oui	Non
a. Vous vouliez éviter les effets secondaires possibles du traitement	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. Vous ne perceviez pas l'intérêt/l'utilité de ce traitement	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Vous aviez le sentiment de prendre trop de médicaments	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d. Vous aviez peur d'associer ce médicament à vos autres traitements (crainte des interactions)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
e. Vous vous méfiez des traitements agissant sur les hormones (pilule, traitements hormonaux de substitution pour les femmes ménopausées....)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
f. Autre motif. Préciser : _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

→ **DC20 si traitée par chimiothérapie orale (DA21= 2 et DA22 = 1)**
 → **Module suivant: « vie affective » → p. 14 si non traitée par chimiothérapie orale (DA21 ≠ 2 et/ou DA22 = 2)**

Nous allons maintenant reparler de votre traitement par chimiothérapie orale à domicile

DC20. Recevez-vous l'aide de quelqu'un pour prendre vos médicaments de chimiothérapie orale ?

- | | | |
|----------------------------|-----------------------------------|---------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Oui systématiquement | → DC21 |
| <input type="checkbox"/> 2 | Oui parfois | → DC22 |
| <input type="checkbox"/> 3 | Non je prends le traitement seule | → DC22 |

DC21. S'agit-il toujours de la même personne ?

- | | | |
|----------------------------|-----|--|
| <input type="checkbox"/> 1 | Oui | |
| <input type="checkbox"/> 2 | Non | → cocher non concerné à la DC22 et passer à DC23. |

DC22. Avez-vous déjà rencontré les difficultés suivantes concernant votre traitement par chimiothérapie orale ?

- | | Oui | Non |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a. Non concernée (quelqu'un me donne mon traitement de Chimiothérapie orale) (DC20 = 1) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Des difficultés pour respecter les doses qui vous ont été prescrites | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Des difficultés pour respecter les consignes horaires (intervalles entre les cures, entre les prises...) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Des difficultés pour respecter les autres consignes liées au traitement (par exemple être à jeun au moment de la prise, rester allongée après la prise, ne pas prendre les comprimés en même temps qu'un autre médicament...) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DC23. Par rapport aux informations qui vous ont été données sur la manière de prendre ce traitement vous diriez que...

- | | Oui | Non |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a. Non concernée (n'a reçu aucune information sur la manière de prendre le traitement) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Ces explications étaient suffisantes | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Ces explications étaient compréhensibles | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Vous avez pu poser toutes les questions que vous souhaitiez poser | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DC24. Vous trouvez que ce traitement par chimiothérapie orale est...

- 1 Peu contraignant
2 Plutôt contraignant
3 Très contraignant

DC25. Par rapport aux informations qui vous ont été données sur les éventuels effets secondaires de ce traitement vous diriez que...

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Non concernée (n'a reçu aucune information sur les effets secondaires) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Ces informations étaient suffisantes | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Ces informations étaient compréhensibles | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Vous avez pu poser toutes les questions que vous souhaitiez poser | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DC26. Auriez-vous préféré prendre ce traitement dans un centre de soins plutôt qu'à votre domicile ?

- 1 Oui
2 Non
3 Ne sait pas

DC27. Auriez-vous préféré une chimiothérapie par voie veineuse (à l'hôpital) ?

- 1 Oui
2 Non
3 Ne sait pas

DD. VIE AFFECTIVE, CONJUGALE ET FAMILIALE

Nous allons maintenant vous poser quelques questions plus personnelles concernant votre vie affective, conjugale et familiale...

DD0. Quel est votre état civil actuel ?

- 1 Célibataire → DD3
2 Mariée → DD3
3 Pacsée → DD3
4 Veuve → Encadré 0
5 Divorcée → DD3

■ **Encadré 0** : Femmes veuves (DD0 = 4)

DD1. A quel moment votre conjoint est-il décédé ?

Mois : |_|_| | Année : |_|_|_|_|

DD2. Si votre conjoint est décédé d'une maladie, avez-vous été amenée à vous impliquer dans sa maladie et son traitement ?

- 1 Non concernée (conjoint non décédé d'une maladie)
2 Non, pas du tout
3 Oui, un peu
4 Oui beaucoup

→ **Passer à DD3**



DD3. Actuellement, vivez-vous en couple ?

- 1 Oui → DD5
2 Non → DD4

DD4. Actuellement, avez-vous un compagnon ou une compagne avec qui vous partagez une relation amoureuse ?

- 1 Oui → DD5
2 Non → DD10

DD5. Quel est l'âge de votre compagnon ou votre cette compagne ?

|__|__| ans → Encadré 1

■ **Encadré 1** : Femmes ayant un compagnon ou une compagne (relation amoureuse) et/ou vivant en couple (DD3 = 1 et/ou DD4 = 1)

DD6. Êtes-vous actuellement en couple avec la même personne qu'au moment du diagnostic de votre maladie ?

- 1 Oui → DD7
2 Non → DD8

DD7. Depuis l'annonce du diagnostic, votre conjoint ou partenaire a-t-il changé son investissement du point de vue affectif ?

1. Non concernée (l'état de santé physique ou psychique du conjoint ne lui permet pas de s'investir) (*ne pas proposer*)

- 1 Oui il est plus investi
2 Oui il est moins investi
3 Non (il n'est ni plus, ni moins investi qu'avant le diagnostic)

DD8. Votre conjoint ou partenaire s'implique-t-il dans votre maladie et son traitement (accompagnement au centre de soin...) ?

1 Non concernée (l'état de santé physique ou psychique du conjoint ne lui permet pas de s'investir) (*ne pas proposer*)

- 2 Non, pas du tout
3 Oui, un peu
4 Oui beaucoup

DD9. Êtes-vous satisfaite de l'investissement de votre conjoint ou partenaire... ?

a. du point de vue affectif (dans votre relation amoureuse)

1 Non concernée (l'état de santé physique ou psychique du conjoint ne lui permet pas de s'investir)

- 2 Oui
3 Non, j'aimerais qu'il s'implique plus
4 Non, j'aimerais qu'il s'implique moins

b. dans votre maladie et son traitement

1 Non concernée (l'état de santé physique ou psychique du conjoint ne lui permet pas de s'investir)

- 2 Oui
3 Non, j'aimerais qu'il s'implique plus
4 Non, j'aimerais qu'il s'implique moins

→ Passer à DD10

DD10. Combien avez-vous eu d'enfants (y compris adoptés ou enfants du conjoint élevés par vous) ?

|__|__| enfants → Si 0 enfant, passer directement à la question DD23 p.21

Cas particuliers (si l'enquêtée souhaite préciser le type de relation qui l'unit à un enfant non biologique) : _____

Enfant	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}	g. 7 ^{ème}	h. 8 ^{ème}	i. 9 ^{ème}	j. 10 ^{ème}	k. 11 ^{ème}	l. 12 ^{ème}
DD15a. A quelle fréquence le (la) voyez-vous, (lui (elle) ou son conjoint)? (uniquement si D14a-version1 = 1 p.16)												
1.Au moins une fois par jour	<input type="checkbox"/> 1											
2.Au moins une fois par semaine	<input type="checkbox"/> 2											
3.Au moins une fois par mois	<input type="checkbox"/> 3											
4.Plusieurs fois par an	<input type="checkbox"/> 4											
5.Moins souvent	<input type="checkbox"/> 5											
6.Non concernée (enfant décédé) (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 6											
7.Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 7											
DD16a. Quelle est la fréquence de vos contacts téléphoniques avec cet enfant (et son (sa) conjoint(e) ? (si DD14a-version1 = 1 p.16)												
1.Au moins une fois par jour	<input type="checkbox"/> 1											
2.Au moins une fois par semaine	<input type="checkbox"/> 2											
3.Au moins une fois par mois	<input type="checkbox"/> 3											
4.Plusieurs fois par an	<input type="checkbox"/> 4											
5.Moins souvent	<input type="checkbox"/> 5											
6.Non concernée (enfant décédé) (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 6											
7.Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 7											

Enfant	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}	g. 7 ^{ème}	h. 8 ^{ème}	i. 9 ^{ème}	j. 10 ^{ème}	k. 11 ^{ème}	l. 12 ^{ème}
DD17a. Comment décririez-vous les relations que vous entretenez avec cet enfant ?												
1. Vous êtes très proches	<input type="checkbox"/> 1											
2. Vous êtes plutôt proches	<input type="checkbox"/> 2											
3. Vos relations sont plutôt distantes	<input type="checkbox"/> 3											
4. Vos relations sont très distantes	<input type="checkbox"/> 4											
5. Non concernée (enfant décédé)	<input type="checkbox"/> 5											
DD18a. Parlez-vous de votre maladie du sein avec cet enfant ?												
1. Oui beaucoup	<input type="checkbox"/> 1											
2. Oui un peu	<input type="checkbox"/> 2											
3. Non jamais	<input type="checkbox"/> 3											
4. Non concerné (l'enfant n'est pas au courant de la maladie du sein)	<input type="checkbox"/> 4											
5. Non concernée (n'a pas ou plus de relations avec l'enfant/ l'enfant est décédé)	<input type="checkbox"/> 5											

Enfant	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}	g. 7 ^{ème}	h. 8 ^{ème}	i. 9 ^{ème}	j. 10 ^{ème}	k. 11 ^{ème}	l. 12 ^{ème}
DD19a. Comment décririez-vous les relations que vous entretenez avec le (la) conjoint(e) de cet enfant ?												
1. Vous êtes très proches	<input type="checkbox"/> 1											
2. Vous êtes plutôt proches	<input type="checkbox"/> 2											
3. Vos relations sont plutôt distantes	<input type="checkbox"/> 3											
4. Vos relations sont très distantes	<input type="checkbox"/> 4											
5. Non concernée (conjoint(e) de l'enfant décédé(e))	<input type="checkbox"/> 5											
DD20a. Parlez-vous de votre maladie du sein avec le (la) conjoint(e) de cet enfant ?												
1. Oui beaucoup	<input type="checkbox"/> 1											
2. Oui un peu	<input type="checkbox"/> 2											
3. Non jamais	<input type="checkbox"/> 3											
4. Non concernée (la conjointe n'est pas au courant de la maladie du sein)	<input type="checkbox"/> 4											
5. Non concernée (conjoint(e) de l'enfant décédé(e))	<input type="checkbox"/> 5											
6. Oui beaucoup	<input type="checkbox"/> 6											
7. Oui un peu	<input type="checkbox"/> 7											

Enfant	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}	g. 7 ^{ème}	h. 8 ^{ème}	i. 9 ^{ème}	j. 10 ^{ème}	k. 11 ^{ème}	l. 12 ^{ème}
DD21a. Cet enfant a-t-il lui-même (eu) des enfants ?												
1. Oui Combien → DD22a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2. Non → DD23	<input type="checkbox"/> 2											
DD22a. Quel(s) âge(s) ont-ils												
Age ou année de naissance												
Age ou année de naissance												
Age ou année de naissance												
Age ou année de naissance												
Age ou année de naissance												
DD22a. et dans quelle commune vivent-ils ?												
Commune												
Commune												
Commune												
Commune												
Commune												

DD23. Dans votre entourage familial et amical, combien de personnes pourraient potentiellement vous aider et vous soutenir en cas de besoin ?

- a. Parmi les membres de votre famille
- b. Parmi vos amis
- c. Parmi vos voisins et autres proches
- d. Ne sait pas

DD24. Vous arrive-t-il de vous sentir seule ?

- 1 Jamais
- 2 Parfois
- 3 Souvent
- 4 Très souvent ou tout le temps

DD25. En dehors d'un professionnel de santé ou de l'aide sociale, quelle personne vous a le plus aidée concernant votre maladie et ses traitements ? (Question ouverte précodée)

- 1 Votre conjoint
- 2 Un enfant ou son conjoint(e)
- 3 Un autre membre de votre famille
- 4 Un ami
- 5 Une autre personne de votre entourage
- 6 Autre : _____
- 7 Personne ne m'a aidée
- 8 Ne sait pas

DD26. Connaissez-vous dans votre entourage proche (famille, amis...) une personne atteinte de la même maladie du sein que la vôtre ?

- 1 Oui
- 2 Non

DD27. Avez-vous pu partager l'expérience de votre maladie avec d'autres personnes atteintes de la même maladie grâce... ?

	Oui beaucoup	Oui un peu	Non
a. A des forums Internet	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. Au centre de soins où vous étiez soignée (patientes soignées dans le même centre)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
c. A votre entourage amical	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
d. A votre entourage familial	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

DD28. Avez-vous rencontré un (des) membre(s) d'une association de malades depuis le diagnostic de votre maladie du sein ?

- 1 Oui → Encadré 5
- 2 Non → DD31 p.22

■ **Encadré 5** : Femmes ayant eu recours à une association de malades (DD28 = 1)

DD29. **Comment êtes-vous entrée en contact avec cette (ces) personne(s) ?**

- 1 Vous avez obtenu les coordonnées de l'association dans votre centre de soin.
2 Vous avez été orientée par une personne de votre entourage atteinte de la même maladie du sein que la votre.
3 Vous avez obtenu les coordonnées de l'association en effectuant des recherches de votre propre initiative (dans l'annuaire, sur Internet...)
4 Autre. Préciser : _____

DD30. **La rencontre avec un ou plusieurs membres de cette association de malades vous a-t-elle aidée ?**

- 1 Oui beaucoup
2 Oui un peu
3 Non

DD31. **Dans votre entourage, vous est-il déjà arrivé d'être l'objet d'attitudes de rejet ou de discrimination liées directement à votre maladie ?**

- 1 Oui, souvent → **DD32**
2 Oui, quelquefois → **DD32**
3 Non, jamais → **DD33**

DD32. **Etait-ce de la part....**

- | | Oui | Non |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a. De membres de votre famille | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. D'amis proches | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. D'autres personnes | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DD33. **Avez-vous une croyance spirituelle ou religieuse ?**

- 1 Oui → **Encadré 6**
2 Non → **Module suivant : « Image du corps » p.23**

■ **Encadré 6** : Femmes ayant une croyance religieuse ou spirituelle

DD34. **Êtes vous pratiquante ?**

- 1 Oui
2 Non

DD35. **Le soutien que vous apporte cette croyance dans votre vie de tous les jours est ...**

- 1 Très important
2 Plutôt important
3 Pas très important
4 Pas du tout important

DD36. **Le soutien que vous apporte cette croyance dans le vécu de votre maladie du sein est ...**

- 1 Très important
2 Plutôt important
3 Pas très important
4 Pas du tout important

DE. IMAGE DU CORPS

Nous allons maintenant vous interroger sur vos sentiments à propos de votre apparence physique et sur les éventuels changements qu'elle a subis à cause de votre maladie ou de votre traitement. Merci d'écouter chaque énoncé attentivement et de donner la réponse qui correspond le mieux à vos sentiments au cours de la semaine passée.

Consigne enquêteur : Rappeler régulièrement à la patiente de répondre en tenant compte de ses sentiments au cours de la semaine passée

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
DE1. Vous vous êtes sentie gênée par votre apparence	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE2. Vous vous êtes sentie moins attirante à cause de votre maladie ou de votre traitement	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE3. Vous vous êtes sentie mécontente de votre apparence lorsque vous étiez habillée	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE4. Vous vous êtes sentie moins féminine à cause de votre maladie ou de votre traitement	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE5. Il a été difficile pour vous de vous regarder nue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE6. Vous vous êtes sentie moins attirante sexuellement à cause de votre maladie ou de votre traitement	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE7. Vous avez évité les autres à cause de vos sentiments vis-à-vis de votre apparence	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE8. Vous avez eu le sentiment que le traitement avait laissé votre corps incomplet	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE9. Vous vous êtes sentie satisfaite de votre corps	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE10. Vous avez été mécontente de l'aspect de votre ou de vos cicatrice(s)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Parmi les transformations physiques que vous avez connues à cause de la maladie et de ses traitements, laquelle vous gêne le plus en terme d'apparence ? (Question ouverte précodée)

- 1. La perte d'un sein
- 2. La chute des cheveux
- 3. La prise ou la perte de poids
- 4. La ou les cicatrices
- 5. Le vieillissement de la peau
- 6. Autre. Préciser _____

■ **Encadré 1** : Toutes opérations (DA8 = 1) sauf reconstruction immédiate ou passée (DA13 = 2 ou DA15 < 10 mois)

DE13. Actuellement, utilisez-vous des prothèses mammaires externes ?

Consigne enquêteur : si la patiente n'a pas subi de mastectomie et ne se sent pas concernée par la question, cocher « Non » et suivre le filtre correspondant.

- 1 Oui → **DE14**
- 2 Non → **Encadré 2 si la patiente a eu de la chimiothérapie (DA19 = 1 p.5)**
→ **DE22 p.25 si la patiente n'a pas eu de chimiothérapie (DA19 ≠ 1 p.5)**

DE14. De quel type de prothèses s'agit-il ?

- 1 Prothèses se glissant dans le soutien-gorge
- 2 Prothèses auto-adhésives ou auto adhérentes
- 3 Autre. Préciser : _____

→ Suite Encadré 1

DE15. Lors de l'achat de cette prothèse, avez-vous rencontré des difficultés...

- | | Oui | Non |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a. Pour trouver un point de vente | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Pour financer les prothèses et le soutien-gorge | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Autre problème. Préciser : _____ | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

→ Encadré 2 si traitement par chimiothérapie (DA19 = 1)

→ DE22 p.25 si pas de traitement par chimiothérapie (DA19 =2)

■ **Encadré 2** : Femmes ayant subi une chimiothérapie (DA19 = 1)

DE16. Suite à la chimiothérapie, avez-vous perdu vos cheveux ?

- | | | |
|----------------------------|-------------------|-------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Oui en totalité | → DE17 |
| <input type="checkbox"/> 2 | Oui partiellement | → DE17 |
| <input type="checkbox"/> 3 | Non | → DE22 p.25 |

DE17. Avez-vous utilisé une perruque ?

- | | | |
|----------------------------|---|-------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Oui | → Encadré 3 |
| <input type="checkbox"/> 2 | Non car vous ne le vouliez pas | → DE22 p.25 |
| <input type="checkbox"/> 3 | Non car c'était trop cher | DE22 p.25 |
| <input type="checkbox"/> 4 | Non pour une autre raison. Laquelle : _____ | → DE22 p.25 |

■ **Encadré 3** : Femmes ayant utilisé une perruque (DE17= 1)

DE18. En avez-vous été...

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Très satisfaite |
| <input type="checkbox"/> 2 | Plutôt satisfaite |
| <input type="checkbox"/> 3 | Ni satisfaite ni insatisfaite |
| <input type="checkbox"/> 4 | Plutôt pas satisfaite |
| <input type="checkbox"/> 5 | Pas du tout satisfaite |

DE19. Lors du choix de cette perruque, avez-vous rencontré...

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Des problèmes de financement | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Des difficultés pour trouver un point de vente | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. D'autres difficultés. Précisez : _____ | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DE20. Pourriez-vous nous dire, même de façon approximative, quel était le prix de cette perruque ?

/ _____ / euros / _____ / francs

- 1 Ne sait pas (*ne pas proposer*)

DE21. Pourriez-vous nous dire, même de façon approximative, quel montant est resté à votre charge pour cet achat (consigne enquêteur : après remboursement par la Sécurité sociale, et éventuellement par la mutuelle)

/ _____ / euros / _____ / francs

- 1 Ne sait pas (*ne pas proposer*)

→ DE22

Nous allons maintenant parler brièvement de vos sentiments vis-à-vis de votre apparence avant le diagnostic et le traitement de votre maladie du sein.

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
DE22. Avant votre maladie, vous étiez satisfaite de votre apparence physique quand vous étiez habillée	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE23. Avant votre maladie, il vous était difficile de vous regarder nue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DE24. Avant votre maladie, vous vous sentiez attirante sexuellement	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

DE25. Avant le diagnostic de votre maladie, vous diriez que votre apparence physique était...

- 1 Une préoccupation majeure
- 2 Une préoccupation importante
- 3 Une préoccupation lointaine
- 4 Ça n'était pas une préoccupation (vous n'y accordiez pas d'importance)

DE26. Avant le diagnostic de votre maladie du sein, aviez-vous recours à des professionnels de la coiffure ou à des amateurs (parent ou proche vous coupant les cheveux par exemple...) ?

- 1 Oui régulièrement
- 2 Oui occasionnellement
- 3 Oui exceptionnellement
- 4 Non jamais

DE27. Avant le diagnostic de votre maladie du sein, aviez-vous recours à un(e) esthéticien(ne) ?

- 1 Oui régulièrement
- 2 Oui occasionnellement
- 3 Oui exceptionnellement
- 4 Non jamais

DE28. Vous a-t-on proposé de rencontrer un(e) coiffeur(se) ou une esthéticienne au centre de soin où vous avez été traitée pour votre maladie du sein ?

- 1 Oui → DE29
- 2 Non → Module suivant : « Qualité de vie » p.26

DE29. Avez-vous accepté de rencontrer un(e) coiffeur(se) ou une esthéticienne ?

- 1 Oui
- 2 Non

DF. QUALITE DE VIE

Nous allons maintenant vous poser des questions sur votre qualité de vie, votre santé et d'autres aspects de votre vie. Merci de répondre à toutes les questions, en vous basant sur les 15 jours qui viennent de s'écouler.

	Très mauvaise	Mauvaise	Ni bonne, ni mauvaise	Bonne	Très bonne
DF1. Comment trouvez-vous votre qualité de vie ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Pas du tout satisfaite	Pas satisfaite	Ni satisfaite ni insatisfaite	Satisfaite	Très satisfaite
DF2. Etes-vous satisfaite de votre santé ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Complètement
DF3. La douleur physique vous empêche-t-elle de faire ce que vous avez à faire ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF4. Un traitement médical vous est-il nécessaire pour faire face à la vie de tous les jours ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF5. Trouvez-vous la vie agréable ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF6. Vos croyances personnelles donnent-elles un sens à votre vie ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF7. Etes-vous capable de vous concentrer ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF8. Vous sentez-vous en sécurité dans votre vie de tous les jours ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF9. Votre environnement est-il sain (pollution, bruit, salubrité, etc.) ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF10. Avez-vous assez d'énergie dans la vie de tous les jours ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF11. Acceptez-vous votre apparence physique ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF12. Avez-vous assez d'argent pour satisfaire vos besoins ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF13. Avez-vous le sentiment d'être assez informée pour faire face à la vie de tous les jours ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF14. Avez-vous la possibilité d'avoir des activités de loisirs ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Très mauvaise	Mauvaise	Ni bonne, ni mauvaise	Bonne	Très bonne
DF15. Comment trouvez-vous votre capacité à vous déplacer seule ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Consigne enquêteur : pour la DF18, si la patiente vous demande ce qu'on entend par « capacité à travailler », lui demander de répondre par rapport à ce que cela signifie pour elle. Si elle ne se sent pas concernée par la question, cocher « ni satisfaite, ni insatisfaite ».

	Pas du tout satisfaite	Pas satisfaite	Ni satisfaite ni insatisfaite	Satisfaite	Très satisfaite
DF16. Etes-vous satisfaite de votre sommeil ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF17. Etes-vous satisfaite de votre capacité à accomplir vos activités quotidiennes ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF18. Etes-vous satisfaite de votre capacité à travailler ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF19. Avez-vous une bonne opinion de vous-même ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF20. Etes-vous satisfaite de vos relations personnelles ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF21. Etes-vous satisfaite de votre vie sexuelle ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF22. Etes-vous satisfaite du soutien que vous recevez de vos amis ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF23. Etes-vous satisfaite de l'endroit où vous vivez ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF24. Avez-vous facilement accès aux soins dont vous avez besoin ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
DF25. Etes-vous satisfaite de vos moyens de transport ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
	Jamais	Parfois	Souvent	Très souvent	Toujours
DF26. Eprenez-vous souvent des sentiments négatifs comme le cafard, le désespoir, l'anxiété ou la dépression ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

DF27. Parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui correspond le mieux à votre capacité à vous déplacer à l'extérieur ?

- 1 Je voyage seule en utilisant les transports publics, le taxi ou en utilisant ma propre voiture
- 2 J'utilise les transports publics à condition d'être accompagnée
- 3 Je me déplace en taxi ou en voiture avec l'assistance de quelqu'un
- 4 Je ne me déplace pas du tout à l'extérieur

DF28. Avez-vous le permis de conduire (permis B) ?

- 1 Oui → **DF29**
- 2 Non → **Encadré 1 p.28 si elle peut se déplacer à l'extérieur (si DF27 ≠ 4)**

→ **DF31 p.28 si elle ne peut pas se déplacer à l'extérieur (si DF27 = 4)**

DF29. Possédez-vous un véhicule personnel ?

- 1 Oui
2 Non
3 Je n'ai pas de véhicule personnel mais j'ai une voiture à ma disposition (possibilité d'emprunter une voiture à des voisins, des parents, des proches...)

→ Encadré 1 si elle peut se déplacer à l'extérieur (si DF27 ≠ 4)

→ DF31 si elle ne peut pas se déplacer à l'extérieur (DF27 = 4)

■ **Encadré 1** : Femmes pouvant se déplacer à l'extérieur DE27 = 1, 2 ou 3 cf. p27)

DF30. Pouvez-vous faire vos courses (alimentation, habillement) ?

- 1 Oui, seule
2 Oui, si je suis accompagnée
3 Non

→ DF31

DF31. Portez-vous des lunettes ou des lentilles de contact ?

- 1 Oui → DF32
2 Non → DF33

DF32. De quand date la paire de lentilles ou de lunettes que vous portez actuellement ?

Consigne enquêteur : si la patiente ne se souvient pas du mois, ne retenir que l'année.

Mois : |_|_| | Année : |_|_|_|_|_|

DF33. Parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui correspond le mieux à vos capacités visuelles (en portant vos lunettes ou vos lentilles de contact si vous en avez) ?

- 1 Je n'ai aucun problème de vue.
2 Mes problèmes de vue ne me gênent pas dans mes activités quotidiennes.
3 Mes problèmes de vue me gênent un peu (dans certaines activités quotidiennes).
4 Mes problèmes de vue me gênent beaucoup (dans de nombreuses activités quotidiennes).
5 Mes problèmes de vue m'handicapent lourdement dans mes activités quotidiennes (je ne vois pas assez pour me déplacer seule)

DF34. Portez-vous un appareil auditif ?

- 1 Oui → Encadré 2
2 Non → DF37 p.29

■ **Encadré 2** : Femmes portant un appareil auditif (DF34 = 1)

DF35. De quand date l'appareil auditif que vous portez actuellement ?

Mois : |_|_| | Année : |_|_|_|_|_|

DF36. A quelle fréquence utilisez-vous cet appareil ?

- 1 Quotidiennement
2 Occasionnellement
3 Jamais

DF37. Parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui correspond le mieux à vos capacités auditives (y compris en portant votre appareil si vous en avez un) ?

- 1 Je n'ai aucun problème d'audition/J'entends normalement
2 Mes problèmes d'audition me gênent lors des conversations de groupe (plus de deux personnes)
3 Mes problèmes d'audition me gênent lors des conversations à deux (en face à face)
4 Je n'entends rien (*ne pas proposer : les personnes lourdement handicapées sur le plan auditif étant normalement exclues lors de la prise de RDV téléphonique*)

DG. MINI EVALUATION GERIATRIQUE

DG1. Consommez-vous ?

- | | Oui | Non |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a. Au moins une fois par jour des produits laitiers ? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Au moins une fois par jour de la viande, du poisson ou de la volaille ? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

DG2. Combien consommez-vous de verres de boisson par jour (toutes boissons) ?

- 1 Moins de 3 verres
2 De 3 à 5 verres
3 Plus de 5 verres

DG3. Eprouvez-vous des difficultés à manger à cause de problèmes digestifs ou de difficultés pour mâcher ou avaler ?

- 1 Oui
2 Non

DG4. Avez-vous un dentier amovible ou fixe ?

- 1 Oui
2 Non

Je vais maintenant vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

DG5. Apprentissage

Je vais vous dire trois mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

Consigne enquêteur : lire les trois mots (un mot par seconde, en articulant bien).

Citron
Fleur
Ballon

Pourriez-vous me répéter ces 3 mots ?

Consigne enquêteur : accorder 20 secondes pour la réponse. Si la personne ne répète pas les trois mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement, dans la limite de 6 essais. Accorder un point pour chaque mot répété correctement au premier essai.

- a. Nombre de points : |__| points
b. Nombre d'essais : |__| essais

DG6. Orientation

a. En quelle année sommes-nous ? |_|_|_|_|

b. En quelle saison ? (Saisir la réponse en toutes lettres)

c. Quel est le nom de la commune où nous sommes ?

- 1 Bonne réponse
2 Mauvaise réponse
3 Ne sait pas

d. Quel est le nom du département dans lequel est situé cette commune ?

- 1 Bonne réponse
2 Mauvaise réponse
3 Ne sait pas

DG7. Rappel–Rétention mnésique

Pouvez-vous me dire quels étaient les trois mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

Consigne enquêteur : accordez 10 secondes pour répondre.

Citron
Fleur
Ballon

Consigne enquêteur : Si la personne ne se souvient pas d'un ou plusieurs mots, lui donner le ou les indices suivants :

- Il s'agit d'un fruit (*citron*)
- C'est quelque chose que l'on peut trouver dans un jardin (*fleur*)
- Il s'agit d'un jouet (*ballon*)

Consigne enquêteur : Si la personne ne parvient toujours pas à répéter un ou plusieurs des mots après lui avoir donné les indices, lui fournir des indications évidentes pour l'aider à trouver, afin de ne pas la mettre en situation d'échec :

- Il s'agit d'un agrume jaune (*citron*)
- Il s'agit d'un végétal avec lequel on peut faire des bouquets (*fleur*)
- Il s'agit d'un objet qu'on utilise pour jouer au football (*ballon*)

a. Nombre de mots répétés correctement sans indice : |_| mots

b. Nombre de mots répétés correctement après le 1^{er} indice : |_| mots

c. Nombre de réponses fausses ou de non-réponses après le premier indice (catégorie de mot) et/ou de réponses justes après indication évidente : |_| mots

DG8. Test de l'horloge

Je vais vous donner une feuille sur laquelle un cercle d'environ 10 cm est dessiné. Ce cercle représente le cadran d'une horloge (ou d'une montre). Pourriez-vous SVP placer des chiffres dans ce cercle de telle manière qu'il ressemble au cadran d'une horloge. Puis me dessiner des aiguilles indiquant l'heure de 11h10.

Consigne enquêteur : donner à la personne la feuille sur laquelle le cercle est dessiné, la laisser dessiner et récupérer le document. Bien noter le numéro d'anonymisation, votre propre nom, la date et l'heure du RDV sur la feuille.

DG9. Evaluation de l'humeur

Je vais maintenant vous poser une série de questions, pour lesquelles je vous demande de choisir la réponse qui s'adapte le mieux à la façon dont vous vous sentiez la semaine dernière.

Consigne enquêteur : rappeler régulièrement à la patiente qu'on lui demande de tenir compte de ses sentiments au cours de la semaine dernière.

	Oui	Non
DG9a. Etiez-vous satisfait(e) de votre vie ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9b. Aviez vous renoncé à un grand nombre de vos activités ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9c. Aviez vous le sentiment que votre vie est vide ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9d. Vous ennuyiez-vous souvent ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9e. Etiez-vous en général de bonne humeur ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9f. Craigniez-vous un mauvais présage pour l'avenir ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9g. Etiez-vous heureux la plupart du temps ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9h. Aviez-vous besoin d'aide dans vos activités ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9i. Préfériez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9j. Pensiez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9k. Pensiez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9l. Aviez vous le sentiment d'être désormais inutile ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9m. Aviez-vous beaucoup d'énergie ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9n. Désespériez-vous de votre situation présente ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
DG9o. Pensiez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre, que les autres ont plus de chance que vous ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

DH. VIE QUOTIDIENNE, SOCIALE ET AIDES

Nous allons maintenant parler de votre vie quotidienne et sociale...

DH1. Actuellement, vous résidez...

- 1 A votre domicile personnel (que vous soyez locataire ou propriétaire)
- 2 Au domicile d'un membre de votre famille
- 3 Au domicile d'un ami, d'une amie
- 4 Dans un foyer-logement
- 5 Dans une résidence-service
- 6 Dans une maison de retraite
- 7 Autre. Précisez : _____

→ Encadré 1 si habite dans un logement privé ou en résidence-service (DH1 = 1, 2, 3 ou 5).

→ DH4 si en maison de retraite, foyer logement etc. (DH1 = 4, 6 ou 7)

■ **Encadré 1** : Femmes vivant dans un logement privé ou en résidence-service (DH1 = 1, 2, 3 ou 5)

DH2. A quel titre occupez-vous votre logement ?

- 1 Locataire
- 2 Propriétaire
- 3 Logé à titre gratuit

→ Encadré 2 si domicile personnel ou d'un membre de la famille (si DH1 = 1 ou 2)

→ sinon DH4 (DH1 ≠ de 1 ou 2)

■ **Encadré 2** : Femmes vivant à leur domicile personnel ou chez un membre de leur famille (DH1 = 1 ou 2)

DH3. Combien de personnes vivent actuellement dans votre foyer (conjoint, enfants, parents, frères et sœurs...) y compris vous-même ?

|_| dont |_|_| personnes de moins de 14 ans

Consigne enquêteur : répondez vous-même à la question DH4 (sans la poser) puis passer à la DH5

DH4. Ce logement est situé...

- 1 De plain-pied
- 2 A l'étage avec un ascenseur
- 3 A l'étage sans ascenseur

DH5. Avez-vous des difficultés pour monter ou descendre les escaliers ?

- 1 Non
- 2 Cela m'est possible mais difficile
- 3 Cela m'est impossible seule

DH6. Utilisez-vous le téléphone ?

- 1 Oui pour répondre et pour appeler
- 2 Oui, mais seulement pour répondre
- 3 Non
- 4 Je n'ai pas de téléphone

DH7. Avez-vous actuellement des personnes à votre charge ou qui dépendent de vous (conjoint malade, personnes âgées, enfants, petits enfants...) ?

- 1 Oui. Nombre : |_|_| personnes
- 2 Non



DH8. Depuis l'annonce du diagnostic de votre maladie du sein, avez-vous changé de logement ?

- 1 Oui → **DH9**
2 Non → **DH10**

DH9. Diriez-vous que votre pathologie du sein a joué un rôle dans votre changement de logement ?

- 1 Oui tout à fait
2 Oui en partie
3 Non

DH10. Combien de temps mettiez-vous ou mettez-vous actuellement pour vous rendre dans l'établissement où vous receviez ou recevez vos soins (temps aller simple) ?

| | heures | | | minutes

DH11. Vous vous y rendiez ou vous vous y rendez actuellement...

- 1 En voiture, seule
2 Quelqu'un vous accompagnait en voiture (véhicule personnel)
3 Ambulance, VSL, taxis remboursés
4 Taxi non pris en charge
5 En transport en commun
6 Autre. Précisez : _____

DH12. Eprouvez-vous actuellement des difficultés pour faire seule les gestes de la vie quotidienne suivants :

	Oui	Non
a. Vous laver	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. Vous habiller	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d. Préparer les repas, manger	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
e. Vous déplacer dans le logement	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
f. Sortir de votre lit ou vous coucher	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
g. Faire le ménage, la vaisselle	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
h. Aller chez le médecin ou vous occuper de vos problèmes de santé	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
i. Gérer votre budget, s'occuper de vos papiers et de vos démarches administratives	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
j. Faire vos courses, acheter vos médicaments	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
k. Pratiquer vos loisirs tels que les promenades...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
l. Pour d'autres activités. Préciser : _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

DH13. Y a-t-il un ou des membres de votre entourage qui vous aident régulièrement pour accomplir certaines tâches de la vie quotidienne (ménage, repas, toilette, présence...), ou qui vous aident financièrement ?

- 1 Oui → question suivante : « aidant de l'entourage ».
2 Non → **DH28 p.42**
3 Ne sait pas (*ne pas proposer*) → **DH28 p.42**

AIDANT DE L'ENTOURAGE

Aidant de l'entourage	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH14a. De qui s'agit-il ? (Question ouverte précodée)						
1. Le père ou la mère	<input type="checkbox"/> 1					
2. Le beau-père ou la belle-mère	<input type="checkbox"/> 2					
3. Le partenaire (conjoint, fiancé, copain, petit ami) ou l'ex-conjoint ou concubin	<input type="checkbox"/> 3					
4. Un enfant	<input type="checkbox"/> 4					
5. Un conjoint d'un enfant	<input type="checkbox"/> 5					
6. Un petit enfant (ou conjoint d'un petit enfant)	<input type="checkbox"/> 6					
7. Un arrière petit enfant	<input type="checkbox"/> 7					
8. Un frère ou une sœur (ou conjoint d'un frère ou d'une sœur)	<input type="checkbox"/> 8					
9. Un autre membre de la famille	<input type="checkbox"/> 9					
10. Un membre de la famille d'accueil	<input type="checkbox"/> 10					
11. Un collègue ou un ancien collègue	<input type="checkbox"/> 11					
12. Un voisin	<input type="checkbox"/> 12					
13. Un(e) ami(e)	<input type="checkbox"/> 13					
14. Un pensionnaire, sous-locataire, logeur, enfant en nourrice sans lien de parenté	<input type="checkbox"/> 14					
15. Autres membre de l'entourage	<input type="checkbox"/> 15					

Aidant de l'entourage	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH15a. Il s'agit...						
1. D'une femme	<input type="checkbox"/> 1					
2. D'un homme	<input type="checkbox"/> 2					
DH16a. Quel âge a-t-il ?						
	<input type="text"/>					
DH17a. Vous aide-t-il (elle)...						
1. Uniquement pour les tâches de la vie quotidienne Encadré 3 (aide aux tâches ménagères, à la gestion des comptes...) →	<input type="checkbox"/> 1					
2. Uniquement financièrement → Encadré 4 p.41	<input type="checkbox"/> 2					
3. Les deux → Encadré 3	<input type="checkbox"/> 3					

■ Encadré 3 : Femmes recevant l'aide d'un proche pour les tâches de la vie quotidienne (DH17a = 1 ou 3)						
Aidant de l'entourage	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH18a. A quelle fréquence vous aide-t-il (elle) pour les tâches de la vie quotidienne ?						
1. Au moins une fois par jour	<input type="checkbox"/> 1					
2. Au moins une fois par semaine	<input type="checkbox"/> 2					
3. Au moins une fois par mois	<input type="checkbox"/> 3					
4. Plusieurs fois par an	<input type="checkbox"/> 4					
5. Une fois par an	<input type="checkbox"/> 5					
6. Moins souvent	<input type="checkbox"/> 6					
7. Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 7					
→ Suite Encadré 3						

Aidant de l'entourage	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH19a. En quoi vous aide-t-il (elle)...						
1. Pour la toilette	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
2. Pour l'habillage	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
3. Pour aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
4. Pour la préparation des repas, pour vous aider à manger	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
5. Pour vous déplacer dans le logement	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
6. Pour sortir de votre lit ou vous coucher	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
7. pour faire la vaisselle	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
8. Pour la surveillance, la présence	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
9. Pour les visites chez le médecin ou pour s'occuper de vos problèmes de santé	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
10. Pour gérer votre budget, s'occuper des papiers et des démarches administratives	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
11. Pour faire les courses, pour l'achat de médicaments	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
12. Dans vos loisirs tels que les promenades...	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
13. Autres activités (lecture pour les non-voyants, traduction pour les malentendants...)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
14. Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
→ Suite Encadré 3						

Aidant de l'entourage	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH20a. Cette aide a-t-elle commencé...						
1. Avant le (les) traitement(s) de votre maladie du sein → DH21a	<input type="checkbox"/> 1					
2. Pendant ou après le (les) traitements(s) de votre maladie du sein → DH24a p.40	<input type="checkbox"/> 2					
DH21a. Cette aide a-t-elle évolué depuis le début du traitement de votre maladie du sein ? (si DH20a = 1)						
1. Oui elle est plus importante (durée, fréquence, type de tâches) → DH22a p.38	<input type="checkbox"/> 1					
2. Oui elle est moins importante (durée, fréquence, type de tâches) → DH23a p.39	<input type="checkbox"/> 2					
3. Non → DH24a p.40	<input type="checkbox"/> 3					
→ Suite Encadré 3						

Aidant de l'entourage	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH22a. Quelles sont les tâches pour lesquelles l'aide de cette personne n'a commencé qu'après le début du traitement de votre maladie du sein ? (Question ouverte précodée) (si DH21a = 1)						
a. Pour la toilette	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
b. Pour l'habillage	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
c. Pour aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
d. Pour la préparation des repas, pour vous aider à manger	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
e. Pour vous déplacer dans le logement	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
f. Pour sortir de votre lit ou vous coucher	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
g. Pour faire le ménage, la vaisselle	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
h. Pour la surveillance, la présence	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
i. Pour les visites chez le médecin ou pour s'occuper de vos problèmes de santé	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
j. Pour gérer votre budget, s'occuper des papiers et des démarches administratives	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
k. Pour faire les courses, pour l'achat de médicaments	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
l. Dans vos loisirs tels que les promenades...	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
m. Autres activités (lecture pour les non-voyants, traduction pour les malentendants...)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
n. Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
o. Non concernée, l'évolution de l'aide ne concerne pas le type de tâches	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
→ DH24a Encadré 3						→ Suite

Aidant de l'entourage	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH23a. Quelles sont les tâches pour lesquelles cette personne vous aidait avant le début du traitement de votre maladie du sein mais plus depuis ? (si DH13f = 2)						
a. Pour la toilette	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
b. Pour l'habillage	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
c. Pour aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
d. Pour la préparation des repas, pour vous aider à manger	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
e. Pour vous déplacer dans le logement	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
f. Pour sortir de votre lit ou vous coucher	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
g. Pour faire le ménage, la vaisselle	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
h. Pour la surveillance, la présence	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
i. Pour les visites chez le médecin ou pour s'occuper de vos problèmes de santé	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
j. Pour gérer votre budget, s'occuper des papiers et des démarches administratives	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
k. Pour faire les courses, pour l'achat de médicaments	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
l. Dans vos loisirs tels que les promenades...	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
m. Autres activités (lecture pour les non-voyants, traduction pour les malentendants...)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
n. Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
o. Non concernée, l'évolution de l'aide ne concerne pas le type de tâches	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					

→ Suite Encadré 3

Aidant de l'entourage	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH24a. Cette personne est-elle rémunérée pour l'aide dans les tâches de la vie quotidienne qu'elle vous apporte ?						
1. Oui → DH25a	<input type="checkbox"/> 1					
2. Non → Encadré 4 p.41 (si DH17a p.35 = 2 ou 3) → DH28 p.42 (si pas d'autre aidant de l'entourage)	<input type="checkbox"/> 2					
3. Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>) → Encadré 4 p.41 (si DH17a p.35 = 2 ou 3) → DH28 p.42 (si pas d'autre aidant de l'entourage)	<input type="checkbox"/> 3					
DH25a. Sous quelle forme est-elle rémunérée ?						
1. De la main à la main	<input type="checkbox"/> 1					
2. Emploi déclaré (Chèques emploi-service...)	<input type="checkbox"/> 2					
3. En nature (objets, alimentation, hébergement...) → Encadré 4 p.41 (si DH17a = 2 ou 3) → DH28 p.42 si pas d'autre aidant de l'entourage	<input type="checkbox"/> 3					

■ **Encadré 4** : Femmes recevant l'aide financière d'un proche (DH17a = 2 ou 3)

Aidant de l'entourage	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH26a. Actuellement, cette personne vous aide t-elle financièrement par...						
1. Le paiement de votre loyer	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
2. La mise à disposition d'un logement gratuitement ou avec une faible participation de votre part	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
3. Le paiement de vos courses	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
4. Le paiement d'une aide à domicile, d'un garde à domicile...	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
5. Le paiement de certaines factures (téléphone, électricité...)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
6. L'achat de matériel médical non remboursé	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
7. Le don d'une certaine somme	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
8 D'une autre façon. Préciser : _____	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
9. Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
DH27a. A quel moment cette aide financière a-t-elle commencé ?						
1. Avant le diagnostic de votre maladie du sein	<input type="checkbox"/> 1					
2. Après le diagnostic de votre maladie du sein	<input type="checkbox"/> 2					
→ DH28 p.42 (si pas d'autre aidant de l'entourage)						

DH28. Y a-t-il un ou plusieurs professionnels qui vous aident régulièrement pour accomplir certaines tâches de la vie quotidienne, en raison d'un handicap ou d'un problème de santé (ménage, toilette, repas, présence...) ?

- 1 Oui → **Premier aidant professionnel**
- 2 Non → **Encadré 6 p.49 si quelques difficultés dans les gestes de la vie quotidienne (si D H12 = 1 à au moins une des modalités)**
→ **DH41 p.49 si aucunes difficultés aux quotidien (si DH12 p.33 = 2 à toutes les modalités)**
- 3 Ne sait pas (*ne pas proposer*)
→ **Encadré 6 p.49 si quelques difficultés dans les gestes de la vie quotidienne (si DH12 = 1 à au moins une des modalités)**
→ **DH41 p.49 si aucunes difficultés aux quotidien (si DH12 p.33 = 2 à toutes les modalités)**

AIDANT PROFESSIONNEL

Aidant professionnel	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH29a. De qui s'agit-il ?						
1. Un(e) infirmier(ère), un service de soins infirmiers	<input type="checkbox"/> 1					
2. Une aide soignante	<input type="checkbox"/> 2					
3. Un(e) ergothérapeute	<input type="checkbox"/> 3					
4. Une aide à domicile	<input type="checkbox"/> 4					
5. Une aide ménagère	<input type="checkbox"/> 5					
6. Une femme de ménage/une bonne	<input type="checkbox"/> 6					
7. Une auxiliaire de vie	<input type="checkbox"/> 7					
8. Une garde à domicile	<input type="checkbox"/> 8					
9. Un service de portage de repas	<input type="checkbox"/> 9					
10. Autres. Préciser : _____	<input type="checkbox"/> 10					
11. Ne sait pas	<input type="checkbox"/> 11					

Aidant professionnel	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH30a. A quelle fréquence vous aide-t-il (elle) pour les tâches de la vie quotidienne ? (Question ouverte précodée)						
1. Au moins une fois par jour	<input type="checkbox"/> 1					
2. Au moins une fois par semaine	<input type="checkbox"/> 2					
3. Au moins une fois par mois	<input type="checkbox"/> 3					
4. Plusieurs fois par an	<input type="checkbox"/> 4					
5. Une fois par an	<input type="checkbox"/> 5					
6. Moins souvent	<input type="checkbox"/> 6					
7. Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 7					
DA31a. En quoi vous aide-t-il (elle) ?						
1. Pour la toilette	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
2. Pour l'habillage	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
3. Pour aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
4. Pour la préparation des repas, pour vous aider à manger	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
5. Pour vous déplacer dans le logement	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
6. Pour sortir de votre lit ou vous coucher	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
7. Pour faire le ménage, la vaisselle	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
→ Suite DA31a						

Aidant professionnel	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
8. Pour la surveillance, la présence	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
9. Pour les visites chez le médecin ou pour s'occuper de vos problèmes de santé	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
10. Pour gérer votre budget, s'occuper des papiers et des démarches administratives	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
11. Pour faire les courses, pour l'achat de médicaments	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
12. Dans vos loisirs tels que les promenades...	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
13. Autres activités (lecture pour les non-voyants, traduction pour les malentendants...)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
14. Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
DH32a. Cette aide a-t-elle commencé...						
1. Avant le (les) traitement(s) de votre maladie du sein → DH33a	<input type="checkbox"/> 1					
2. Pendant ou après le (les) traitements(s) de votre maladie du sein → DH36a p.47	<input type="checkbox"/> 2					
DH33a. Cette aide a-t-elle évoluée depuis le début du traitement de votre maladie du sein ?						
1. Oui elle est plus importante (durée, fréquence, type de tâches) → DH34a p.45	<input type="checkbox"/> 1					
2. Oui elle est moins importante (durée, fréquence, type de tâches) → DH35a p.46	<input type="checkbox"/> 2					
3. Non	<input type="checkbox"/> 3					

Aidant professionnel	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH34a. Quelles sont les tâches pour lesquelles l'aide de cette personne n'a commencé qu'après le début du traitement de votre maladie du sein ? (Question ouverte précodée) (Si DH33a = 1)						
1. Pour la toilette	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
2. Pour l'habillage	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
3. Pour aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
4. Pour la préparation des repas, pour vous aider à manger	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
5. Pour vous déplacer dans le logement	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
6. Pour sortir de votre lit ou vous coucher	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
7. Pour faire le ménage, la vaisselle	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
8. Pour la surveillance, la présence	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
9. Pour les visites chez le médecin ou pour s'occuper de vos problèmes de santé	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
10. Pour gérer votre budget, s'occuper des papiers et des démarches administratives	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
11. Pour faire les courses, pour l'achat de médicaments	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
12. Dans vos loisirs tels que les promenades...	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
13. Autres activités (lecture pour les non-voyants, traduction pour les malentendants...)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
14. Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
→ DH36a p.47						

Aidant professionnel	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH35a. Quelles sont les tâches pour lesquelles cette personne vous aidait avant le début du traitement de votre maladie du sein mais plus depuis ? (Si DH33a = 2)						
a. Pour la toilette	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
b. Pour l'habillage	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
c. Pour aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
d. Pour la préparation des repas, pour vous aider à manger	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
e. Pour vous déplacer dans le logement	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
f. Pour sortir de votre lit ou vous coucher	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
g. Pour faire le ménage, la vaisselle	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
h. Pour la surveillance, la présence	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
i. Pour les visites chez le médecin ou pour s'occuper de vos problèmes de santé	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
j. Pour gérer votre budget, s'occuper des papiers et des démarches administratives	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
k. Pour faire les courses, pour l'achat de médicaments	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
l. Dans vos loisirs tels que les promenades...	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
m. Autres activités (lecture pour les non-voyants, traduction pour les malentendants...)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
n. Ne sait pas (<i>ne pas proposer</i>)	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					
o. Non concernée, l'évolution de l'aide ne concerne pas le type de tâches	<input type="checkbox"/> 1 Oui <input type="checkbox"/> 2 Non					

Aidant professionnel	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH36a. Qui a pris la décision de faire intervenir ce professionnel ?						
a. Vous-même → DH38 si pas d'autre aidant professionnel	<input type="checkbox"/> a					
b. Votre conjoint	<input type="checkbox"/> b					
c. Un (ou plusieurs de vos) enfant(s)	<input type="checkbox"/> c					
d. Une autre personne de votre famille	<input type="checkbox"/> d					
e. Une personne de votre entourage qui n'appartient pas à votre famille	<input type="checkbox"/> e					
f. Une autre personne. Préciser : _____	<input type="checkbox"/> f					
DH37a. Cette décision a-t-elle été prise en tenant compte de votre avis ? (si DH36a ≠ vous-même)						
1. Oui	<input type="checkbox"/> 1					
2. Non → DH38 si pas d'autre aidant professionnel	<input type="checkbox"/> 2					
DH38. Bénéficiez-vous d'une participation (financière ou en nombre d'heures d'intervention) de la part d'un ou plusieurs organismes pour financer l'aide apportée par ce (ces) professionnel(s) ?						
1. Oui → Encadré 5 p.48	<input type="checkbox"/> 1					
2. Non → DH41 p.49	<input type="checkbox"/> 2					

■ Encadré 5 : Femmes bénéficiant d'une participation financière pour l'intervention d'un (de plusieurs) aidant(s) professionnel(s) (DH38 = 1)						
Aidant de l'entourage	a. 1 ^{er}	b. 2 ^{ème}	c. 3 ^{ème}	d. 4 ^{ème}	e. 5 ^{ème}	f. 6 ^{ème}
DH39. De la part de quel(s) organisme(s) ?						
1. Caisse d'allocations familiales (CAF)	<input type="checkbox"/> 1					
2. Caisse d'Assurance maladie	<input type="checkbox"/> 2					
3. Mutuelle complémentaire	<input type="checkbox"/> 3					
4. Assurance privée	<input type="checkbox"/> 4					
5. Mairie ou centre communal d'action sociale (CCAS)	<input type="checkbox"/> 5					
6. Conseil général	<input type="checkbox"/> 6					
DH40. Quel est le montant global de la participation de cet (ces) organisme(s) ou le montant qui reste à votre charge pour financer l'intervention de ces professionnels ?						
En € de participation des organismes	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _
ou en € restant à votre charge	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _	_ _ _ _
ou en % restant à votre charge	_ _ %	_ _ %	_ _ %	_ _ %	_ _ %	_ _ %
→ DH41						

DH41. Pour obtenir l'aide de ce (ces) professionnel(s), vous avez trouvé les démarches...

- 1 Très simples
- 2 Plutôt simples
- 3 Plutôt compliquées
- 4 Très compliquées
- 5 Non concernée (démarches effectuées par une autre personne)

■ **Encadré 6** : Femmes rencontrant des difficultés dans les tâches quotidiennes mais ne recevant pas d'aide de la part d'un professionnel (DH12 p.33 = 1 à au moins une des modalités + DH28 = 2 cf. p.42)

DH42. Pour quelle(s) raison(s) n'avez-vous pas reçu d'aide de la part d'un professionnel ?

	Oui	Non
a. La demande d'aide est en cours	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
b. La demande d'aide a été refusée et l'intervention d'un professionnel revient trop cher	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
c. Manque d'information sur les prestations disponibles	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
d. Choix personnel (voulait faire comme avant...)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
e. Absence de besoin	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
f. Autre. Précisez : _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
→ DH43		

DH43. Est-ce que vous-même ou quelqu'un de votre entourage avez rencontré un(e) assistante sociale depuis le diagnostic de votre maladie ?

- 1 Oui → **Encadré 7**
- 2 Non → **DH46**

■ **Encadré 7** : Femmes ou proche ayant rencontré une assistante sociale depuis le diagnostic

DH44. Cette rencontre a été initiée...

- 1 De votre propre initiative
- 2 A l'initiative de l'un de vos proches
- 3 A l'initiative de l'assistante sociale

DH45. Cette rencontre vous a-t-elle aidée ?

- 1 Oui beaucoup
- 2 Oui un peu
- 3 Non

→ **DH47**

DH46. Pour quelle(s) raison(s) ?

- | | Oui | Non |
|--|----------------------------|----------------------------|
| a. Par choix (vous ne souhaitez pas en rencontrer) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b. Par manque d'information | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c. Par absence de besoin particulier | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| d. Autre. Précisez : _____ | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |



DH47. Quel est le montant du revenu annuel de votre ménage (vous pouvez me donner le montant du revenu mensuel si cela vous est plus facile) ?

Montant : |_|_|_|_|_|_|_|_| € ou |_|_|_|_|_|_|_|_| francs par an

Ou Montant : |_|_|_|_|_|_|_|_| € ou |_|_|_|_|_|_|_|_| francs par mois

Ou NSP

Ou NR

Consigne enquêteur : si la personne ne connaît pas le montant exact, lui proposer l'échelle suivante :

- 1 Moins de 500 euros/mois
2 De 500 à 1000 euros/mois
3 De 1000 à 1500 euros/mois
4 De 1500 à 2000 euros/mois

- 5 De 2000 à 3000 euros/mois
6 De 3000 à 4000 euros/mois
7 De 4000 à 5000 euros/mois
8 Plus de 5000 euros/mois

DH48. Au cours des 12 derniers mois, vous et votre conjoint avez-vous perçu des ressources provenant...

1. de salaires et allocations chômage ? |_|_|_|_|_|_|_|_| € ou |_|_|_|_| % du revenu global

Ou

a. NSP

Ou

b. NR

Ou

c. Non concernée (*ne perçoit aucun salaire ni allocation chômage*)

2. de préretraites et retraites ? |_|_|_|_|_|_|_|_| € ou |_|_|_|_| % du revenu global

Ou

a. NSP

Ou

b. NR

Ou

c. Non concernée (*ne perçoit aucune préretraite ou retraite*)

3. de pensions (invalidité ou autre...) ? |_|_|_|_|_|_|_|_| € ou |_|_|_|_| % du revenu global

Ou

a. NSP

Ou

b. NR

Ou

c. Non concernée (*ne perçoit aucune pension d'invalidité ou autre*)

4. d'intérêts, revenus d'épargne, dividendes ? |_|_|_|_|_|_|_|_| € ou |_|_|_|_| % du revenu global

Ou

a. NSP

Ou

b. NR

Ou

c. Non concernée (*ne perçoit aucun intérêt, revenu d'épargne, dividende*)

5. de loyers (location de chambre(s), appartement(s), propriété(s), garage(s), box(es)...) ?

|_|_|_|_|_|_|_| € ou |_|_|_|_| % du revenu global

Ou

a. NSP

Ou

b. NR

Ou

c. Non concernée (*ne perçoit aucun loyer*)

6. d'aides sociales (APA, allocations familiales, allocations logement, aide à la garde d'enfant...) ? |_|_|_|_|_|_|_|_| € ou |_|_|_|_| % du revenu global

Ou

a. NSP

Ou

b. NR

Ou

c. Non concernée (*ne perçoit aucune aide sociale*)



DH49. Quel est votre niveau d'étude le plus élevé ?

- 1. Vous n'avez pas été scolarisé(e)
- 2. Aucun diplôme mais scolarité jusqu'en école primaire ou au collège
- 3. Aucun diplôme mais scolarité au-delà du collège
- 4. CEP (certificat d'études primaires)
- 5. BEPC, brevet élémentaire, brevet des collèges
- 6. CAP, brevet de compagnon
- 7. BEP
- 8. Baccalauréat général, brevet supérieur
- 9. Baccalauréat technologique ou professionnel, brevet professionnel ou de technicien, BEA, BEC, BEI, BEH, capacité en droit
- 10. Diplôme de 1er cycle universitaire, BTS, DUT, diplôme des professions sociales ou de la santé, d'infirmier (ères)
- 11. Diplôme de 2ème et 3ème cycle universitaire (y compris médecine, pharmacie, dentaire) diplôme d'ingénieur, d'une grande école, doctorat, etc.

DH50. Avez-vous exercé une activité professionnelle

Consigne enquêteur : y compris activité non salariée

- 1. Oui → **DH52**
- 2. Non → **Message de clôture**

DH51. Quelle était votre profession (activité principale) ?

Pour l'enquêteur : coder la position professionnelle

1. *Agriculteur exploitant*
2. *Artisan, commerçant ou chef d'entreprise*
3. *Cadres et professions intellectuelles supérieures (professions libérales, cadres A de la fonction publique y compris de la police et de l'armée, professeurs, professions scientifiques, professions de l'information des arts et des spectacles, cadres administratifs et commerciaux d'entreprise, ingénieurs et cadres techniques d'entreprises)*
4. *Professions intermédiaires (instituteurs et assimilés, professions intermédiaires de la santé et du travail social, clergé religieux, cadres B de la fonction publique y compris de la police et de l'armée, professions intermédiaires administratives des entreprises, techniciens, contremaîtres, agents de maîtrise)*
5. *Employés (catégories C et D de la fonction publique, policiers et militaires, employés administratifs d'entreprise, employés de commerce, personnels des services directs aux particuliers)*
6. *Ouvriers (qualifiés, non qualifiés, agricoles), chauffeurs*
7. *Ne sait pas, non réponses*

DH52. Etiez-vous... (Une seule réponse possible)

- 1. Salariée de l'Etat, d'une collectivité, de la fonction publique hospitalière, d'une entreprise publique ou nationale (EDF-GDF, SNCF, RATP, La Poste, Banque de France...) ou de la sécurité sociale
- 2. Salariée du secteur privé
- 3. Indépendante ou à votre compte
- 4. Chef d'entreprise salariée, PDG, gérante minoritaire de SARL
- 5. Aide un membre de votre famille dans son travail mais sans être salariée
- 6. .Autre cas. Précisez :

Je vous remercie vivement de m'avoir fait partager votre expérience. Vos réponses sont très précieuses pour notre équipe de recherche et elles contribueront à améliorer les conditions de vie des femmes qui sont, comme vous, atteintes d'une maladie du sein. Nous vous recontacterons dans un peu plus d'un an pour un nouveau questionnaire.

ANNEXE 5 : Contribution Scientifique

Articles dans des revues internationales avec comité de lecture

Huiart L, Dell'Aniello S, Suissa S. Use of tamoxifen and aromatase inhibitors in a large population-based cohort of women with breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 1558-1563.

Huiart L, Bouhnik AD, Rey D, Tarpin C, Cluze C, Bendiane MK, Viens P, Giorgi R. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: Is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer* 2012; 48: 1939-1946.

Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 325-328.

Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. Tamoxifen therapy for patients with breast cancer. *Lancet* 2013; 381: 2077.

Huiart L, Bouhnik AD, Rey D, Rousseau F, Retornaz F, Meresse M, Bendiane MK, Viens P, Giorgi R. Complementary or alternative medicine as possible determinant of decreased persistence to aromatase inhibitor therapy among older women with non-metastatic breast cancer. *Plos One* (Accepté).

Articles dans des revues nationales avec comité de lecture

Huiart L, Bardou VJ, Giorgi R. Un nouvel enjeu en oncologie: l'adhésion aux traitements oraux – l'exemple du cancer du sein. *Bull Cancer* 2013.

Communications orales avec comité de sélection

Ferdynus C, **Huiart L**, Giorgi R. Méta-analyses de données combinant des études de designs différents : évaluation des performances du modèle mixte pour données longitudinales. 7^{ième} Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique. Paris, France MAY 16-17.

Communications affichées avec comité de sélection

Huiart L, Ferdynus C, Dell'Aniello S, Giorgi R, Suissa S. Adherence to tamoxifen and aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer – accounting for temporary treatment discontinuations.

International Conference on pharmacoepidemiology and therapeutic risk management, ISPE, Montréal, Canada, AUG 25-28, 2013. Sélectionné pour le Poster Walk. Premier prix du meilleur poster – Special Interest Group – Adherence. In : *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2013;22(Suppl.1):112.

Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. Adherence and persistence to hormonal therapy in breast cancer: a meta-regression to summarise the available data. International Conference on pharmacoepidemiology and therapeutic risk management, ISPE, Montréal, Canada, AUG 25-28, 2013. Sélectionné pour le Poster Walk. In: Pharmacoepidemiology and drug safety 2013;22(Suppl.1):112.

Huiart L, Dell'Aniello S, Suissa S. Patterns of use of tamoxifen and aromatase inhibitors: A population-based observational study. 45th Annual Meeting of the American-Society-of-Clinical-Oncology. Orlando, FL, MAY 29-JUN 02, 2009 In: Journal of Clinical Oncology 2009 ;27,15s :556

Huiart L, Bouhnik AD, Rey D, Cluze C, Bendiane MK, Giorgi R. Adhérence au tamoxifène des femmes jeunes atteintes de cancer du sein dans la cohorte Ellipse 40. EPI-CLIN5e Conférence Francophone d'Épidémiologie Clinique, Marseille, 5 - 6 mai 2011. In : Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 2011 ; 59 (Suppl. 1) : S32-S33.

Huiart L, Bouhnik AD, Rey D, Rousseau F, Rétornaz F, Meresse M, Bendiane MK, Viens P, Giorgi R. Persistence to hormonal therapy among older women with breast cancer. 17th European Multidisciplinary Cancer Congress, Amsterdam, Netherlands, SEP 27-30.

Autres travaux collaboratifs issus de cette thèse

Azoulay L, Dell'Aniello S, **Huiart L**, du Fort GG, Suissa S. Concurrent use of tamoxifen with CYP2D6 inhibitors and the risk of breast cancer recurrence. Breast Cancer Res Treat 2011;126:695-703.

Cluze C, Rey D, **Huiart L**, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. Ann Oncol 2012;23:882-90.

Communications affichées avec comité de sélection

Cluze C, Rey D, **Huiart L**, et al. Adjuvant Endocrine Therapy in Younger Women With Breast Cancer - Determinants of Interruptions Vary Over Time. European Multidisciplinary Cancer Congress on Integrating Basic and Translational Science, Surgery, Radiotherapy, Medical oncology, Advocacy and Care. Stockholm, Sweden, SEP 23-27, 2011 in: Eur J Cancer 2011;47,Sup1:S381-S381